

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2004-384**

(22) Přihlášeno: **17.03.2004**

(40) Zveřejněno: **16.06.2004**
(Věstník č. 06/2004)

(47) Uděleno: **09.03.05**

(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **18.05.2005**
(Věstník č. 5/2005)

(73) Majitel patentu:

Farmak, a. s., Olomouc, CZ

(72) Původce:

Kvapil Lubomír RNDr., Slatinice, CZ

Hradil Pavel Doc. Ing. CSc., Bohuňovice, CZ

Grepl Martin Ing., Olomouc, CZ

Šimůnková Petra Mgr., Olomouc, CZ

Mělnický Radek Mgr., Šternberk, CZ

Šlézar Petr Ing., Olomouc, CZ

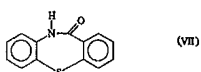
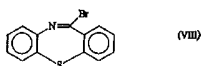
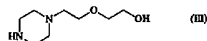
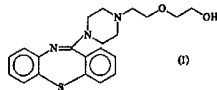
Obadálek Radan Ing., Olomouc, CZ

(54) Název vynálezu:

Způsob přípravy 2-[2-(4-dibenzo[b,f][1,4]thiazepin-11-yl-1-piperazinyl)ethoxy]ethanolu

(57) Anotace:

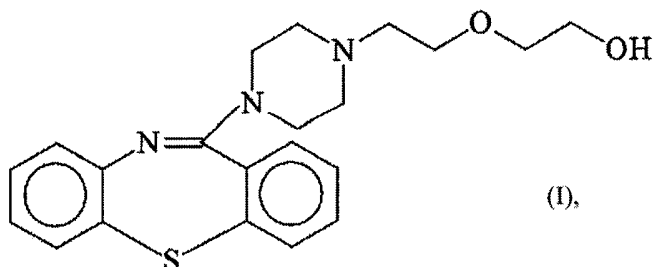
Způsob přípravy 2-[2-(4-dibenzo[b,f][1,4]thiazepin-11-yl-1-piperazinyl)ethoxy]ethanolu vzorce I reakcí 1-(2-hydroxyethoxy)ethylpiperazinu vzorce III s 11-brom-dibenzo[b,f][1,4]thiazepinem vzorce VIII, který se připraví reakcí bromační směsi, získané z bromu a bromidu fosforitého, a dibenzo[b,f][1,4]thiazepin-10H-11-onu vzorce VII.



Způsob přípravy 2-[2-(4-dibenzo[b,f][1,4]thiazepin-11-yl-1-piperazinyl)ethoxy]ethanoluOblast techniky

5

Vynález se týká nového způsobu přípravy 2-[2-(4-dibenzo[b,f][1,4]thiazepin-11-yl-1-piperazinyl)ethoxy]ethanolu vzorce I,



10

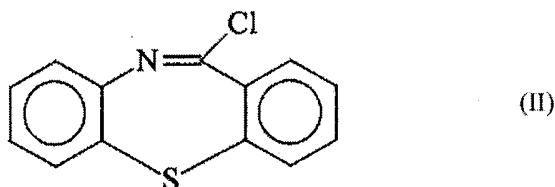
který se pod názvem quetiapin používá ve formě soli s kyselinou fumarovou jako antipsychotikum, např. k léčbě schizofrenie, depresí apod.

Dosavadní stav techniky

15

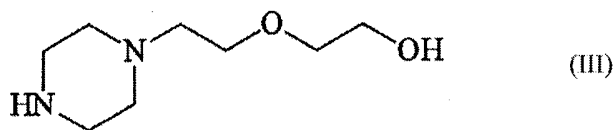
Dosud je popsáno několik rozdílných způsobů přípravy 2-[2-(4-dibenzo[b,f][1,4]thiazepin-11-yl-1-piperazinyl)ethoxy]ethanolu, nebo quetiapinu.

Například podle patentu EP 240 228 se quetiapin připraví reakcí 11-chlordibenzo[b,f][1,4]thiazepinu vzorce II



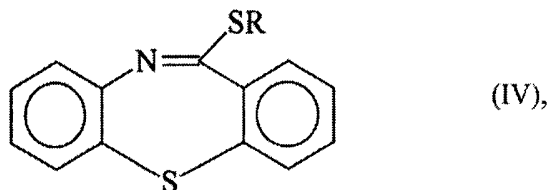
20

s 1-(2-hydroxyethoxy)ethylpiperazinem vzorce III



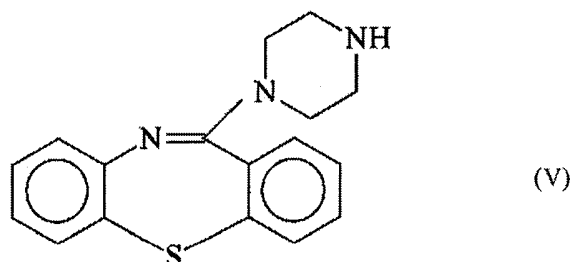
25

v xylenu 30hodinovým varem po chromatografickém čištění ve výtěžku 77 %. Podle dalších nároků, uvedených v evropském patentu EP 240 228, se získá quetiapin reakcí thioetherového derivátu vzorce IV,



