



①9



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

①1 Número de publicación: **2 318 520**

⑤1 Int. Cl.:
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 471/14 (2006.01)

①2

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑨6 Número de solicitud europea: **05778967 .9**
⑨6 Fecha de presentación : **19.07.2005**
⑨7 Número de publicación de la solicitud: **1768980**
⑨7 Fecha de publicación de la solicitud: **04.04.2007**

⑤4 Título: **Proceso mejorado para la fabricación de mirtazapina.**

③0 Prioridad: **22.07.2004 ES 200401804**

④5 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.05.2009

④5 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.05.2009

⑦3 Titular/es: **Medichem, S.A.**
Frutuós Gelabert, 6-8
08970 Sant Joan Despí, Barcelona, ES

⑦2 Inventor/es: **Arnalot Aguilar, Carmen**

⑦4 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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

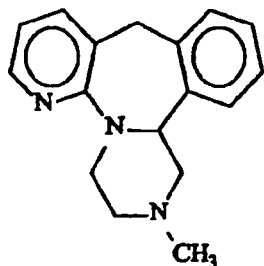
Proceso mejorado para la fabricación de mirtazapina.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un proceso para la preparación de mirtazapina.

Antecedentes de la invención

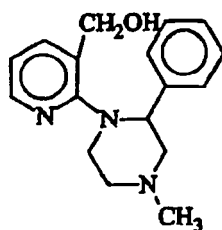
La mirtazapina, 1,2,3,4,10,14b-hexahidro-2-metilpirazino[2,1-a]pirido[2,3-c][2]-benzazepina, que tiene la fórmula (I):



(I)

ha sido aprobada por la U.S. Food and Drug Administration para el tratamiento de la depresión bajo la marca comercial Remeron®.

La mirtazapina se puede preparar mediante los métodos descritos en la patente estadounidense U.S. Pat. No. 4,062,848 (Akzona Incorporated). El Ejemplo 1 de la patente U.S. Pat. No. 4.062.848 describe explícitamente un proceso para la preparación de mirtazapina por adición de ácido sulfúrico concentrado a temperatura ambiente sobre la 1-(3-hidroximetilpiridil-2)-2-fenil-4-metilpiperazina de fórmula (II).



(II)

Sin embargo, hay algunos defectos en este proceso que hacen que el proceso no sea satisfactorio para su implementación industrial. Algunos de los defectos son los siguientes:

- Se añade ácido sulfúrico concentrado gota a gota a temperatura ambiente sobre un compuesto sólido, por lo que la agitación de la mezcla no es eficaz, y el control de la reacción es difícil.
- La mezcla de reacción se extrae con cloroformo, de modo que también se extraen impurezas.
- La mirtazapina se cristaliza por adición de éter, que es muy difícil de manipular en la producción a gran escala.
- La mirtazapina se recrystaliza a partir de éter de petróleo 40-60, que es muy difícil de manipular en la producción a gran escala.

En los Ejemplos 2 y 3 del documento WO 00/62782 se describe que la misma reacción se puede llevar a cabo añadiendo la 1-(3-hidroximetilpiridil-2)-2-fenil-4-metilpiperazina de fórmula (II) a ácido sulfúrico concentrado. En el Ejemplo 2, la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente durante 4 horas, seguidas de calentamiento durante una hora aproximadamente 50°C a 60°C. En el Ejemplo 3 la reacción se lleva a cabo a 35°C durante 6 horas.

En el Ejemplo de Preparación 1 y el Ejemplo de Preparación 2 del documento EP 1 209 159 A2 se describe que el compuesto de fórmula (II) se añade en porciones divididas sobre ácido sulfúrico concentrado a una temperatura de 5°C a 30°C, y que la mezcla se agita a una temperatura de 30° a 40°C durante 8 horas. Además, la mirtazapina se obtiene de una mezcla de tolueno y heptano.

Según la “Descripción Detallada de las Realizaciones Preferidas” de la solicitud de patente EP 1 209 159 A2:

• Se desea que la temperatura del ácido sulfúrico concentrado (cuando se añade el compuesto de piridinmetanol al ácido sulfúrico concentrado) sea de 0°C a 40°C, preferiblemente de 5°C a 35°C, con el fin de suprimir la generación de calor y la generación de impurezas alquitranosas. (Véase [0017] en la columna 3).

• En caso de que el compuesto de piridinmetanol se añada al ácido sulfúrico, se prefiere que el compuesto de piridinmetanol se añada en porciones divididas al ácido sulfúrico concentrado, para hacer que la reacción proceda de forma eficaz. Por ejemplo, se prefiere que el compuesto de piridinmetanol se añada al ácido sulfúrico concentrado dividido en 5 a 10 porciones. (Véase [0018] en la columna 3).

Es importante tener en cuenta que el compuesto de piridinmetanol se añade en forma de sólido al ácido sulfúrico, lo cual es una desventaja desde un punto de vista industrial.

