

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 617 881**

51 Int. Cl.:

C07D 409/12 (2006.01)

A61K 31/4704 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.04.2013 PCT/JP2013/062681**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.10.2013 WO2013162046**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.04.2013 E 13722129 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.01.2017 EP 2841431**

54 Título: **Dihidrato de compuesto de benzotiofeno y proceso de producción del mismo**

30 Prioridad:

23.04.2012 US 201261636920 P
15.03.2013 US 201361791378 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.06.2017

73 Titular/es:

OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LIMITED
(100.0%)
9, Kanda-Tsukasamachi 2-chome Chiyoda-ku
Tokyo 101-8535, JP

72 Inventor/es:

YAMASHITA, HIROSHI;
SATO, TETSUYA;
MINOWA, TAKUYA;
HOSHIKA, YUSUKE;
TOYOFUKU, HIDEKAZU;
YAMAGUCHI, TATSUYA;
SOTA, MASAHIRO;
KAWANO, SHUUJI;
NAKAMURA, TAKAYUKI;
ETO, RYOHEI;
IKEBUCHI, TAKUMA;
MORIYAMA, KEI y
ITO, NOBUAKI

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 617 881 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

Dihidrato de compuesto de benzotiofeno y proceso de producción del mismo

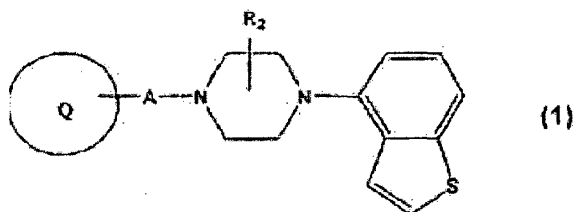
Campo técnico

La presente invención se refiere a un dihidrato de un compuesto de benzotiofeno.

5 Técnica anterior

Se conoce un compuesto heterocíclico que tiene un sustituyente o sustituyentes específicos como principio activo que tiene actividad inhibitoria de la captación de serotonina (o actividad inhibitoria de la re-captación de serotonina), además de actividad agonista parcial de receptor de la dopamina D_2 (actividad agonista parcial de receptor D_2), actividad antagonista de receptor de serotonina $5-HT_{2A}$ (actividad antagonista de receptor de $5-HT_{2A}$), y actividad antagonista de receptor de adrenalina α_1 (actividad antagonista de receptor α_1) (Bibliografía de patente (PTL) 1). Este principio activo tiene un espectro terapéutico amplio para enfermedades del sistema nervioso central (particularmente esquizofrenia).

En el campo farmacéutico, se ha deseado el desarrollo de preparaciones farmacéuticas que sean adecuadas según la gravedad de la enfermedad en diversos pacientes en necesidad de tratamiento, predisposición del paciente, y otros factores. Aunque el compuesto heterocíclico desvelado en PTL 1 anterior es conocido por tener un amplio espectro terapéutico para enfermedades neurológicas, actualmente se desea el desarrollo de un agente terapéutico más eficaz. El documento US 2011/152286 A1 se refiere a un compuesto heterocíclico representado por la fórmula general (1) que se dice que tiene un amplio espectro de tratamiento para trastornos mentales que incluyen sistema nervioso central



20

trastornos, sin efectos secundarios y alta seguridad.

Lista de citas

Bibliografía de patentes

PTL 1: JP2006-316052A

25 Sumario de la invención

Problema técnico

Es un objetivo de la presente invención proporcionar un compuesto que pueda usarse como un agente terapéutico más superior para enfermedades del sistema nervioso central.

Solución al problema

Los presentes inventores realizaron una amplia investigación para desarrollar un agente terapéutico más superior para enfermedades del sistema nervioso central. Como resultado, los inventores encontraron que entre los compuestos heterocíclicos desvelados en PTL 1, un compuesto de benzotiofeno específico que está en forma de un dihidrato del compuesto de benzotiofeno (en lo sucesivo también denominado el "dihidrato de la presente invención") puede ser el agente terapéutico deseado. Además, los presentes inventores encontraron que cuando el dihidrato de la presente invención se usa como inyección intramuscular para tratar enfermedades del sistema nervioso central, funciona como una sustancia farmacológicamente activa altamente eficaz.

35

La presente invención se ha llevado a cabo basándose en este hallazgo. La presente invención proporciona un novedoso dihidrato del compuesto de benzotiofeno representado por la fórmula (I).

La presente invención proporciona un novedoso dihidrato y un compuesto de benzotiofeno que comprende el dihidrato mostrado en los puntos 1 a 13.

40

Punto 1. Un dihidrato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona.

- Punto 2. El dihidrato según el punto 1 que tiene picos característicos a ángulos de difracción (2θ) de $8,1^\circ$, $8,9^\circ$, $15,1^\circ$, $15,6^\circ$ y $24,4^\circ$ en un patrón de difracción de rayos X de polvo medido por radiación de cobre de $\lambda = 1,5418\text{\AA}$ a través de un monocromador.
- 5 Punto 3. El dihidrato según el punto 1 o 2 que tiene picos característicos a 3509 cm^{-1} , 2934 cm^{-1} , 2812 cm^{-1} , 1651 cm^{-1} , 1626 cm^{-1} , 1447 cm^{-1} , 1223 cm^{-1} y 839 cm^{-1} en un espectro de absorción de infrarrojos como se mide por un método de comprimido de bromuro de potasio.
- Punto 4. El dihidrato según uno cualquiera de los puntos 1 a 3 que tiene picos característicos a 1497 cm^{-1} , 1376 cm^{-1} , 1323 cm^{-1} , 1311 cm^{-1} , 1287 cm^{-1} , 1223 cm^{-1} y 781 cm^{-1} en un espectro Raman.
- 10 Punto 5. El dihidrato según uno cualquiera de los puntos 1 a 4 que contiene agua en una cantidad del 6,5 al 8,8 % en peso.
- Punto 6. El dihidrato según uno cualquiera de los puntos 1 a 5 que tiene picos en un espectro de RMN ^1H a:
- | | | |
|----|-----------|-----------------------------|
| | 1,64 ppm | (tt, J=7,4Hz, J=7,4Hz, 2H), |
| | 1,80 ppm | (tt, J=7,0Hz, J=7,0Hz, 2H), |
| | 2,44 ppm | (t, J=7,5Hz, 2H), |
| 15 | 2,62 ppm | (a, 4H), |
| | 3,06 ppm | (a, 4H), |
| | 3,32 ppm | (s, 4H + H ₂ O), |
| | 4,06 ppm | (t, J=6,5Hz, 2H), |
| | 6,29 ppm | (d, J=9,5Hz, 1H), |
| 20 | 6,80 ppm | (d, J=2,5Hz, 1H), |
| | 6,80 ppm | (dd, J=2,5Hz, J=9,0Hz, 1H), |
| | 6,88 ppm | (d, J=7,5Hz, 1H), |
| | 7,27 ppm | (dd, J=7,8Hz, J=7,8Hz, 1H), |
| | 7,40 ppm | (dd, J=0,5Hz, J=5,5Hz, 1H), |
| 25 | 7,55 ppm | (d, J=9,0Hz, 1H), |
| | 7,61 ppm | (d, J=8,0Hz, 1H), |
| | 7,69 ppm | (d, J=5,5Hz, 1H), |
| | 7,80 ppm | (d, J=9,5Hz, 1H), y |
| | 11,57 ppm | (s, 1H). |
- 30 Punto 7. Un compuesto de benzotiofeno para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad del sistema nervioso central, comprendiendo el compuesto el dihidrato según uno cualquiera de los puntos 1 a 6 y un anhidrato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona, y estando el dihidrato contenido en una cantidad del 60 % en peso o más en el compuesto.
- 35 Punto 8. Un dihidrato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad del sistema nervioso central.
- Punto 9. El uso según el punto 8, en el que la enfermedad del sistema nervioso central está seleccionada del grupo que consiste en esquizofrenia, esquizofrenia resistente al tratamiento, refractaria y crónica, trastorno psíquico, trastorno psicótico, trastorno del estado de ánimo, trastorno bipolar, manía, depresión, depresión endógena, depresión mayor, depresión melancólica y resistente al tratamiento, trastorno distímico, trastorno ciclotímico, trastorno de ansiedad, trastorno somatoforme, trastorno fingido, trastorno disociativo, trastorno sexual, trastorno de la alimentación, trastorno del sueño, trastorno de adaptación, trastorno relacionado con sustancias, anhedonia, delirio, deterioro cognitivo, deterioro cognitivo asociado a enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, y otras enfermedades neurodegenerativas, SCPD producido por deterioro cognitivo, deterioro cognitivo en esquizofrenia, deterioro cognitivo producido por esquizofrenia resistente al tratamiento, refractaria o crónica, vómitos,
- 45

mareo, obesidad, migraña, dolor, retraso mental, autismo, síndrome de Tourette, trastorno de tics, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, trastorno de conducta y síndrome de Down.

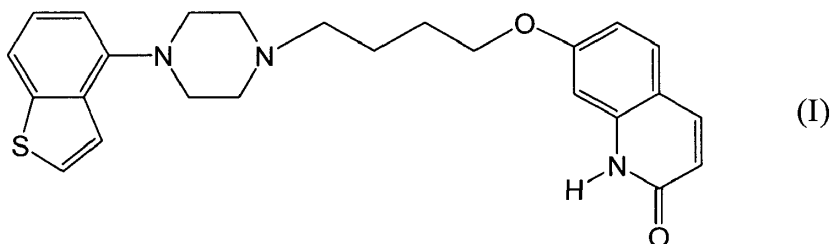
5 Punto 10. Un agonista parcial del receptor de la dopamina D_2 y/o un antagonista del receptor de 5-HT_{2A} y/o un inhibidor de la captación de serotonina y/o un inhibidor de la recaptación de serotonina y/o un antagonista de receptor α_1 que comprende el dihidrato según uno cualquiera de los puntos 1 a 6 como principio activo.

Punto 11. Una composición farmacéutica que comprende el dihidrato según uno cualquiera de los puntos 1 a 6 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

El dihidrato de la presente invención y el proceso de producción del dihidrato se describen en detalle a continuación.

• Proceso de producción del dihidrato del compuesto de benzotiofeno según la presente invención

10 El compuesto de benzotiofeno denominado el dihidrato del compuesto de benzotiofeno según la presente invención es 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona representado por la fórmula (I).



El dihidrato del compuesto de benzotiofeno representado por la fórmula (I) según la presente invención puede producirse a partir de un anhídrido del compuesto de benzotiofeno o una sal del mismo.

15 El compuesto de benzotiofeno (en forma de un anhídrido) de fórmula (I), a partir del cual se produce el dihidrato de la presente invención, es un compuesto conocido, y puede obtenerse por el método de producción desvelado en el Ejemplo 1 del documento JP2006-316052A o según los Ejemplos de referencia 1 y 2 descritos más adelante en el presente documento.

20 El dihidrato del compuesto de benzotiofeno de fórmula (I) según la presente invención puede producirse por las etapas (1) a (3) descritas anteriormente.

En la etapa (1), se mezclan al menos un ácido orgánico seleccionado del grupo que consiste en ácido acético y ácido láctico, una disolución mixta de etanol-agua y el compuesto de benzotiofeno de fórmula (I) (en forma de un anhídrido) para preparar una disolución de ácido.

El ácido láctico que se usa como ácido orgánico puede ser la forma D, forma L, o una mezcla de las mismas.

25 La disolución mixta de etanol-agua usada en la etapa (1) se prepara preferentemente para contener etanol en una cantidad de aproximadamente el 95 % en volumen o menos, más preferentemente aproximadamente el 70 % en volumen o menos, e incluso más preferentemente aproximadamente el 60 % en volumen o menos. Cuando la disolución mixta de etanol-agua contiene etanol en una cantidad del 95 % en volumen o menos, puede obtenerse un dihidrato del compuesto de benzotiofeno representado por la fórmula (I). Aunque el límite inferior de la cantidad de etanol en la disolución no está particularmente limitado, es preferentemente aproximadamente el 20 % en volumen, y más preferentemente aproximadamente el 30 % en volumen.

30 La concentración del compuesto de benzotiofeno de fórmula (I) en la disolución mixta de etanol-agua es preferentemente aproximadamente del 0,1 al 30 % en peso (% en peso/peso), más preferentemente aproximadamente del 0,5 al 20 % en peso, e incluso más preferentemente aproximadamente del 1 al 10 % en peso. Cuando la concentración del compuesto de benzotiofeno de fórmula (I) se establece al intervalo anteriormente mencionado, el compuesto de benzotiofeno de fórmula (I) puede disolverse completamente en la disolución mixta de etanol-agua, y puede obtenerse un dihidrato con una pureza más alta realizando las etapas posteriores (etapas (2) y (3)) descritas más adelante.

40 La cantidad de ácido orgánico en la disolución mixta de etanol-agua no está particularmente limitada, en tanto que el sistema pueda ajustarse a una condición ácida. Por ejemplo, la disolución mixta orgánica no está particularmente limitada, en tanto que el sistema pueda ajustarse a una condición ácida. Por ejemplo, el ácido orgánico está preferentemente contenido en una cantidad de aproximadamente el 0,1 al 20 % en peso, más preferentemente aproximadamente del 0,3 al 10 % en peso, e incluso más preferentemente aproximadamente del 0,5 al 5 % en peso.

45 La cantidad de ácido orgánico no está particularmente limitada, en tanto que el sistema pueda ajustarse a una condición ácida. Por ejemplo, el ácido orgánico está preferentemente contenido en una cantidad de

aproximadamente 5 a 100 partes en peso, más preferentemente aproximadamente 20 a 80 partes en peso, basadas en 100 partes en peso del compuesto de benzotiofeno de fórmula (I).

5 La temperatura a la que la disolución se prepara en la etapa (1) no está particularmente limitada, en tanto que se cumplan las siguientes condiciones: el compuesto de benzotiofeno de fórmula (I) se disuelve en un líquido que contiene el ácido orgánico anteriormente mencionado y la disolución mixta de etanol-agua; etanol, agua, o el ácido orgánico no se vaporiza; y el compuesto de benzotiofeno no se descompone. Específicamente, la temperatura es preferentemente aproximadamente 50 a 120 °C, y más preferentemente aproximadamente 70 a 100 °C. Puede usarse una temperatura de reflujo (aproximadamente 80 °C).