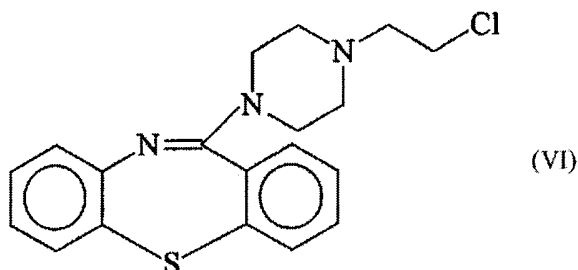
kde R znamená C₁ až 3 alkyl.

Podle patentu EP 282 236 se quetiapin připraví ve výtěžku 75 % varem piperazinového derivátu vzorce V



s 2-chlorethoxyethanolem ve směsi toluen/N-methylpyrrolidon po dobu 24 hodin.

Podle postupu mezinárodní přihlášky WO 01/55125 se quetiapin získá 9hodinovým varem chlor-ethylpiperazinového derivátu vzorce VI

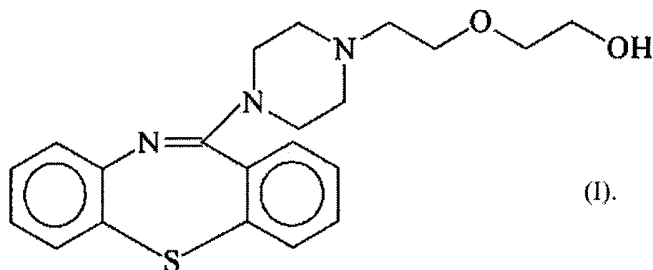


s ethylenglykolem a sodíkem v toluenu.

Nevýhodou všech těchto postupů jsou vysoké reakční teploty (110 až 130 °C) po dobu až několika desítek hodin, což se projevuje ve snížené kvalitě připraveného produktu.

Podstata vynálezu

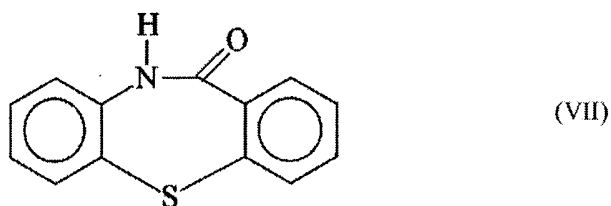
Uvedené nevýhody, zejména nevýhody vysokých teplot a dlouhých reakčních dob a s tím související nižší kvalitu a výtěžnost, odstraňuje postup podle vynálezu, kterým je způsob přípravy 2-[2-(4-dibenzo[b,f][1,4]thiazepin-11-yl-1-piperazinyl)ethoxy]ethanolu vzorce I.



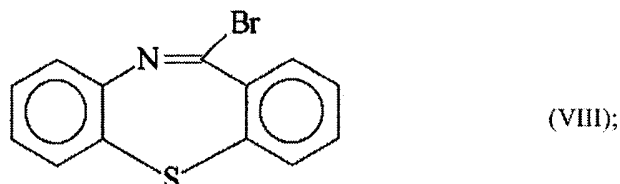
Podstatou vynálezu je, že

(A) se provede příprava bromační směsi smícháním bromu a bromidu fosforitého;

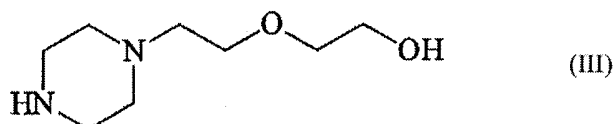
(B) se nechá reagovat dibenzo[b,f][1,4]thiazepin-10H-11-on vzorce VII



s bromační směsí za vzniku 11-brom-dibenzo[b,f][1,4]thiazepinu vzorce VIII



- 5 (C) získaný 11-brom-dibenzo[b,f][1,4]thiazepin vzorce VIII se nechá reagovat s 1-(2-hydroxyethoxy)ethylpiperazinem vzorce III



na požadovaný quetiapin vzorce I.