En la etapa (2), la disolución obtenida en la etapa (1) se enfría.

10 La temperatura de enfriamiento es 5 °C o menos, preferentemente aproximadamente 0 °C o menos, y más preferentemente -2 °C o menos. Cuando el pH de la disolución se ajusta con un álcali en una etapa posterior, se genera calor. Por tanto, cuando la temperatura de enfriamiento es superior a 5 °C, el rendimiento del dihidrato de la presente invención tiende a ser insuficiente. El límite inferior de la temperatura de enfriamiento en la etapa (2) no está particularmente limitado. Sin embargo, en vista del hecho de que la temperatura debe elevarse en la etapa posterior y que puede congelarse el agua, el límite inferior de la temperatura de enfriamiento es preferentemente aproximadamente -20 °C, y más preferentemente aproximadamente -10 °C.

En la etapa (3), la disolución enfriada en la etapa (2) se mezcla con un álcali para ajustar el pH a 7 o más. Ejemplos del álcali incluyen hidróxido sódico, hidróxido potásico, y similares.

20 Para mezclar la disolución enfriada en la etapa (2) con un álcali, puede usarse una disolución acuosa de álcali preparada de antemano. La concentración de la disolución acuosa de álcali es, por ejemplo, aproximadamente del 0,1 al 25 % en peso, y más preferentemente aproximadamente del 0,5 al 10 % en peso.

25 Para evitar un aumento rápido de la temperatura de la disolución mixta en el sistema mediante la adición de un álcali (disolución acuosa) como se ha descrito anteriormente, el álcali (disolución acuosa) se enfría previamente preferentemente. La temperatura del álcali (disolución acuosa) es preferentemente aproximadamente -5 a 15 °C, y más preferentemente aproximadamente -2 a 5 °C.

La cantidad de álcali no está particularmente limitada, en tanto que la disolución en el sistema pueda ajustarse a un pH de 7 o más. Por ejemplo, un álcali se añade preferentemente en una cantidad de aproximadamente 0,3 a 10 partes en peso, y más preferentemente aproximadamente 0,5 a 3 partes en peso, por parte en peso del ácido orgánico incorporado en la disolución en la etapa (1).

30 En la etapa (3), la disolución se ajusta con un álcali a un pH de 7 o más, más preferentemente aproximadamente 7,5 o más, y todavía más preferentemente aproximadamente 8 o más. Cuando el pH es inferior a 7, el rendimiento del dihidrato de la presente invención tiende a ser insuficiente. Aunque el límite superior del pH no está particularmente limitado, es preferentemente, por ejemplo, un pH de aproximadamente 12, y más preferentemente un pH de aproximadamente 10, para facilitar el lavado del dihidrato precipitado de la presente invención y la formación de una sal del compuesto de benzotiofeno en condiciones fuertemente alcalinas.

Realizando las etapas (1) a (3), precipita el dihidrato de la presente invención.

El dihidrato precipitado de la presente invención se separa en fases sólidas y líquidas por un método conocido y se purifica lavando con agua.

40 Preferentemente, el dihidrato obtenido del compuesto de benzotiofeno de fórmula (I) se calienta a aproximadamente 10 °C o superior, y más preferentemente aproximadamente 10 a aproximadamente 50 °C.

• Dihidrato del compuesto de benzotiofeno de fórmula (I)

A continuación se muestran las propiedades fisicoquímicas del dihidrato de la presente invención obtenido por el proceso de producción anterior.

45 La forma cristalina del dihidrato de la presente invención obtenido por el proceso de producción anterior puede incluir un hidrato del compuesto de benzotiofeno o una sal del mismo obtenida por el proceso de producción anterior.

• Difracción de rayos X de polvo

50 El dihidrato de la presente invención se identifica por un patrón de difracción de rayos X de polvo medido por radiación de cobre de $\lambda = 1,5418\text{\AA}$ a través de un monocromador. El dihidrato de la presente invención tiene los picos mostrados en la Fig. 2 en el patrón de difracción de rayos X de polvo, y tiene picos característicos en los siguientes ángulos de difracción (2θ) en el patrón de difracción de rayos X de polvo. Estos picos son diferentes de los picos del compuesto de benzotiofeno conocido de fórmula (I) (en forma de un anhidrato).

Ángulos de difracción (2θ)

8,1°

8,9°

15,1°

15,6°

5 24,4°

El dihidrato de la presente invención tiene picos en los siguientes ángulos de difracción (2θ) como se muestra en la Fig. 2, además de los picos anteriormente mencionados.

Ángulos de difracción (2θ)

10 11,6°, 12,2°, 14,0°, 16,3°, 18,1°, 18,4°, 18,9°, 19,5°, 20,5°, 21,5°, 22,6°, 23,3°, 25,0°, 26,1°, 26,4°, 27,1°, 28,1°, 28,5°, 28,9°, 29,8°, 30,4°, 30,7°, 31,6°, 32,9°, 33,9°, 34,4°, 35,2°, 36,0°, 36,7°, 37,4°, 38,3°.

Aunque los ángulos de difracción (2θ) anteriores pueden contener un error de $-0,2$ a $+0,2^\circ$ según el aparato de medición, condiciones de medición, etc., un nivel de error tal está dentro de un intervalo aceptable en la presente invención.

• Medición de absorción de infrarrojos

15 El dihidrato de la presente invención se identifica por un espectro de absorción de infrarrojos medido por el método de comprimido de bromuro de potasio. En el espectro de absorción de infrarrojos, el dihidrato de la presente invención tiene un espectro mostrado en la Fig. 3, y tiene picos en los siguientes números de onda (cm^{-1}):

Números de onda

20 3509 cm^{-1}

2934 cm^{-1}

2812 cm^{-1}

1651 cm^{-1}

1626 cm^{-1}

1447 cm^{-1}

25 1223 cm^{-1}

839 cm^{-1}

El dihidrato de la presente invención tiene picos en los números de onda mostrados en la Fig. 3, además de los picos anteriormente mencionados.

30 Aunque los números de onda (cm^{-1}) pueden contener un error de $-0,5$ a $+0,5\%$ según el aparato de medida, condiciones de medición, etc., un nivel de error tal está dentro de un intervalo aceptable en la presente invención.

El dihidrato de la presente invención se identifica por un espectro Raman. El dihidrato de la presente invención tiene el espectro mostrado en la Fig. 4 y tiene picos en la proximidad de los siguientes números de onda (cm^{-1}):

Números de onda

35 1497 cm^{-1}

1376 cm^{-1}

1323 cm^{-1}

1311 cm^{-1}

1287 cm^{-1}

1223 cm^{-1}

40 781 cm^{-1}

El dihidrato de la presente invención tiene picos en la proximidad de los siguientes números de onda como se muestra en la Fig. 4, además de los picos anteriormente mencionados:

Números de onda

5 1656 cm^{-1} , 1613 cm^{-1} , 1563 cm^{-1} , 1512 cm^{-1} , 1468 cm^{-1} , 1446 cm^{-1} , 1241 cm^{-1} , 1203 cm^{-1} , 1145 cm^{-1} , 1096 cm^{-1} , 1070 cm^{-1} , 971 cm^{-1} , 822 cm^{-1}

• Contenido de agua

El dihidrato de la presente invención contiene agua en una cantidad del 6,5 al 8,8 % en peso, y más específicamente 7,3 al 8,1 % en peso. El contenido de agua se mide por el método de Karl Fischer.

• Medición de RMN ^1H

10 El dihidrato de la presente invención se identifica por picos medidos por espectroscopía de RMN ^1H . El dihidrato de la presente invención tiene el espectro de RMN ^1H mostrado en la Fig. 1, y tiene picos de protones en el espectro de RMN ^1H medido en el Ejemplo 1 más adelante.

El hidrato del compuesto de benzotiofeno de fórmula (I) se obtiene durante el proceso de producción del dihidrato como se ha descrito anteriormente. Se muestran a continuación las propiedades fisicoquímicas del hidrato.

15 • Difracción de rayos X de polvo

El hidrato del compuesto de benzotiofeno de fórmula (I) tiene los picos mostrados en la Fig. 10 en un patrón de difracción de rayos X de polvo medido del mismo modo que antes, y tiene picos característicos en los siguientes ángulos de difracción (2θ). Estos picos son diferentes de los picos del compuesto de benzotiofeno conocido de fórmula (I) (en forma de un anhidrato) en el patrón de difracción de rayos X de polvo.

20 Ángulos de difracción (2θ)

7,7°

9,4°

11,8°

18,9°

25 24,0°

El hidrato del compuesto de benzotiofeno de fórmula (I) tiene picos en los siguientes ángulos de difracción (2θ) como se muestra en la Fig. 10, además de los picos anteriormente mencionados.

Ángulos de difracción (2θ)

30 5,7°, 8,1°, 8,8°, 10,7°, 12,6°, 13,6°, 13,9°, 15,0°, 15,6°, 16,6°, 17,2°, 17,7°, 19,8°, 20,4°, 21,2°, 21,6°, 22,2°, 23,1°, 25,2°, 25,8°, 26,7°, 27,2°, 27,9°, 28,7°, 29,3°, 30,2°, 31,2°, 33,4°

• Compuesto de benzotiofeno que contiene el dihidrato de la presente invención

35 La presente invención proporciona además un compuesto de benzotiofeno que comprende un dihidrato del compuesto de benzotiofeno de fórmula (I) y un anhidrato del compuesto de benzotiofeno de fórmula (I) o una sal del mismo. El compuesto de benzotiofeno puede usarse como un terapéutico y/o agente profiláctico para enfermedades del sistema nervioso central.

El dihidrato del compuesto de benzotiofeno de fórmula (I) puede consistir solo en el dihidrato de la presente invención o puede estar en forma de una mezcla del dihidrato de la presente invención con un hidrato del compuesto de benzotiofeno de fórmula (I).

40 El compuesto de benzotiofeno contiene preferentemente el dihidrato en una cantidad del 60 % en peso o más, preferentemente del 80 % en peso o más, y más preferentemente del 90 % en peso o más.

45 El dihidrato de la presente invención puede pulverizarse además a un diámetro de partícula medio deseado. Métodos de pulverización que pueden usarse incluyen procesos de molienda en seco y procesos de molienda en húmedo. Ejemplos de molinos útiles en tales procesos de molienda incluyen molinos de chorro, molinos de bolas (por ejemplo, molino Dyno), y otros molinos de baja energía (por ejemplo, molinos de rodillos), y molinos de alta energía. Ejemplos de molinos de alta energía incluyen molinos de Netzsch, molinos DC, molinos planetarios, y similares. El dihidrato pulverizado de la presente invención tiene preferentemente un diámetro de partícula medio de aproximadamente 1 a 10 μm , más preferentemente aproximadamente 2 a 8 μm , e incluso más preferentemente

aproximadamente 2 a 6 μm . El dihidrato pulverizado se incluye dentro del alcance del dihidrato de la presente invención.

El término "diámetro de partícula medio", como se usa en el presente documento, se refiere al diámetro medio volumétrico como se mide por un método de dispersión de luz láser (LLS). La distribución del tamaño de partícula se mide por un método de LLS, y el diámetro de partícula medio se calcula a partir de la distribución del tamaño de partícula.

El dihidrato del compuesto de benzotiofeno de fórmula (I) puede ser co-cristales farmacéuticamente aceptables. El término "co-cristal", como se usa en el presente documento, significa un material cristalino que comprende dos o más sólidos únicos a temperatura ambiente, conteniendo cada uno características físicas distintivas (tales como estructura, punto de fusión y calor de fusión). Pueden producirse co-cristales según métodos de co-cristalización conocidos.

• Preparación farmacéutica que contiene el dihidrato de la presente invención

El dihidrato de la presente invención es útil como una preparación farmacéutica para tratar enfermedades del sistema nervioso central.

La preparación farmacéutica se usa en forma de una preparación farmacéutica habitual, y se prepara usando diversos diluyentes y excipientes generalmente usados, tales como cargas, sustancias de relleno, aglutinantes, agentes humectantes, disgregantes, tensioactivos, lubricantes, etc. La forma de una preparación farmacéutica tal puede seleccionarse según el fin de la terapia. Ejemplos típicos incluyen comprimidos, píldoras, polvos, disoluciones, suspensiones, emulsiones, gránulos, cápsulas, supositorios, inyecciones (disoluciones, suspensiones, etc.) y similares.

Para formar comprimidos, puede usarse cualquiera de diversos vehículos convencionalmente conocidos en este campo. Ejemplos de los mismos incluyen lactosa, azúcar blanco, cloruro sódico, glucosa, urea, almidón, carbonato cálcico, caolín, celulosa cristalina, ácido silícico, y otros excipientes; agua, etanol, propanol, jarabe simple, disoluciones de glucosa, disoluciones de almidón, disoluciones de gelatina, carboximetilcelulosa, Shellac, metilcelulosa, fosfato de potasio, polivinilpirrolidona y otros aglutinantes; almidón seco, alginato de sodio, polvo de agar, polvo de laminarina, hidrogenocarbonato de sodio, carbonato cálcico, ésteres de ácidos grasos de polioxietileno-sorbitano, laurilsulfato de sodio, monoglicéridos de ácido esteárico, almidón, lactosa, y otros disgregantes; azúcar blanco, estearina, manteca de cacao, aceites hidrogenados, y otros inhibidores de la disgregación; bases de amonio cuaternario, laurilsulfato de sodio, y otros promotores de la absorción; glicerol, almidón, y otros agentes humectantes; almidón, lactosa, caolín, bentonita, ácido silícico coloidal, y otros adsorbentes; talco purificado, estearatos, ácido bórico polvo, polietilenglicol y otros lubricantes; etc. Además, tales comprimidos pueden recubrirse con materiales de recubrimiento típicos según se requiera, para preparar, por ejemplo, comprimidos recubiertos de azúcar, comprimidos recubiertos de gelatina, comprimidos recubiertos entéricos, comprimidos recubiertos de película, comprimidos de doble capa o multicapa, etc.

Para formar píldoras, puede usarse cualquiera de los diversos vehículos convencionalmente conocidos en este campo. Ejemplos de los mismos incluyen glucosa, lactosa, almidón, manteca de cacao, aceites vegetales hidrogenados, caolín, talco, y otros excipientes; goma arábiga en polvo, tragacanto en polvo, gelatina, etanol, y otros aglutinantes; laminarina, agar y otros disgregantes; etc.

Para formar supositorios, puede usarse cualquiera de los diversos vehículos convencionalmente conocidos en este campo. Ejemplos de los mismos incluyen polietilenglicol, manteca de cacao, alcoholes superiores, ésteres de alcoholes superiores, gelatina, glicéridos semisintéticos, etc.

Pueden prepararse cápsulas mezclando el principio activo con un vehículo anteriormente mencionado y encerrando el resultado en una cápsula de gelatina dura, cápsula blanda, o similares.

Para formar preparaciones inyectables, se esteriliza una disolución, emulsión o suspensión, y preferentemente se hace isotónica con la sangre.

Puede emplearse cualquiera de los diluyentes ampliamente usados para tales formas en este campo para formar la preparación inyectable. Ejemplos de tales diluyentes incluyen agua, etanol, macrogol, propilenglicol, alcohol isoestearílico etoxilado, alcohol isoestearílico polioxilado, ésteres de ácidos grasos de polioxietileno-sorbitano, etc.

En este caso, la preparación farmacéutica puede contener cloruro sódico, glucosa o glicerol en una cantidad suficiente para preparar una disolución isotónica, y puede contener solubilizantes convencionales, tampones, agentes analgésicos, etc. Además, si fuera necesario, la preparación farmacéutica puede contener agentes colorantes, conservantes, fragancias, aromas, edulcorantes, etc., y/u otras medicinas.

La cantidad de dihidrato de la presente invención contenida en la preparación farmacéutica no está limitada, y puede seleccionarse adecuadamente de un amplio intervalo. La cantidad es generalmente aproximadamente del 1 al 70 % en peso, y preferentemente aproximadamente del 1 al 30 % en peso de la preparación farmacéutica.

La vía de administración de la preparación farmacéutica de la presente invención no está particularmente limitada, y la preparación se administra por una vía adecuada para la forma de la preparación, la edad del paciente, sexo y otras condiciones, y el estado de enfermedad. Por ejemplo, comprimidos, píldoras, disoluciones, suspensiones, emulsiones, gránulos y cápsulas se administran por vía oral. Las preparaciones inyectables se administran por vía intravenosa individualmente o mezcladas con transfusiones por inyección típicas, tales como disoluciones de glucosa, disoluciones de aminoácidos o similares, o se administran individualmente por vía intramuscular, intracutánea, subcutánea o intraperitoneal, según se requiera. Los supositorios se administran por vía intrarrectal.

La dosificación de la preparación farmacéutica de la presente invención se selecciona adecuadamente según el método de uso, la edad del paciente, sexo y otras condiciones, y la gravedad de la enfermedad. La cantidad de principio activo es normalmente aproximadamente 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal/día. Además, se desea que la preparación farmacéutica en cada unidad de la forma de administración contenga el principio activo en una cantidad de aproximadamente 1 a 200 mg.

Ejemplos específicos de enfermedades del sistema nervioso central tratadas por la preparación farmacéutica que contiene el dihidrato de la presente invención incluyen esquizofrenia, tal como esquizofrenia resistente al tratamiento, refractaria y crónica, trastorno psíquico, trastorno psicótico, trastorno del estado de ánimo, trastorno bipolar (por ejemplo, trastorno bipolar I y trastorno bipolar II), manía, depresión, depresión endógena, depresión mayor, depresión melancólica y resistente al tratamiento, trastorno distímico, trastorno ciclotímico, trastorno de ansiedad (por ejemplo, crisis de angustia, trastorno de angustia, agorafobia, fobia social, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés postraumático, trastorno de ansiedad generalizada y trastorno de estrés agudo), trastorno somatoforme (por ejemplo, histeria, trastorno de somatización, trastorno de conversión, trastorno de dolor e hipocondría), trastorno fingido, trastorno disociativo, trastorno sexual (por ejemplo, disfunción sexual, trastorno de la libido, trastorno de la excitación sexual y disfunción eréctil), trastorno de la alimentación (por ejemplo, anorexia nerviosa y bulimia nerviosa), trastorno del sueño, trastorno de adaptación, trastorno relacionado con sustancias (por ejemplo, abuso de alcohol, intoxicación etílica y adicción a drogas, adicción a anfetaminas y narcotismo), anhedonia (por ejemplo, anhedonia iatrogénica, anhedonia de una causa psíquica o mental, anhedonia asociada a depresión, anhedonia asociada a esquizofrenia), delirio, deterioro cognitivo, deterioro cognitivo asociado a enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, y otras enfermedades neurodegenerativas, SCPD (síntomas conductuales y psicológicos de la demencia) producidos por deterioro cognitivo, deterioro cognitivo en esquizofrenia, deterioro cognitivo producido por esquizofrenia resistente al tratamiento, refractaria o crónica, vómitos, mareo, obesidad, migraña, dolor, retraso mental, trastorno autístico (autismo), síndrome de Tourette, trastorno de tics, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, trastorno de conducta, síndrome de Down, etc.; y diversas otras enfermedades del sistema nervioso central. La preparación farmacéutica que contiene el dihidrato del compuesto de benzotiofeno es extremadamente eficaz para la mejora de estas enfermedades del sistema nervioso central.

Efectos ventajosos de la invención

La presente invención proporciona un novedoso dihidrato del compuesto de benzotiofeno representado por la fórmula (I) o de una sal del mismo. La presente invención también permite la producción de un dihidrato deseado de una manera industrialmente ventajosa empleando un método de fabricación específico para el compuesto de benzotiofeno representado por la fórmula (I) o una sal del mismo.

Además, la presente invención es ventajosa porque cuando el dihidrato se usa como un fármaco, su efecto farmacológico puede ser sorprendentemente retenido después de la administración a un paciente.

Cuando el dihidrato de la presente invención se usa como principio activo de una preparación inyectable intramuscular, la estimulación después de la inyección intramuscular es baja y así eficaz.

Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 muestra el espectro de RMN ^1H del dihidrato del compuesto de benzotiofeno representado por la fórmula (I) preparado en el Ejemplo 1.

La Fig. 2 muestra el patrón de difracción de rayos X de polvo del dihidrato del compuesto de benzotiofeno representado por la fórmula (I) preparado en el Ejemplo 1.

La Fig. 3 muestra el espectro de absorción de infrarrojos del dihidrato del compuesto de benzotiofeno representado por la fórmula (I) preparado en el Ejemplo 1.

La Fig. 4 muestra el espectro Raman del dihidrato del compuesto de benzotiofeno representado por la fórmula (I) preparado en el Ejemplo 1.

La Fig. 5 muestra el espectro de RMN ^1H del compuesto de benzotiofeno representado por la fórmula (I) preparado en el Ejemplo 2.

La Fig. 6 muestra el patrón de difracción de rayos X de polvo del dihidrato del compuesto de benzotiofeno representado por la fórmula (I) preparado en el Ejemplo 2.

La Fig. 7 muestra el espectro de absorción de infrarrojos del dihidrato del compuesto de benzotiofeno representado por la fórmula (I) preparado en el Ejemplo 2.

La Fig. 8 muestra el espectro Raman del dihidrato del compuesto de benzotiofeno representado por la fórmula (I) preparado en el Ejemplo 2.

5 La Fig. 9 muestra el espectro Raman del dihidrato del compuesto de benzotiofeno representado por la fórmula (I) preparado en el Ejemplo 3.

La Fig. 10 muestra el patrón de difracción de rayos X de polvo del hidrato del compuesto de benzotiofeno representado por la fórmula (I) preparado en el Ejemplo de referencia 3.

10 La Fig. 11 muestra el espectro de RMN ¹H del anhidrato del compuesto de benzotiofeno representado por la fórmula (I) preparado en Ejemplo comparativo 1.

La Fig. 12 muestra el patrón de difracción de rayos X de polvo del anhidrato del compuesto de benzotiofeno preparado en el Ejemplo comparativo 1.

La Fig. 13 muestra el espectro de absorción de infrarrojos del anhidrato del compuesto de benzotiofeno preparado en el Ejemplo comparativo 1.

15 La Fig. 14 es un gráfico que muestra el perfil de concentración media en sangre-tiempo del compuesto (I) después de ser inyectado en el músculo del muslo de un perro.

Descripción de realizaciones

Ejemplos

20 La presente invención se describe en más detalle con referencia a los ejemplos y ejemplos de prueba. Sin embargo, el alcance de la invención no se limita a estos ejemplos.

Ejemplo de referencia 1: Síntesis de 7-(4-clorobutoxi)-1H-quinolin-2-ona

25 Se mezclaron metanol (149 l), 7-hidroxi-1H-quinolin-2-ona (14,87 kg) e hidróxido potásico (6,21 kg) y se agitaron. Después de la disolución, se añadió adicionalmente 1-bromo-4-clorobutano (47,46 kg) a la misma y la mezcla resultante se agitó a reflujo durante siete horas. A partir de aquí, la mezcla se agitó a 10 °C durante una hora. El cristal precipitado se centrifugó y se lavó con metanol (15 l). Se recogió el cristal húmedo y se dispuso en un tanque. Se añadió agua (149 l) al mismo, seguido de agitación a temperatura ambiente. Después de la centrifugación, el sólido resultante se lavó con agua (30 l). Se recogió el cristal húmedo y se dispuso en un tanque. Después de añadir metanol (74 l), la mezcla se agitó a reflujo durante una hora, se enfrió a 10 °C, y entonces se agitó. El cristal precipitado se centrifugó y se lavó con metanol (15 l). El cristal separado se secó a 60 °C para obtener 7-(4-clorobutoxi)-1H-quinolin-2-ona (15,07 kg).

Ejemplo de referencia 2: Síntesis de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona

35 Se mezclaron agua (20 l), carbonato de potasio (1,84 kg), clorhidrato de 1-benzo[b]tiofen-4-il-piperazina (3,12 kg) y etanol (8 l) y se agitaron a 50 °C. La 7-(4-clorobutoxi)-1H-quinolin-2-ona (2,80 kg) obtenida en el Ejemplo de referencia 1 se añadió a la mezcla y se agitó a reflujo durante nueve horas. Después de concentrar el disolvente (8 l) a presión habitual, la mezcla se agitó a 90 °C durante una hora y entonces se enfrió a 9 °C. El cristal precipitado se centrifugó y entonces se lavó secuencialmente con agua (8 l) y etanol (6 l). El cristal separado se secó a 60 °C para obtener un producto en bruto. Se mezclaron el producto en bruto (4,82 kg) y etanol (96 l) en un recipiente de reacción, y se introdujo ácido acético (4,8 l) en el recipiente de reacción. La mezcla se agitó a reflujo durante una hora para disolver el producto en bruto. Después de introducir ácido clorhídrico (1,29 kg), la mezcla se enfrió a 10 °C. La mezcla se calentó otra vez, se sometió a reflujo durante una hora, y se enfrió a 7 °C. El cristal precipitado se centrifugó y se lavó con etanol (4,8 l). El cristal separado se secó a 60 °C para obtener clorhidrato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona (5,09 kg). Se mezclaron el clorhidrato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona (5,00 kg) resultante, etanol (45 l) y agua (30 l) en un recipiente de reacción. La mezcla se agitó a reflujo para disolver el clorhidrato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona. Se añadieron carbono activo (500 g) y agua (5 l) a la misma, y se realizó un tratamiento con carbono activo a reflujo durante 30 minutos. Después de realizar la filtración en caliente, se hizo fluir una disolución que contenía hidróxido sódico (511 g) disuelto en agua (1,5 l) en el recipiente de reacción mientras que se agita el filtrado a reflujo. Después de agitar a reflujo durante 30 minutos, se introdujo agua (10 l) a la misma y la mezcla se enfrió a aproximadamente 40 °C. El cristal precipitado se centrifugó y se lavó con agua (125 l). El cristal separado se secó a 80 °C para obtener 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona (3,76 kg).

Ejemplo 1: Preparación de dihidrato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona

Se mezclaron la 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona (3,2 kg) obtenida en el Ejemplo de referencia 2, etanol (64 l), agua (74 l) y ácido acético (1,77 kg) en un recipiente de reacción para preparar una

mezcla líquida ácida. La mezcla se agitó a reflujo para disolver la 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona (temperatura de reflujo: 84 °C). Después de enfriarse hasta -5 °C, la disolución obtenida anteriormente se introdujo, durante un periodo de 30 minutos, en una disolución que contenía 25 % de hidróxido sódico (5,9 kg) y agua (54 l) que se enfrió a 0 °C, para preparar una mezcla líquida con pH 10. Después de agitarse a 5 °C o menos durante una hora, la mezcla se calentó a 20 a 30 °C y se agitó adicionalmente durante siete horas. El cristal precipitado se filtró y se realizó lavado con agua (320 l) hasta que desapareció el álcali en el componente sólido (es decir, hasta que el valor de pH del filtrado fue 7). El componente sólido se secó entonces al aire hasta que su peso llegó a ser constante para obtener un dihidrato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona sólido blanco (sin moler, 3,21 kg).

La Fig. 1 muestra el espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆, TMS) del dihidrato preparado por el método anteriormente dicho. Como se muestra en la Fig. 1, en el espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆, TMS), los picos se observaron a 1,64 ppm (tt, J = 7,4 Hz, J = 7,4 Hz, 2H), 1,80 ppm (tt, J = 7,0 Hz, J = 7,0 Hz, 2H), 2,44 ppm (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,62 ppm (a, 4H), 3,06 ppm (a, 4H), 3,32 ppm (s, 4H + H₂O), 4,06 ppm (t, J = 6,5 Hz, 2H), 6,29 ppm (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,80 ppm (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,80 ppm (dd, J = 2,5 Hz, J = 9,0 Hz, 1H), 6,88 ppm (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,27 ppm (dd, J = 7,8 Hz, J = 7,8 Hz, 1H), 7,40 ppm (dd, J = 0,5 Hz, J = 5,5 Hz, 1H), 7,55 ppm (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,61 ppm (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,69 ppm (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,80 ppm (d, J = 9,5 Hz, 1H) y 11,57 ppm (s, 1H).