- 10 Další podstatou je, že bromační směs v kroku (A) se připraví smícháním bromu s přebytkem bromidu fosforitého. Takto připravená bromační směs se použije v kroku (B).

Další podstatou vynálezu je, že reakce v kroku (C) se provádí v prostředí inertních rozpouštědle, za přítomnosti uhličitánů alkalických kovů, za mírných teplot 20 až 70 °C, po dobu 4 až 9 hodin.

- 15 Jako inertní rozpouštědla se mohou použít

polární aprotická rozpouštědla, jako jsou N,N-dimethylformamid, dimethylacetamid nebo N-methylpyrrolidon;

- 20 aromatické uhlovodíky, jako jsou toluen nebo xylén;

ethery, jako jsou tetrahydrofuran, 1,4-dioxan nebo 1,2-dimethoxyethan.

- 25 Jako uhličitany alkalických kovů se mohou použít uhličitán draselný, uhličitán sodný nebo hydrogenuhlíčitán sodný.

- 30 Výhodou postupu podle vynálezu jsou mírné reakční podmínky a krátké reakční doby. Takové uspořádání umožní získat quetiapin ve výtěžnosti nad 90 % o vysoké čistotě v optimálním případě přes 99 % (HPLC) bez použití dalších čistících operací.

Příklady provedení vynálezu

Podstata postupu podle vynálezu je blíže objasněna v následujících příkladech. Tyto příklady mají ilustrativní charakter a v žádném případě neomezuji rozsah vynálezu.

5

Příklad 1

K 28 ml bromidu fosforitého se přikape 1,15 ml bromu (3,61 g; 22,6 mmol). Vzniklá suspenze se krátce vyhřeje na cca 90 °C a po mírném ochlazení se přidá 4,6 g (20,2 mmol) dibenzo[b,f][1,4]-thiazepin-10H-11-onu. Reakční směs se pak za míchání zahřívá při teplotě 120 až 130 °C po dobu 7 hodin.

10

Potom se oddestiluje přebytek bromidu fosforitého a destilační zbytek se za chlazení smíchá s vodou a octanem ethylnatým. Organická fáze se promyje vodou, vysuší síranem sodným a po zahuštění se odparek přečistí krystalizací ve směsi toluen/hexan.

15

Získá se tak 4,53 g 11-brom-dibenzo[b,f][1,4]thiazepinu (tj. 77,3 % teorie) o čistotě 99 % (GC), teplota tání: 116 až 118 °C (nekorig.).

20

APCI-MS: m/z 290,292 int. 100,100 $[M(^{79}\text{Br})+H]^+$; $[M(^{81}\text{Br})+H]^+$.

EI-MS: m/z 289,291 int. 80,80 $[M(^{79}\text{Br})]^+$; $[M(^{81}\text{Br})]^+$; 210 (int. 100); 183 (int. 30); 139 (int. 15); 177 (int. 10).

25

Ke směsi 4,4 g 11-brom-dibenzo[b,f][1,4]thiazepinu (15,2 mmol) v 18 ml N,N-dimethylformamidu se přilije 5,0 g 1-(2-hydroxyethoxy)ethylpiperazinu (28,7 mmol) v 6 ml N,N-dimethylformamidu a přisype se 8,4 g uhličitanu draselného. Reakční směs se pak za míchání zahřívá při teplotě 30 až 40 °C po dobu 5 hodin. Pak se reakční směs zředí vodou a vytřepe dvakrát toluenem. Spojené toluenové fáze se vytřepou zředěnou kyselinou chlorovodíkovou (1:4). Spojené kyselé výtřepe se zalkalizují vodným čpavkem a vytřepou dvakrát toluenem. Spojené toluenové fáze se vysuší síranem sodným a po zahuštění se získá 5,58 g quetiapinu (tj. 96 % teorie) o čistotě 99,3 % (HPLC).

30

Přebytek bromidu fosforitého, který se vydestiluje, se může použít do další násady.

35

Příklad 2

Ke směsi 4,88 g 11-brom-dibenzo[b,f][1,4]thiazepinu (16,8 mmol), připraveného podle postupu v příkladu 1, v 20 ml tetrahydrofuranu se přilije roztok 5,6 g 1-(2-hydroxyethoxy)ethylpiperazinu (32,1 mmol) v 10 ml tetrahydrofuranu a přisype se 9,0 g uhličitanu sodného. Reakční směs se za míchání zahřívá při teplotě 50 až 55 °C po dobu 8 hodin. Pak se reakční směs zředí vodou a vytřepe toluenem.