El espectro de difracción de rayos X de polvo del dihidrato preparado por el método anteriormente dicho se midió usando un difractómetro de rayos X (D8 ADVANCE, disponible de Bruker AXS). La Fig. 2 muestra el espectro de difracción de rayos X de polvo. Como se muestra en la Fig. 2, en el espectro de difracción de rayos X de polvo, los picos de difracción se observaron a 2θ = 8,1°, 8,9°, 15,1°, 15,6° y 24,4°. Aparte de aquellos mencionados anteriormente, los picos de difracción también se observaron a 2θ = 11,6°, 12,2°, 14,0°, 16,3°, 18,1°, 18,4°, 18,9°, 19,5°, 20,5°, 21,5°, 22,6°, 23,3°, 25,0°, 26,1°, 26,4°, 27,1°, 28,1°, 28,5°, 28,9°, 29,8°, 30,4°, 30,7°, 31,6°, 32,9°, 33,9°, 34,4°, 35,2°, 36,0°, 36,7°, 37,4° y 38,3°.

Se midió el espectro de IR (KBr) del dihidrato preparado por el método anteriormente dicho. La Fig. 3 muestra el espectro de IR (KBr). Como se muestra en la Fig. 3, en el espectro de IR (KBr), las bandas de absorción se observaron en la proximidad de los números de onda 3509 cm⁻¹, 2934 cm⁻¹, 2812 cm⁻¹, 1651 cm⁻¹, 1626 cm⁻¹, 1447 cm⁻¹, 1223 cm⁻¹ y 839 cm⁻¹.

Se midió el espectro Raman del dihidrato preparado por el método anteriormente dicho. La Fig. 4 muestra el espectro de Raman. Como se muestra en la Fig. 4, en el espectro de Raman, se observaron bandas de absorción en la proximidad de los números de onda 1497 cm⁻¹, 1376 cm⁻¹, 1323 cm⁻¹, 1311 cm⁻¹, 1287 cm⁻¹, 1223 cm⁻¹ y 781 cm⁻¹.

Aparte de aquellos mencionados anteriormente, también se observó absorción en la proximidad de los números de onda 1656 cm⁻¹, 1613 cm⁻¹, 1563 cm⁻¹, 1512 cm⁻¹, 1468 cm⁻¹, 1446 cm⁻¹, 1241 cm⁻¹, 1203 cm⁻¹, 1145 cm⁻¹, 1096 cm⁻¹, 1070 cm⁻¹, 971 cm⁻¹ y 822 cm⁻¹.

Se midió el contenido de agua del dihidrato preparado por el método anteriormente dicho usando un medidor de humedad (CA-100, disponible de Mitsubishi Chemical Analytech Co., Ltd.) por el método de Karl Fischer. Como resultado, el dihidrato tuvo un contenido de agua del 7,79 % en peso.

Ejemplo 2: Preparación de dihidrato finamente molido

Se molió el cristal de dihidrato (2,73 kg) obtenido en el Ejemplo 1 usando un molino de chorro. Aquí, la presión del aire se estableció a 5 kgf/cm², y la velocidad rotacional del alimentador se estableció a 20 rpm. Como resultado, se obtuvo dihidrato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona finamente molido (2,61 kg, 95,6 %).

El dihidrato (producto finamente molido) así obtenido tuvo un diámetro de partícula medio de 5,5 μm. El diámetro de partícula medio se midió usando un Microtrack HRA, fabricado por Nikkiso Co., Ltd.

La Fig. 5 muestra el espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆, TMS) del dihidrato preparado por el método anterior. Como se muestra en la Fig. 5, en el espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆, TMS), los picos se observaron a 1,64 ppm (tt, J = 7,3 Hz, J = 7,3 Hz, 2H), 1,80 ppm (tt, J = 6,9 Hz, J = 6,9 Hz, 2H), 2,44 ppm (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,62 ppm (a, 4H), 3,06 ppm (a, 4H), 3,32 ppm (s, 4H + H₂O), 4,06 ppm (t, J = 6,5 Hz, 2H), 6,29 ppm (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,80 ppm (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,80 ppm (dd, J = 2,3 Hz, J = 9,3 Hz, 1H), 6,88 ppm (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,27 ppm (dd, J = 8,0 Hz, J = 8,0 Hz, 1H), 7,40 ppm (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,55 ppm (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,61 ppm (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,69 ppm (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,80 ppm (d, J = 9,5 Hz, 1H) y 11,57 ppm (s, 1H).

Se midió el espectro de difracción de rayos X de polvo del dihidrato preparado por el método anteriormente dicho del mismo modo que en el Ejemplo 1. La Fig. 6 muestra el espectro de difracción de rayos X de polvo. Como se muestra en la Fig. 6, en el espectro de difracción de rayos X de polvo, se observaron picos de difracción a 2θ = 8,2°, 8,9°, 15,2°, 15,7° y 24,4°.

Aparte de aquellos mencionadas anteriormente, también se observaron picos de difracción a $2\theta = 6,8^\circ, 12,2^\circ, 14,0^\circ, 14,5^\circ, 17,4^\circ, 18,1^\circ, 18,5^\circ, 19,0^\circ, 19,2^\circ, 19,6^\circ, 20,3^\circ, 20,6^\circ, 21,5^\circ, 22,7^\circ, 23,4^\circ, 25,0^\circ, 26,1^\circ, 27,1^\circ, 28,6^\circ, 29,0^\circ, 30,4^\circ, 34,0^\circ, 34,5^\circ, 35,3^\circ$ y $36,7^\circ$.

5 Se midió el espectro de IR (KBr) del dihidrato preparado por el método anteriormente dicho del mismo modo que en el Ejemplo 1. La Fig. 7 muestra el espectro de IR (KBr). Como se muestra en la Fig. 7, en el espectro de IR (KBr), se observaron bandas de absorción en la proximidad de los números de onda $3507\text{ cm}^{-1}, 2936\text{ cm}^{-1}, 2812\text{ cm}^{-1}, 1651\text{ cm}^{-1}, 1626\text{ cm}^{-1}, 1447\text{ cm}^{-1}, 1223\text{ cm}^{-1}$ y 839 cm^{-1} .

10 Se midió el espectro Raman del dihidrato preparado por el método anteriormente dicho. La Fig. 8 muestra el espectro Raman. Como se muestra en la Fig. 8, en el espectro Raman, se observaron bandas de absorción en la proximidad de los números de onda $1496\text{ cm}^{-1}, 1376\text{ cm}^{-1}, 1323\text{ cm}^{-1}, 1311\text{ cm}^{-1}, 1286\text{ cm}^{-1}, 1223\text{ cm}^{-1}$ y 781 cm^{-1} .

Aparte de aquellos mencionados anteriormente, también se observó absorción en la proximidad de los números de onda $1656\text{ cm}^{-1}, 1614\text{ cm}^{-1}, 1563\text{ cm}^{-1}, 1512\text{ cm}^{-1}, 1467\text{ cm}^{-1}, 1446\text{ cm}^{-1}, 1241\text{ cm}^{-1}, 1203\text{ cm}^{-1}, 1145\text{ cm}^{-1}, 1095\text{ cm}^{-1}, 1069\text{ cm}^{-1}, 971\text{ cm}^{-1}$ y 822 cm^{-1} .

15 Se midió el contenido de agua del dihidrato preparado por el método anteriormente dicho usando un medidor de humedad (CA-100, disponible de Mitsubishi Chemical Analytech Co., Ltd.) por el método de Karl Fischer. Como resultado, el dihidrato tuvo un contenido de agua del 6,74 % en peso.

Ejemplo 3: Preparación de dihidrato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona

20 Se mezclaron 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona (5,0 kg), etanol (100 l), agua (115 l), y ácido DL-láctico (2,29 kg) para preparar una mezcla líquida ácida. La mezcla líquida se agitó a reflujo para disolver la 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona (temperatura de reflujo: $82\text{ }^\circ\text{C}$). Después de enfriarse hasta $-5\text{ }^\circ\text{C}$, la disolución obtenida anteriormente se introdujo, durante un periodo de aproximadamente 15 minutos, en una disolución que contenía hidróxido sódico (1,48 kg) y agua (135 l) que se enfrió a $1\text{ }^\circ\text{C}$, para preparar una mezcla líquida con pH 11. Después de agitarse a aproximadamente $2\text{ a }5\text{ }^\circ\text{C}$ durante tres horas, la mezcla se calentó a $45\text{ }^\circ\text{C}$ y se agitó adicionalmente a $45\text{ a }50\text{ }^\circ\text{C}$ durante dos horas. Se filtró el cristal precipitado y se realizó el lavado con agua (200 l) hasta que desapareció el álcali en el componente sólido (es decir, hasta que el valor de pH del filtrado fue 7). El componente sólido se lavó además con una mezcla líquida de etanol (15 l) y agua (20 l). El componente sólido se secó entonces a temperatura ambiente hasta que su peso llegó a ser constante para obtener un dihidrato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona sólido blanco (sin moler, 5,11 kg).

El dihidrato así obtenido fue el mismo que el obtenido en el Ejemplo 1.

30 Se midió el espectro Raman del dihidrato preparado por el método anteriormente dicho. La Fig. 9 muestra el espectro Raman. Como se muestra en la Fig. 9, en el espectro Raman, se observaron bandas de absorción en la proximidad de los números de onda $1497\text{ cm}^{-1}, 1376\text{ cm}^{-1}, 1323\text{ cm}^{-1}, 1311\text{ cm}^{-1}, 1287\text{ cm}^{-1}, 1223\text{ cm}^{-1}$ y 782 cm^{-1} .

35 Aparte de aquellos mencionados anteriormente, también se observó absorción en la proximidad de los números de onda $1656\text{ cm}^{-1}, 1614\text{ cm}^{-1}, 1563\text{ cm}^{-1}, 1512\text{ cm}^{-1}, 1468\text{ cm}^{-1}, 1446\text{ cm}^{-1}, 1241\text{ cm}^{-1}, 1203\text{ cm}^{-1}, 1145\text{ cm}^{-1}, 1126\text{ cm}^{-1}, 1096\text{ cm}^{-1}, 1070\text{ cm}^{-1}, 972\text{ cm}^{-1}$ y 822 cm^{-1} .

Ejemplo de referencia 3

40 Se mezclaron anhidrato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona (7 g), etanol (140 ml), agua (161 ml) y ácido láctico (2,7 ml) en un recipiente de reacción. La mezcla se calentó a reflujo mientras que se agitaba para disolver el anhidrato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona. Después de enfriarse a aproximadamente $-10\text{ }^\circ\text{C}$, se introdujo la disolución obtenida anteriormente, mientras que se agitó, en una disolución que contenía hidróxido sódico (2,1 g) y agua (189 ml) que se enfrió a aproximadamente $0\text{ }^\circ\text{C}$. Después de agitarse a una temperatura de aproximadamente $0\text{ }^\circ\text{C}$ durante 3 horas, se realizó la separación sólido-líquido.

45 Se midió el espectro de difracción de rayos X de polvo del hidrato preparado por el método anteriormente dicho del mismo modo que en el Ejemplo 1. La Fig. 10 muestra el espectro de difracción de rayos X de polvo. En el espectro de difracción de rayos X de polvo, se observaron picos de difracción a $2\theta = 7,7^\circ, 9,4^\circ, 11,8^\circ, 18,9^\circ$ y $24,0^\circ$. Aparte de aquellos mencionados anteriormente, también se observaron picos de difracción a $2\theta = 5,7^\circ, 8,1^\circ, 8,8^\circ, 10,7^\circ, 12,6^\circ, 13,6^\circ, 13,9^\circ, 15,0^\circ, 15,6^\circ, 16,6^\circ, 17,2^\circ, 17,7^\circ, 19,8^\circ, 20,4^\circ, 21,2^\circ, 21,6^\circ, 22,2^\circ, 23,1^\circ, 25,2^\circ, 25,8^\circ, 26,7^\circ, 27,2^\circ, 27,9^\circ, 28,7^\circ, 29,3^\circ, 30,2^\circ, 31,2^\circ$ y $33,4^\circ$.

Ejemplo comparativo 1: Preparación de anhidrato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona

50 Se mezclaron la 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona (700 g) preparada en el Ejemplo de referencia 2, etanol (14 l) y ácido acético (1,4 l) en un recipiente de reacción. La mezcla se calentó a la temperatura de reflujo ($76\text{ }^\circ\text{C}$) para disolver la 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona. Se añadió adicionalmente ácido clorhídrico concentrado (158 ml) a la misma y entonces se enfrió a $10\text{ }^\circ\text{C}$ mientras que

se agitaba. A partir de aquí, la mezcla se calentó otra vez, se agitó a reflujo durante una hora, y entonces se enfrió a 8 °C. El sólido precipitado se filtró por succión y se lavó con etanol (0,7 l). El componente sólido se secó entonces a 60 °C hasta que su peso llegó a ser constante para obtener un clorhidrato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona sólido blanco (814 g). Se mezclaron clorhidrato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona (800 g), etanol (7,2 l) y agua (4,8 l) en un recipiente de reacción, y la mezcla se calentó a la temperatura de reflujo (80 °C) mientras que se agitaba. Después de realizar filtración en caliente, la mezcla se calentó otra vez a 78 °C, y se disolvió el cristal precipitado en el filtrado. Se hizo fluir una disolución que contenía hidróxido sódico (81,6 g) disuelto en agua (240 ml) en la disolución anteriormente obtenida y la mezcla se agitó a reflujo durante 30 minutos. Se añadió agua (2,4 l) a la mezcla, seguido de enfriamiento a 40 °C mientras que se agitaba. Se filtró el sólido precipitado y se lavó con agua (16 l). El sólido se secó a 80 °C para obtener un anhidrato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona sólido blanco (637 g).

Se midió el espectro de RMN ¹H del anhidrato obtenido anteriormente del mismo modo que en el Ejemplo 1. La Fig. 11 muestra el espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆, TMS). Como se muestra en la Fig. 11, en el espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆, TMS), los picos se observaron a 1,63 ppm (tt, J = 7,3 Hz, J = 7,1 Hz, 2H), 1,80 ppm (tt, J = 7,3 Hz, J = 6,3 Hz, 2H), 2,44 ppm (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,61 ppm (m, 4H), 3,05 ppm (m, 4H), 4,05 ppm (t, J = 6,3 Hz, 2H), 6,29 ppm (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,80 ppm (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 9,4 Hz, J = 2,5 Hz, 1H), 6,88 ppm (dd, J = 7,8 Hz, 0,8 Hz, 1H), 7,27 ppm (dd, J = 7,8 Hz, J = 7,8 Hz, 1H), 7,39 ppm (dd, J = 5,6 Hz, 0,8 Hz, 1H), 7,55 ppm (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,61 ppm (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,69 ppm (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,80 ppm (d, J = 9,5 Hz, 1H) y 11,60 (s, 1H).

Se midió el espectro de difracción de rayos X de polvo del anhidrato obtenido anteriormente del mismo modo que en el Ejemplo 1. La Fig. 12 muestra el espectro de difracción de rayos X de polvo. Como se muestra en la Fig. 12, en el espectro de difracción de rayos X de polvo, se observaron picos de difracción a 2θ = 14,4°, 19,1°, 20,2°, 21,3° y 23,2°.

Se midió el espectro de IR (KBr) del anhidrato obtenido anteriormente del mismo modo que en el Ejemplo 2. La Fig. 13 muestra el espectro de IR (KBr). Como se muestra en la Fig. 13, la 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona tuvo bandas de absorción en el espectro de IR (KBr) en la proximidad de los números de onda 2941 cm⁻¹, 2818 cm⁻¹, 1655 cm⁻¹, 1624 cm⁻¹, 1449 cm⁻¹, 1221 cm⁻¹ y 833 cm⁻¹.

Se midió el contenido de agua del anhidrato preparado por el método anteriormente dicho del mismo modo que en el Ejemplo 2. El resultado reveló que el anhidrato que se obtuvo tuvo un contenido de agua del 0,04 % en peso.

Ejemplo de prueba 1: Medición de residuo de fármaco en músculo

Se dispersó el dihidrato de la presente invención (150 mg) en el medio de suspensión (1 ml) descrito a continuación, y se pulverizó usando perlas de circonia de 5 mm (1,2 g, tiempo de pulverización: 30 min) mientras que se agitaba con un agitador. El medio de suspensión usado para la pulverización fue una disolución que contenía 0,832 % (peso/volumen) de carboximetilcelulosa de sodio (CMC-Na), 4,16 % (peso/volumen) de manitol y 0,074 % (peso/volumen) de dihidrogenofosfatomonohidrato de sodio. El pH de la misma se ajustó a 7,0 añadiendo una cantidad apropiada de hidróxido sódico. La concentración de cada preparación se ajustó a 100 mg/ml usando este medio.

El dihidrato (producto finamente molido) así obtenido tuvo un diámetro de partícula medio de 3,5 µm. Se sometió un anhidrato a pulverización del mismo modo para obtener un anhidrato (producto finamente molido) que tenía un diámetro de partícula medio de 3,5 µm. El diámetro de partícula medio se midió usando un analizador del tamaño de partícula de difracción láser (SALD-3000J o SALD-3100, fabricado por Shimadzu Corporation).

Se obtuvieron preparaciones inyectables que contenían cada una el dihidrato de la presente invención (producto finamente molido, diámetro de partícula medio: 3,5 µm) o un anhidrato (producto finamente molido, diámetro de partícula medio: 3,5 µm) mediante los procedimientos descritos anteriormente. La Tabla 1 muestra las formulaciones de las mismas.

Cada preparación inyectable así obtenida se inyectó por vía intramuscular en una rata en una dosificación de 25 mg/kg. Cada preparación inyectable se inyectó en tres ratas. 56 días después de la inyección, las ratas se diseccionaron, y se contó el número de ratas que presentaba residuo de fármaco en el músculo. La Tabla 2 muestra los resultados.

[Tabla 1]

Formulaciones	
Principio activo	100 mg
Carboximetilcelulosa de sodio	8,32 mg
Manitol	41,6 mg

Dihidrogenofosfatomonohidrato de sodio	0,74 mg
Hidróxido sódico	c.s.p. (ajustada a pH7)
Agua destilada	c.s.p.
Total	1 ml

[Tabla 2]

Principio activo	El número que tiene residuo en músculo (Número que tiene residuo/Total)
Dihidrato	3/3
Anhidrato	0/3

Ejemplo de prueba 2: Prueba farmacocinética usando un perro

- 5 Se formularon preparaciones inyectables que contenían el dihidrato de la presente invención como principio activo como se muestra en la Tabla 3. Cada una de las preparaciones inyectables se inyectó en el músculo del muslo de un perro en una dosificación tal que contuviera 10 mg/kg de principio activo calculado como el anhidrato de la presente invención. La Fig. 14 es un gráfico que muestra el perfil de concentración media en sangre-tiempo después de la inyección. Como es evidente de la Fig. 14, la propiedad de liberación sostenida puede mantenerse establemente durante más de 30 días desde la inyección. Se observó estimulación en el sitio de inyección 7 días después de la inyección y los resultados mostraron que la estimulación era baja.
- 10

[Tabla 3]

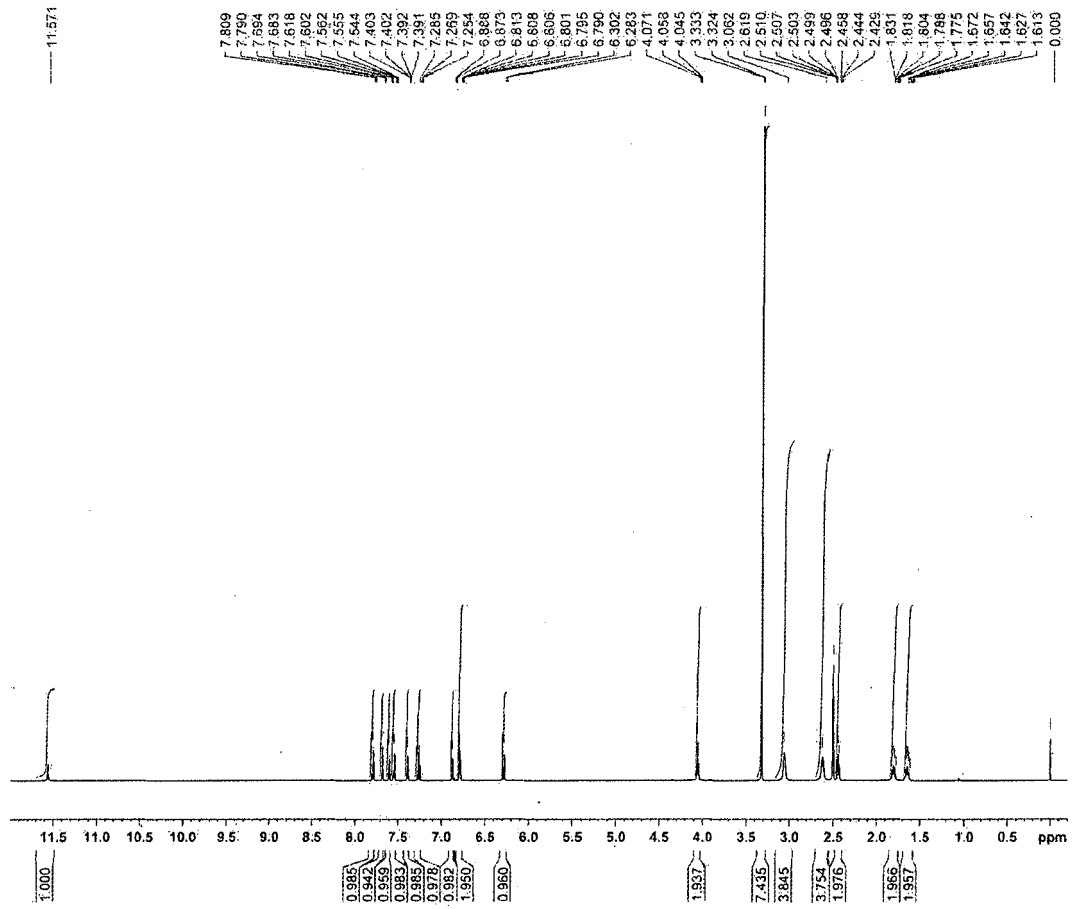
Ejemplo de prueba 2	
Componente	Cantidad (mg)
Dihidrato de la presente invención	108
Sorbitol	50
Carboximetilcelulosa de sodio	10
Dihidrogenofosfatodihidrato de sodio	0,78
Benzoato de bencilo	1
Polisorbato 80	2
Hidróxido sódico	c.s.p. (pH 7,0)
Agua para inyección	c.s.p.
Total	1 ml

REIVINDICACIONES

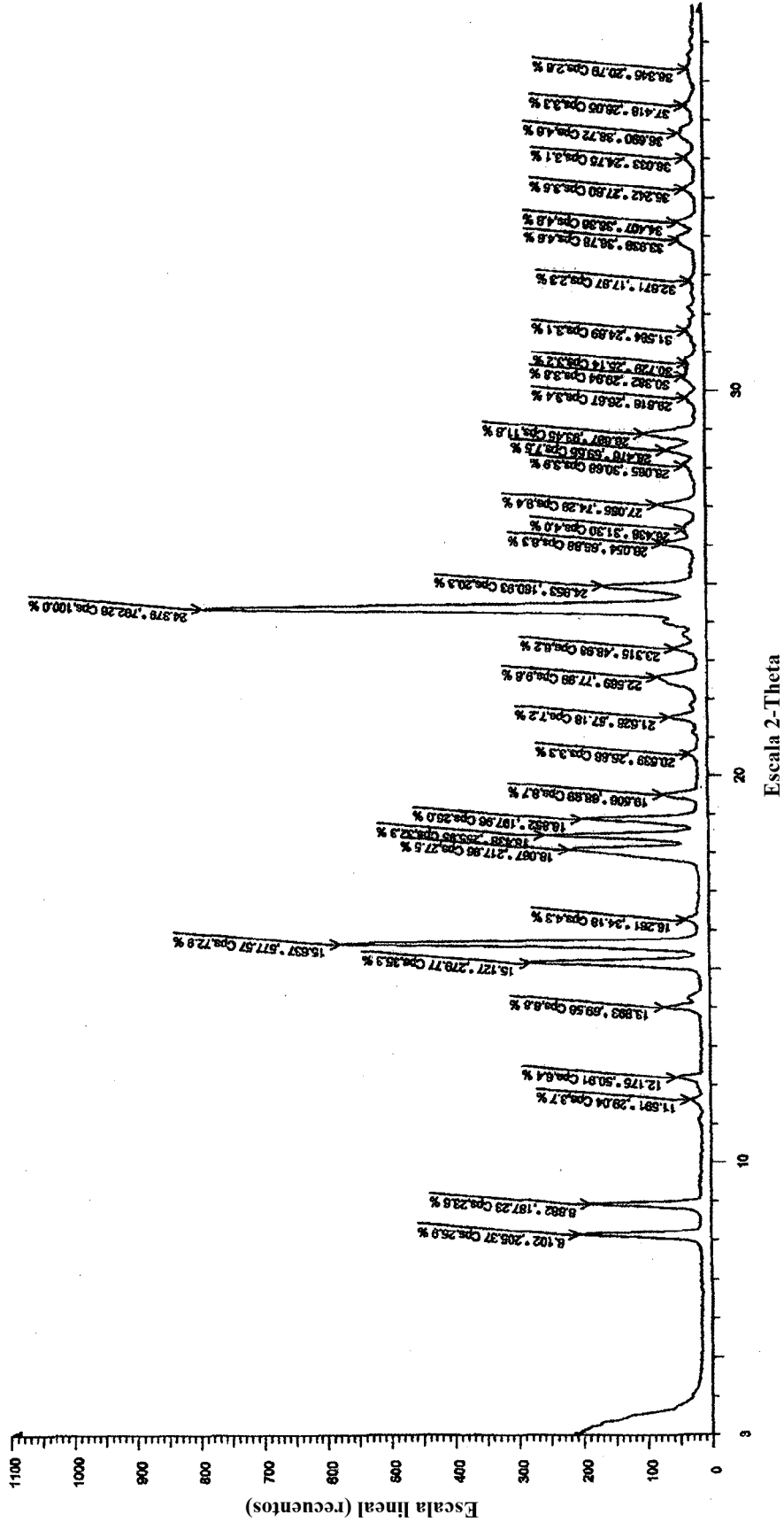
1. Un dihidrato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona.
2. El dihidrato según la reivindicación 1 que tiene picos característicos a ángulos de difracción (2θ) de 8,1°, 8,9°, 15,1°, 15,6° y 24,4° en un patrón de difracción de rayos X de polvo medido por radiación de cobre de $\lambda = 1,5418\text{\AA}$ a través de un monocromador.
3. El dihidrato según la reivindicación 1 o 2 que tiene picos característicos a 3509 cm^{-1} , 2934 cm^{-1} , 2812 cm^{-1} , 1651 cm^{-1} , 1626 cm^{-1} , 1447 cm^{-1} , 1223 cm^{-1} y 839 cm^{-1} en un espectro de absorción de infrarrojos como se mide por un método de comprimido de bromuro de potasio.
4. El dihidrato según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 que tiene picos característicos a 1497 cm^{-1} , 1376 cm^{-1} , 1323 cm^{-1} , 1311 cm^{-1} , 1287 cm^{-1} , 1223 cm^{-1} y 781 cm^{-1} en un espectro Raman.
5. El dihidrato según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 que contiene agua en una cantidad del 6,5 al 8,8 % en peso.
6. El dihidrato según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 que tiene picos en un espectro de RMN ^1H a:
 - 1,64 ppm (tt, J=7,4Hz, J=7,4Hz, 2H),
 - 1,80 ppm (tt, J=7,0Hz, J=7,0Hz, 2H),
 - 2,44 ppm (t, J=7,5Hz, 2H),
 - 2,62 ppm (br, 4H),
 - 3,06 ppm (br, 4H),
 - 3,32 ppm (s, 4H + H₂O),
 - 4,06 ppm (t, J=6,5Hz, 2H),
 - 6,29 ppm (d, J=9,5Hz, 1H),
 - 6,80 ppm (d, J=2,5Hz, 1H),
 - 6,80 ppm (dd, J=2,5Hz, J=9,0Hz, 1H),
 - 6,88 ppm (d, J=7,5Hz, 1H),
 - 7,27 ppm (dd, J=7,8Hz, J=7,8Hz, 1H),
 - 7,40 ppm (dd, J=0,5Hz, J=5,5Hz, 1H),
 - 7,55 ppm (d, J=9,0Hz, 1H),
 - 7,61 ppm (d, J=8,0Hz, 1H),
 - 7,69 ppm (d, J=5,5Hz, 1H),
 - 7,80 ppm (d, J=9,5Hz, 1H), y
 - 11,57 ppm (s, 1H).
7. Un compuesto de benzotiofeno para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad del sistema nervioso central, comprendiendo el compuesto el dihidrato según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y un anhidrato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona, y estando el dihidrato contenido en una cantidad del 60 % en peso o más en el compuesto.
8. Un dihidrato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad del sistema nervioso central.
9. El dihidrato para su uso según la reivindicación 8, en el que la enfermedad del sistema nervioso central está seleccionada del grupo que consiste en esquizofrenia, esquizofrenia resistente al tratamiento, refractaria y crónica, trastorno psíquico, trastorno psicótico, trastorno del estado de ánimo, trastorno bipolar, manía, depresión, depresión endógena, depresión mayor, depresión melancólica y resistente al tratamiento, trastorno distímico, trastorno ciclotímico, trastorno de ansiedad, trastorno somatoformo, trastorno fingido, trastorno disociativo, trastorno sexual, trastorno de la alimentación, trastorno del sueño, trastorno de adaptación, trastorno relacionado con sustancias,