40

45

Další postup zpracování je obdobný jako v příkladu 1.

Výtěžkem je 5,87 g quetiapinu (tj. 91,1 % teorie) o čistotě 98,7 % (HPLC).

50

Příklad 3

Ke směsi 4,88 g 11-brom-dibenzo[b,f][1,4]thiazepinu (16,8 mmol), připraveného podle postupu v příkladu 1, v 20 ml tetrahydrofuranu se přilije roztok 5,6 g 1-(2-hydroxyethoxy)ethylpiperazinu (32,1 mmol) v 10 ml toluenu a přisype se 9,3 g uhličitanu draselného. Reakční směs se za

55

míchání zahřívá při teplotě 60 až 65 °C po dobu 6 hodin. Pak se reakční směs zředí vodou a vytřepe toluenem. Další postup zpracování je obdobný jako v příkladu 1.

Výtěžkem je 6,02 g quetiapinu (tj. 93,3 % teorie) o čistotě 98,9 % (HPLC).

5

Průmyslová využitelnost

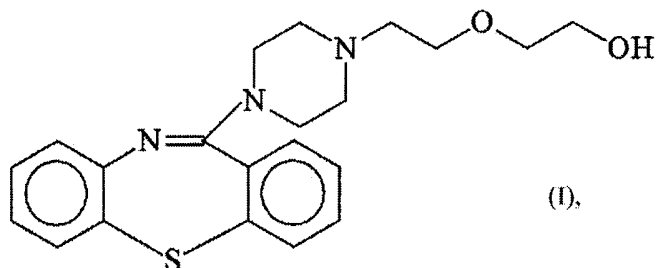
Způsob přípravy quetiapinu podle vynálezu je možno uplatnit ve výhodných technicko-ekonomických podmínkách, při současném dodržení dostatečně vysoké výtěžnosti s vysokou čistotou.

10

15

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob přípravy 2-[2-(4-dibenzo[b,f][1,4]thiazepin-11-yl)-1-piperazinyl]ethoxy]ethanolu vzorce I



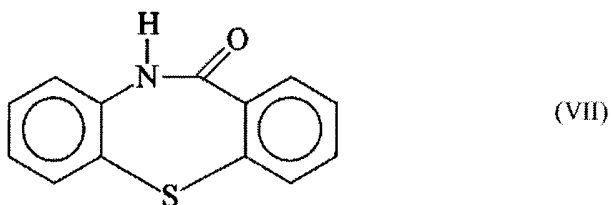
20

vyznačující se tím, že

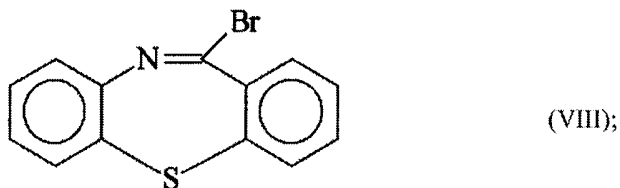
(A) se provede příprava bromační směsi smícháním bromu a bromidu fosforitého;

25

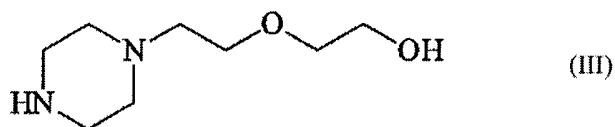
(B) se nechá reagovat dibenzo[b,f][1,4]thiazepin-10H-11-on vzorce VII



s bromační směsí za vzniku 11-brom-dibenzo[b,f][1,4]thiazepinu vzorce VIII



(C) získaný 11-brom-dibenzo[b,f][1,4]thiazepin vzorce VIII se nechá reagovat s 1-(2-hydroxyethoxy)ethylpiperazinem vzorce III



na požadovaný quetiapin vzorce I.

5

2. Způsob podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že bromační směs v kroku (A) se připraví smícháním bromu s přebytkem bromidu fosforitého.

10

3. Způsob podle nároků 1 a 2, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že reakce v kroku (B) se provádí v bromační směsi s přebytkem bromidu fosforitého.

4. Způsob podle nároků 1 a 3, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že reakce v kroku (C) se provádí v prostředí inertních rozpouštědel.

15

5. Způsob podle nároků 1 a 4, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že reakce v kroku (C) se provádí v přítomnosti uhličitánů alkalických kovů.

20

6. Způsob podle nároků 1 a 5, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že reakce v kroku (C) se provádí při teplotě 20 až 70 °C.

7. Způsob podle nároků 1 a 6, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že reakce v kroku (C) se provádí po dobu 4 až 9 hodin.

25

Konec dokumentu