- anhedonia, delirio, deterioro cognitivo, deterioro cognitivo asociado a enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, y otras enfermedades neurodegenerativas, SCPD producido por deterioro cognitivo, deterioro cognitivo en esquizofrenia, deterioro cognitivo producido por esquizofrenia resistente al tratamiento, refractaria o crónica, vómitos, mareo, obesidad, migraña, dolor, retraso mental, autismo, síndrome de Tourette, trastorno de tics, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, trastorno de conducta y síndrome de Down.
- 5
10. Un agonista parcial del receptor de la dopamina D_2 y/o un antagonista del receptor $5-HT_{2A}$ y/o un inhibidor de la captación de serotonina y/o un inhibidor de la recaptación de serotonina y/o un antagonista de receptor α_1 que comprende el dihidrato según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 como principio activo.
- 10
11. Una composición farmacéutica que comprende el dihidrato según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

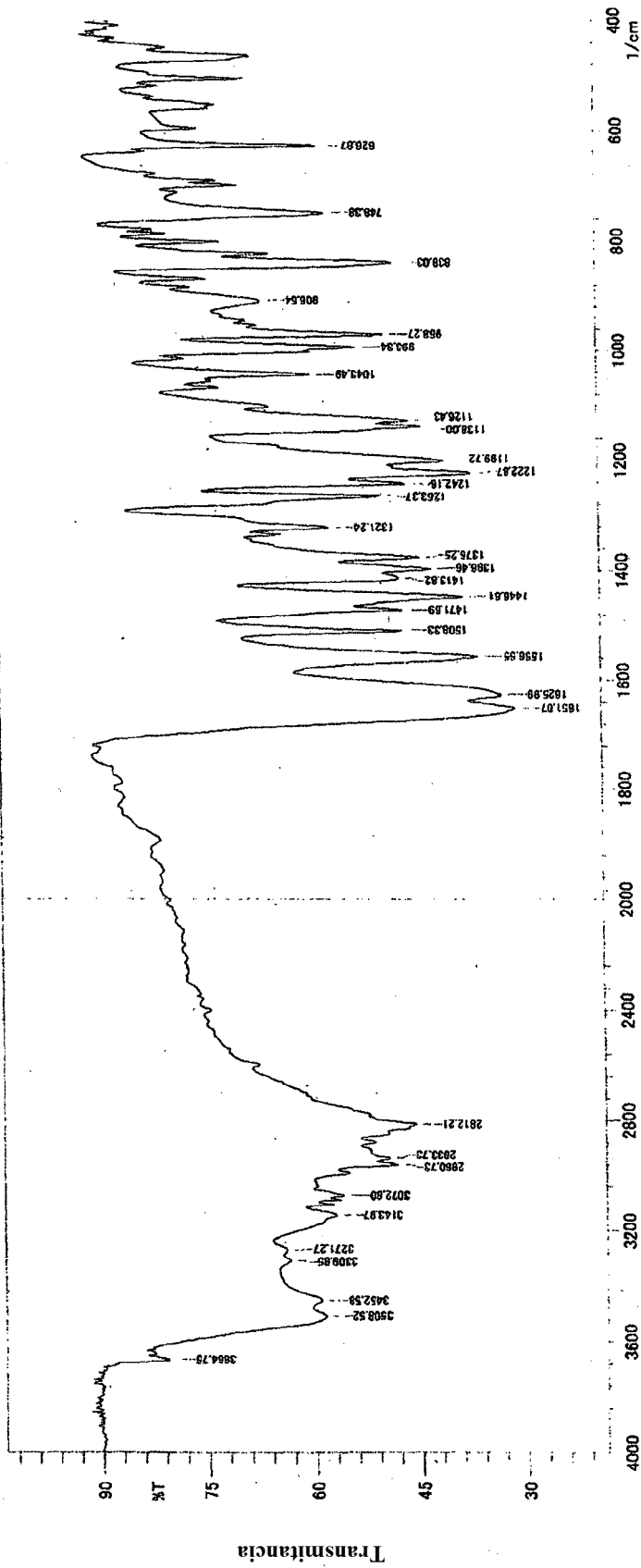
[Fig. 1]



[Fig. 2]

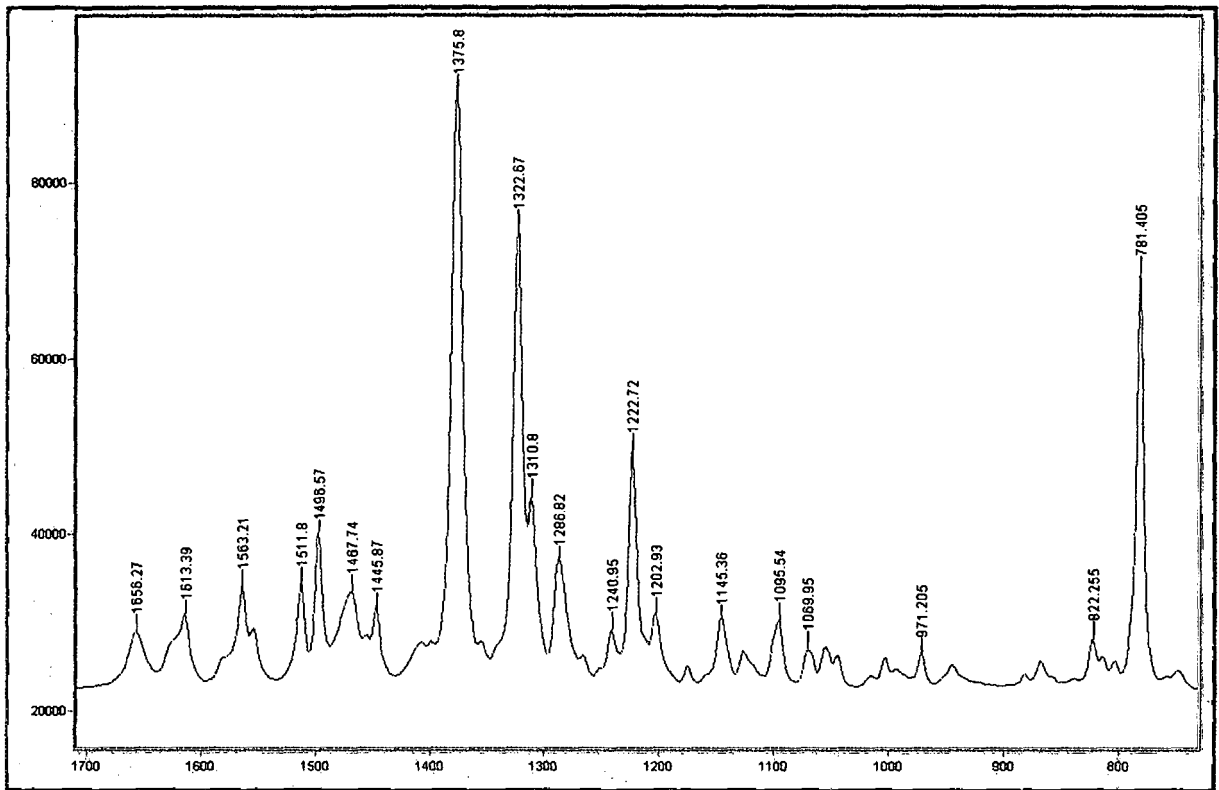


[Fig. 3]

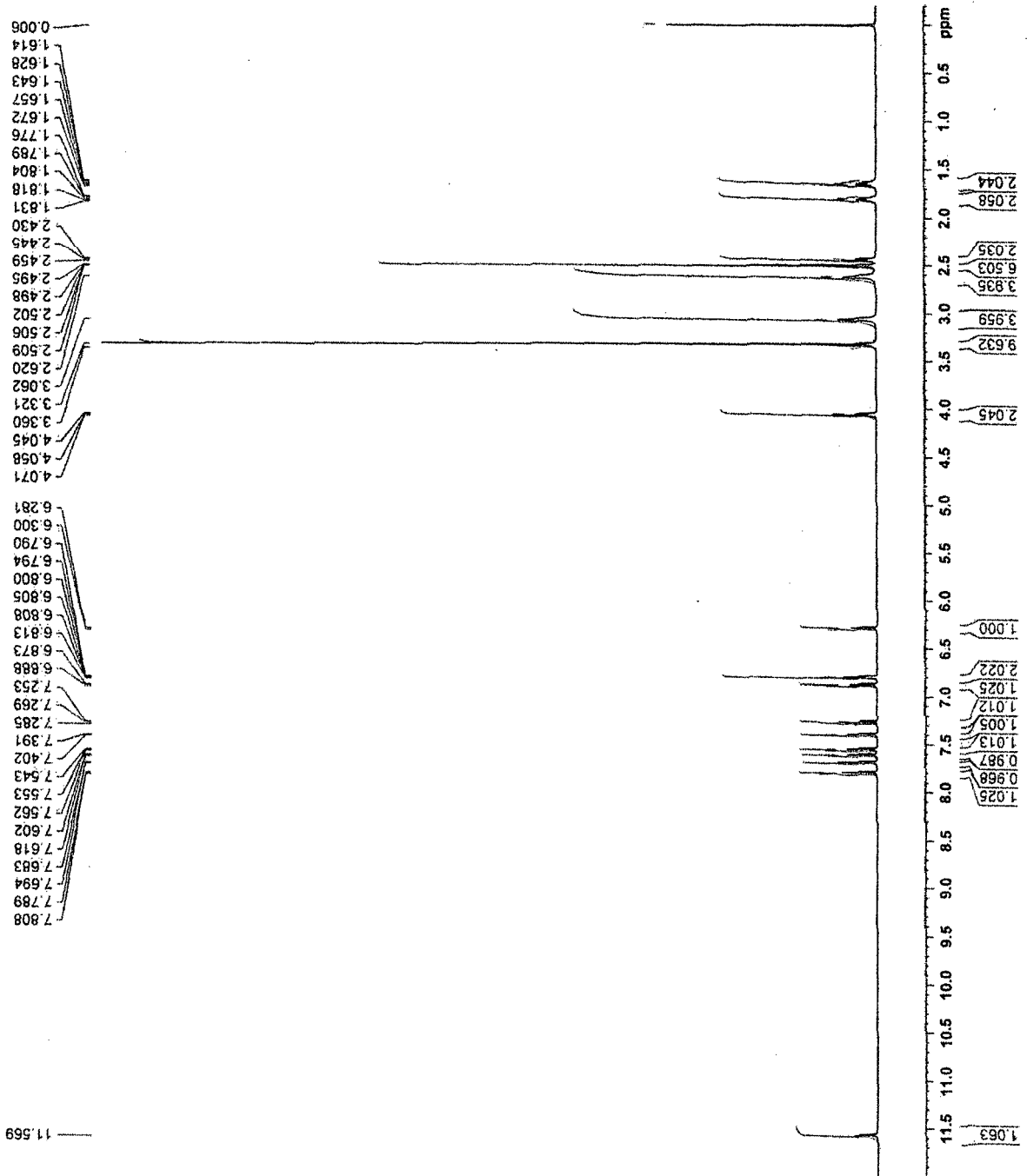


Número de onda

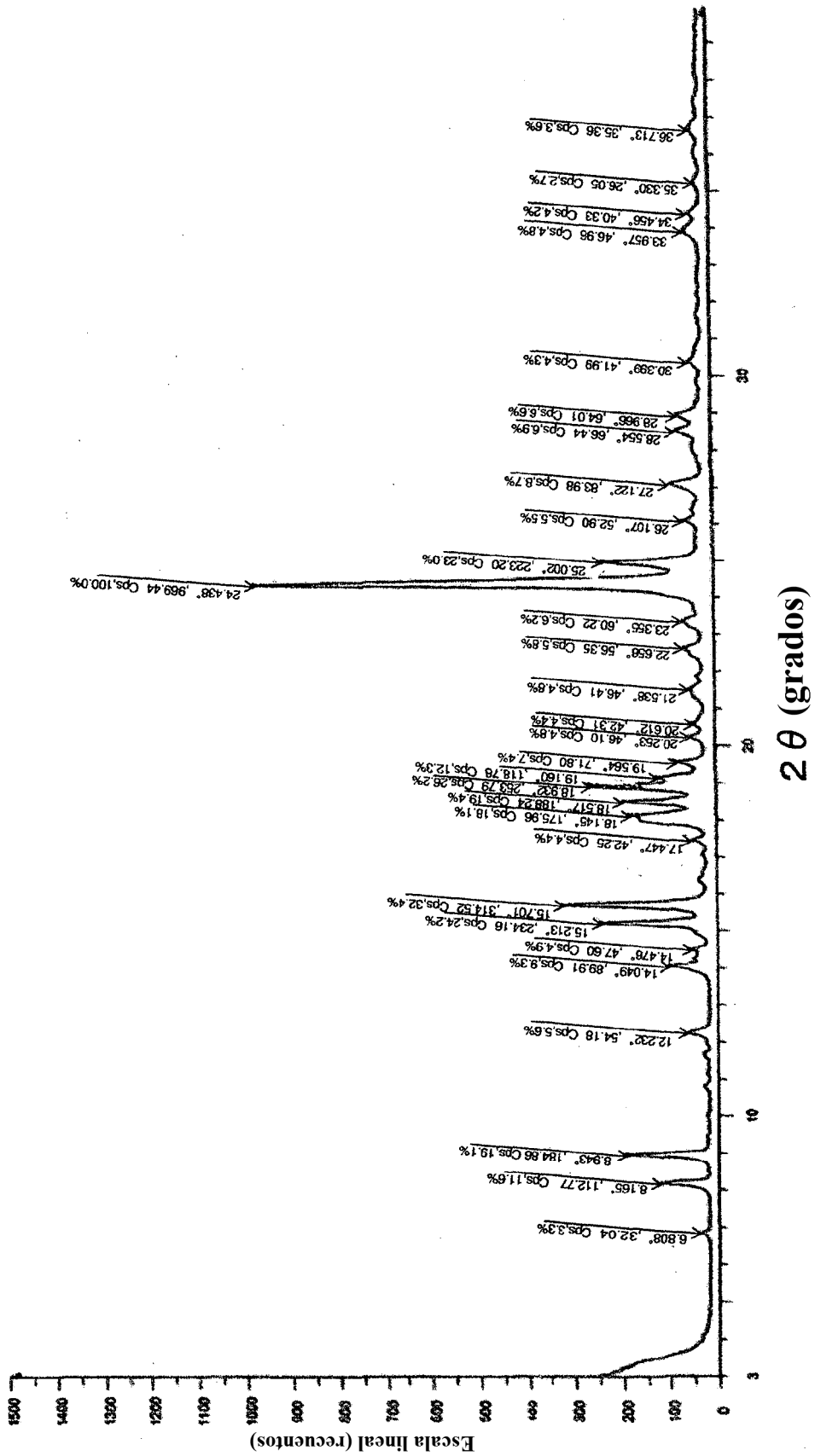
[Fig. 4]



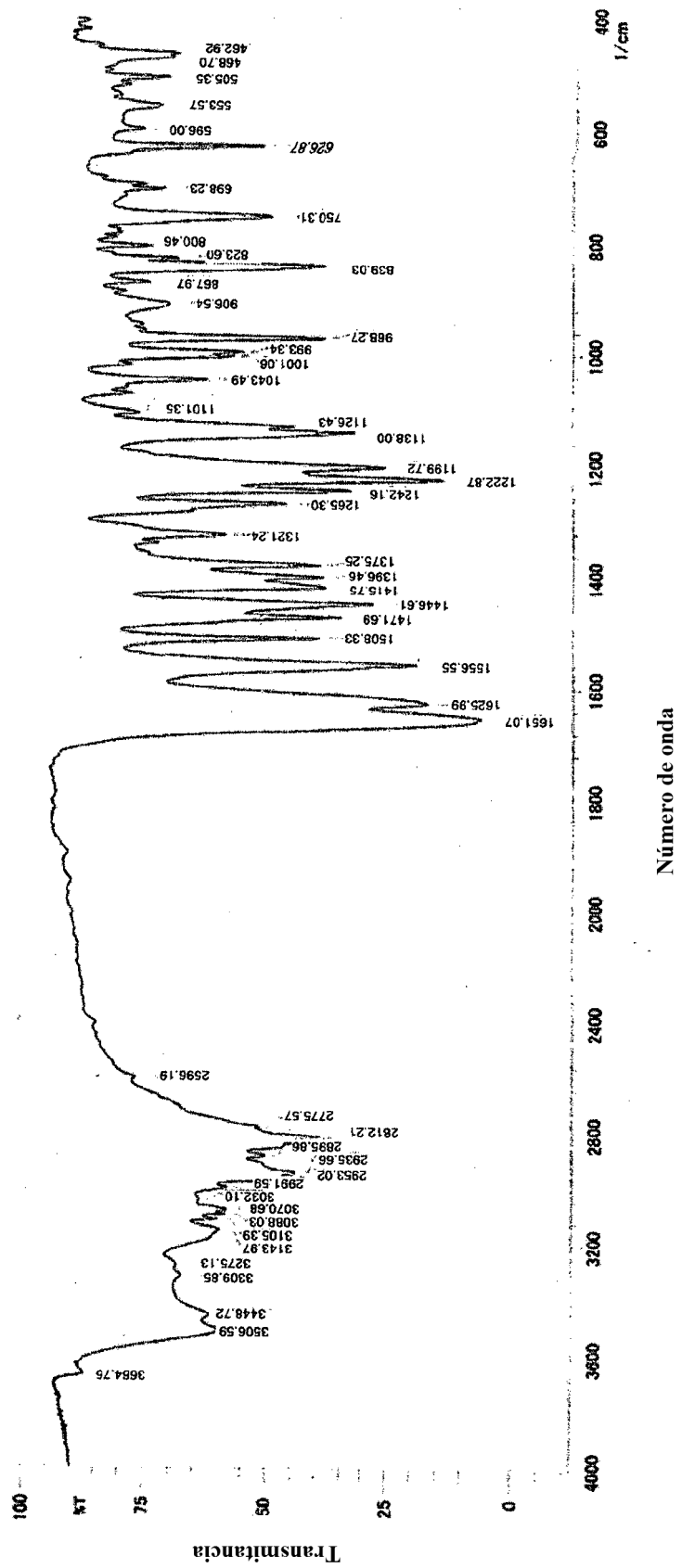
[Fig. 5]



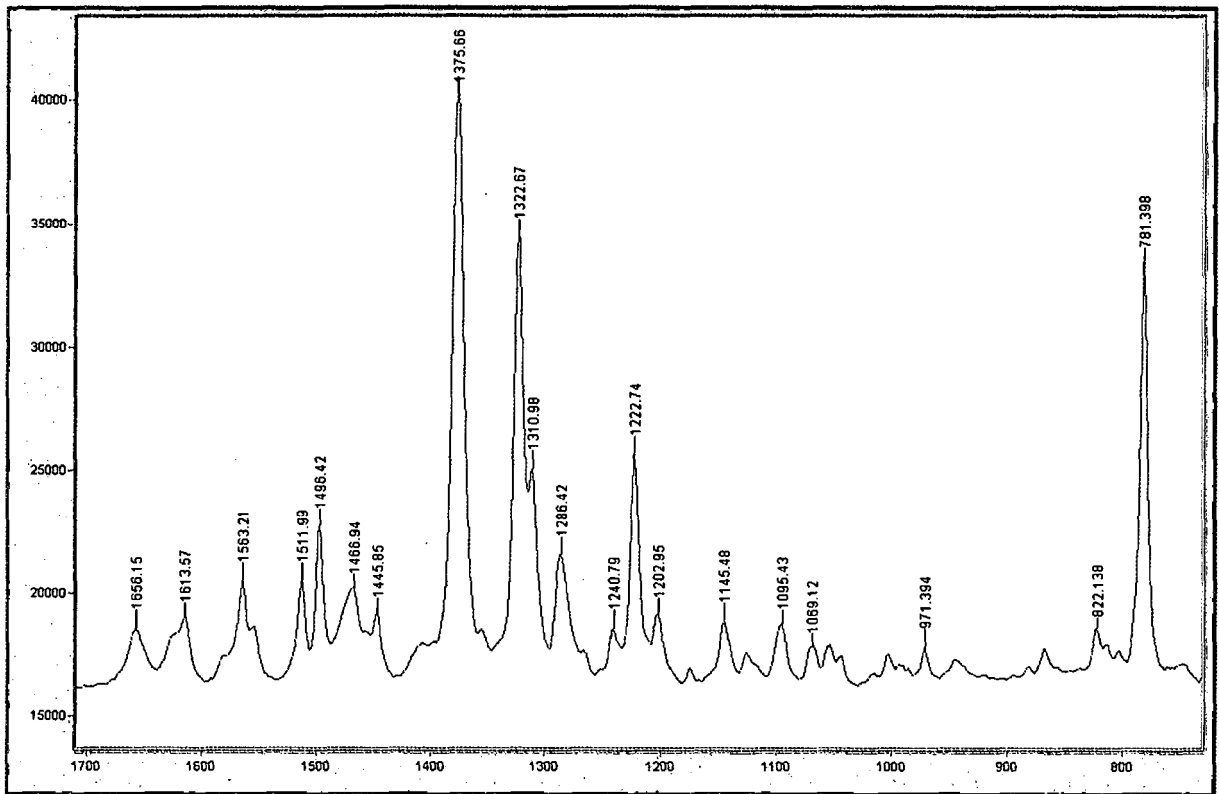
[Fig. 6]



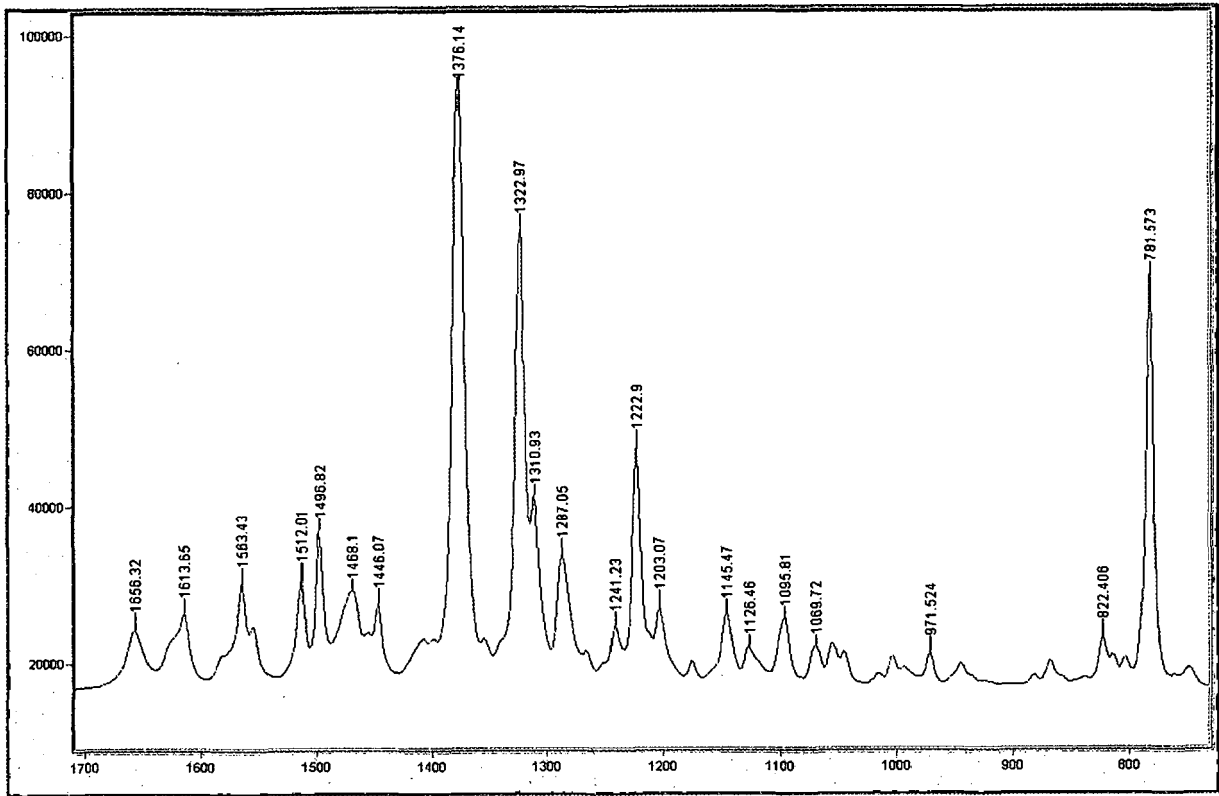
[Fig. 7]



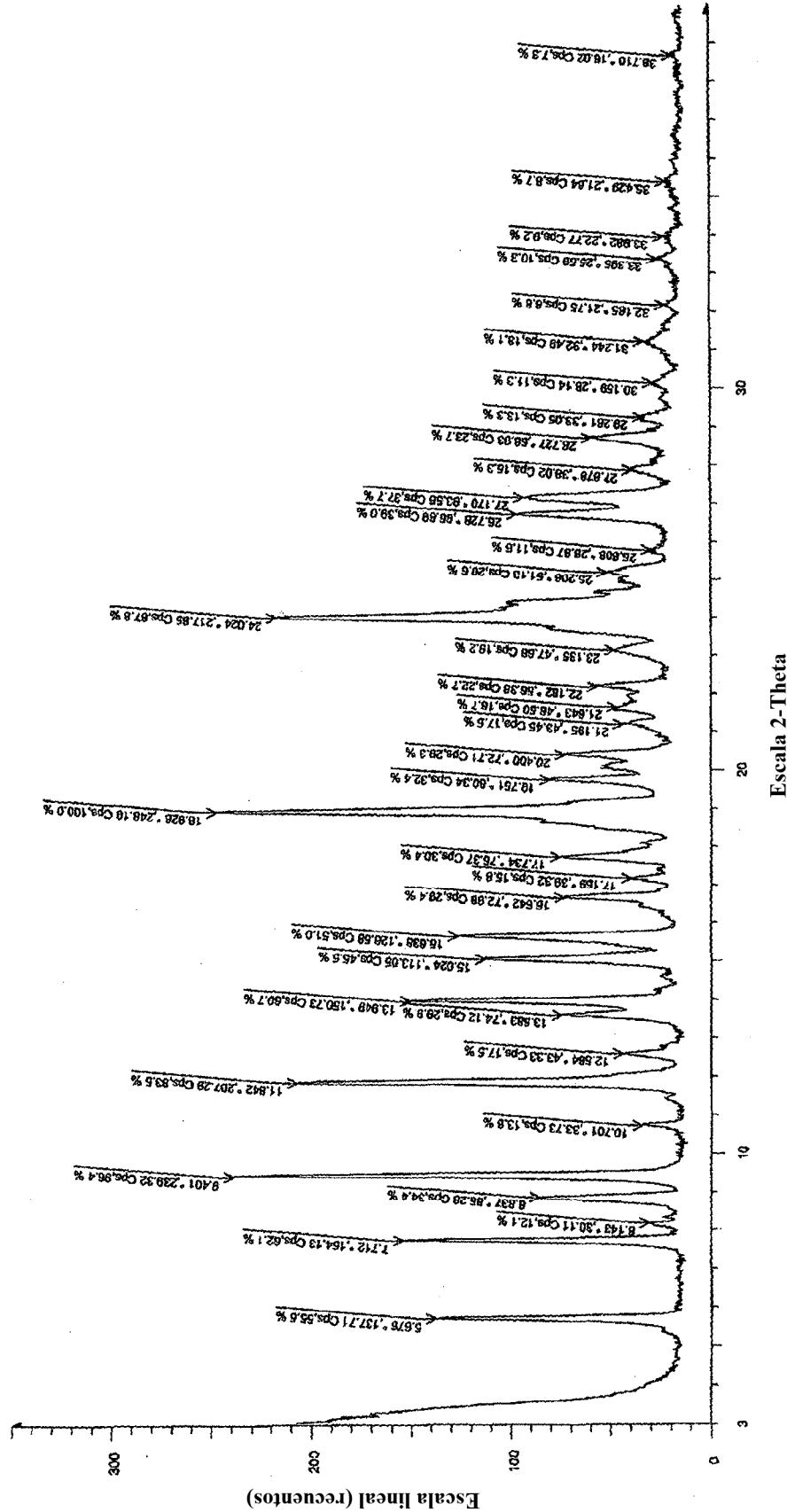
[Fig. 8]



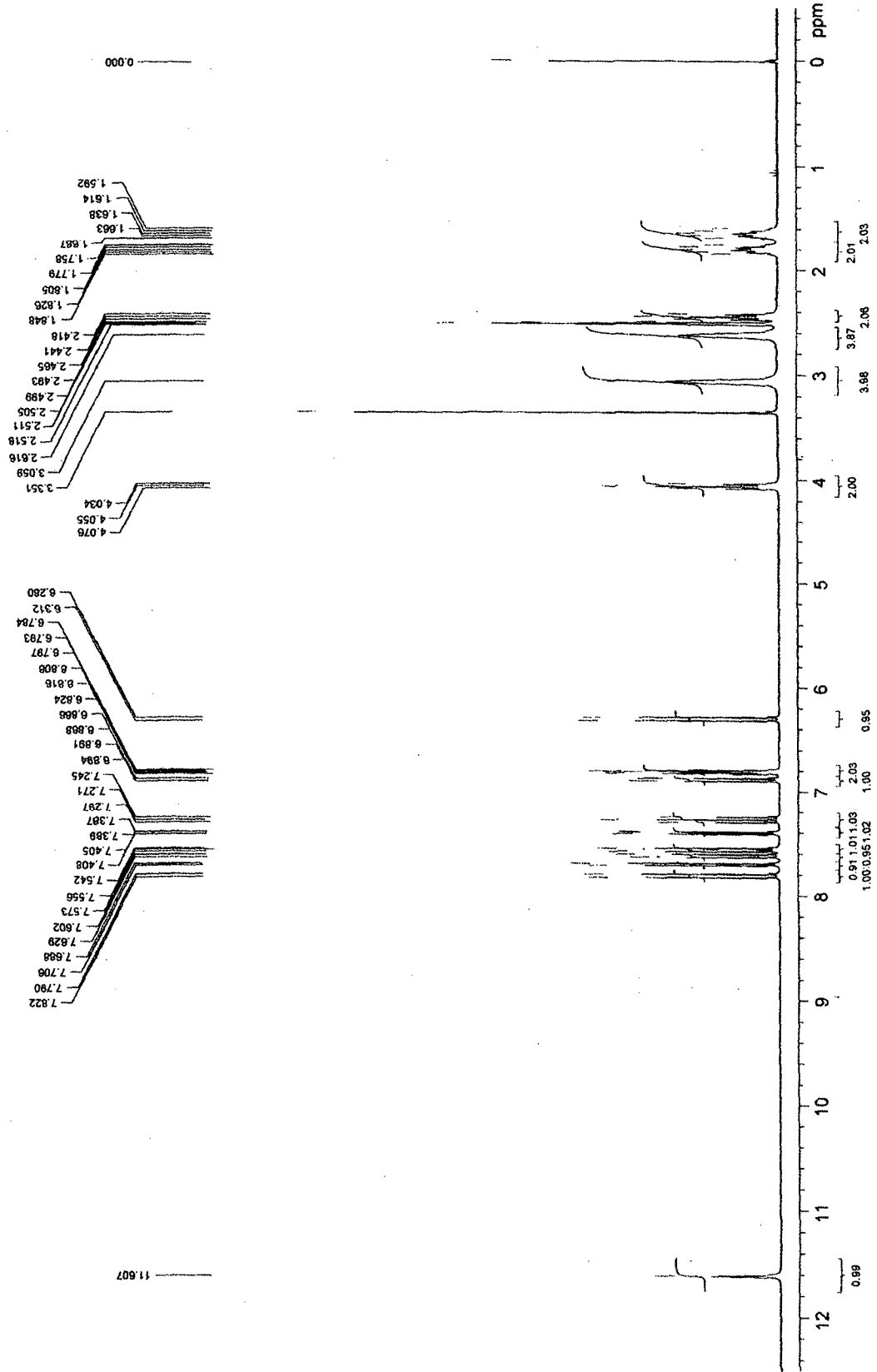
[Fig. 9]



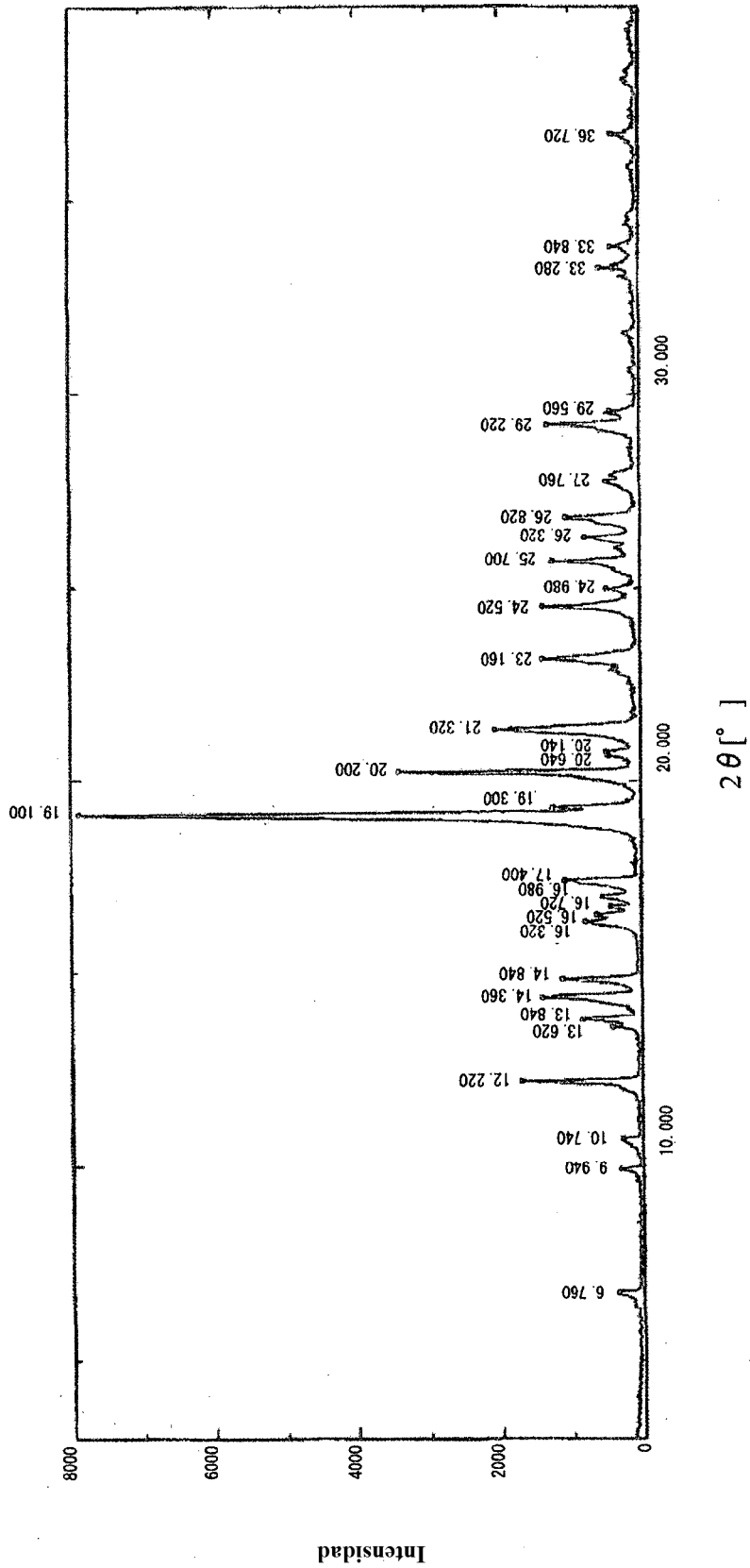
[Fig. 10]



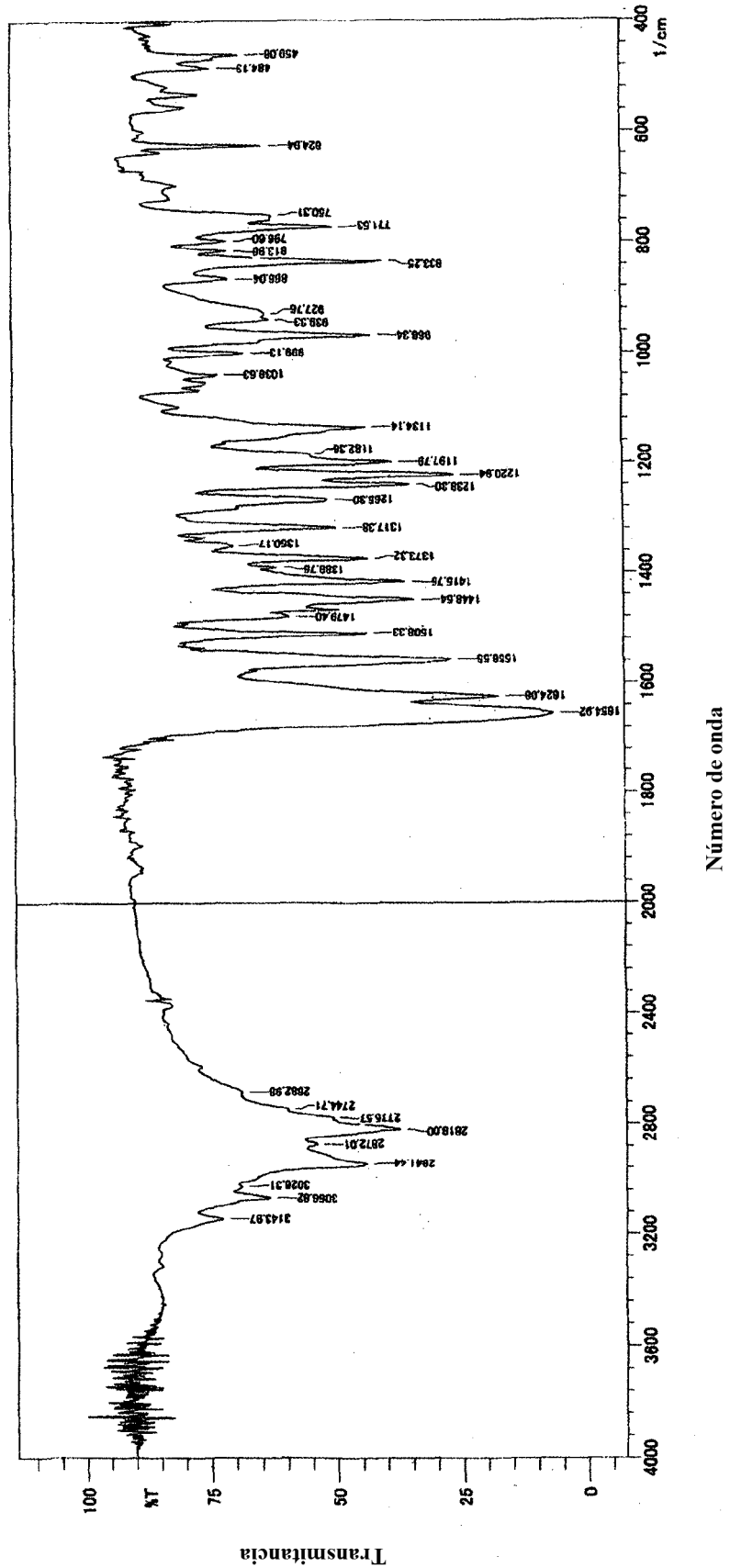
[Fig. 11]



[Fig. 12]



[Fig. 13]



[Fig. 14]