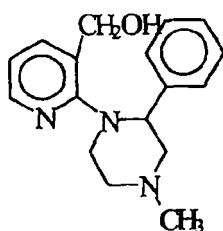
Los procesos conocidos poseen varias desventajas, ya que son complicados, requieren el cumplimiento de condiciones de reacción particulares, y no siempre conducen a mirtazapina de calidad suficiente para su uso farmacéutico. Por lo tanto, existe la necesidad de un proceso útil para la preparación de mirtazapina de alta calidad a escala industrial.

Compendio de la invención

Es un objeto de la presente invención proporcionar un proceso para la preparación de mirtazapina que evite las desventajas de los procesos del estado de la técnica. Además, es un objeto de la invención proporcionar un proceso mediante el cual se obtenga mirtazapina de alta pureza.

Según la invención, se proporciona un proceso para la preparación de mirtazapina que comprende las etapas de

(a) suspender un compuesto de fórmula (II)



(II)

en agua para obtener una primera mezcla;

(b) añadir un agente deshidratante a la primera mezcla para obtener una segunda mezcla;

(c) permitir la formación de mirtazapina en la segunda mezcla;

(d) aislar la mirtazapina de la segunda mezcla.

Una de las realizaciones preferidas de la invención se refiere a un proceso para la preparación de mirtazapina, que comprende la purificación de mirtazapina por cristalización a partir de un disolvente orgánico tipo éster.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a un proceso mejorado para la preparación de mirtazapina anhidra a partir de un compuesto de fórmula (II).

La presente invención también proporciona un método nuevo para la preparación de mirtazapina anhidra pura mediante la purificación de mirtazapina anhidra en bruto por recristalización a partir de acetato de etilo.

En el proceso de la presente invención, el compuesto de fórmula (II) se suspende en agua. Se añade un agente deshidratante a la mezcla resultante y la reacción se lleva a cabo a una temperatura seleccionada. La finalización de la reacción se puede monitorizar mediante HPLC (cromatografía líquida de alta eficacia) o mediante cromatografía en capa fina.

El tiempo necesario para que se complete la ciclación del anillo varía con la temperatura de la reacción. Las temperaturas de reacción más altas requieren en general tiempos de reacción más cortos, mientras que las temperaturas de reacción más bajas requieren en general tiempos de reacción más largos.

ES 2 318 520 T3

La cantidad de agua es de 0,25 a 5 partes en peso, más preferiblemente 0,4 a 1,1 partes en peso por 1 parte en peso del compuesto de fórmula (II).

Los agentes deshidratantes que se pueden añadir a la mezcla de reacción incluyen ácidos y derivados de ácidos, tales como ácido sulfúrico, ácido sulfúrico concentrado, ácido fosfórico y oxícloruro de fósforo. Los agentes deshidratantes que se prefieren particularmente son ácido sulfúrico y ácido sulfúrico concentrado. La concentración del ácido sulfúrico concentrado está preferiblemente en el intervalo del 96 al 99% en peso. La cantidad preferible del agente deshidratante es de 1 a 6 partes en peso, más preferiblemente de 2,5 a 5,0 partes en peso por 1 parte en peso del compuesto de fórmula (II).

Se prefiere particularmente el uso de ácido sulfúrico concentrado como agente deshidratante. La cantidad particularmente preferida de agua es entonces de 0,4 a 0,6 partes en peso del compuesto de fórmula (II), y la cantidad particularmente preferida de agente deshidratante es de 4 a 5 partes en peso del compuesto de fórmula (II).

El agente deshidratante se añade preferiblemente en forma de un chorro fino a la mezcla del compuesto (II) y agua a una velocidad que mantenga la temperatura de la mezcla de reacción por debajo de su temperatura de reflujo. Después de la adición del agente deshidratante, es preferible que la mezcla se agite a una temperatura comprendida entre aproximadamente la temperatura ambiente y hasta la temperatura de reflujo durante aproximadamente 1 a 24 horas. Se prefiere una temperatura por debajo de 90°C, en particular por debajo de 80°C, y un tiempo de reacción de 1 a 3 horas, en particular de aproximadamente 2 horas. Estas condiciones se prefieren especialmente si se usa ácido sulfúrico concentrado como agente deshidratante.

Cuando la reacción ha tenido lugar, el agente deshidratante se diluye o se destruye, por ejemplo, mediante la adición de un chorro fino de la mezcla de reacción sobre agua o sobre una disolución acuosa alcalina. Se prefiere que la temperatura de la mezcla de reacción durante la adición sea de 0°C a 30°C. Cuando el agente deshidratante se diluye o se destruye con agua, la mezcla se alcaliniza después mediante la adición de una disolución acuosa alcalina. Se prefiere que durante la basificación esté presente un disolvente no miscible con agua para que la mirtazapina se mantenga disuelta en todo momento. Se puede usar cualquier álcali, incluyendo, pero sin limitarse a, hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico, bicarbonato sódico e hidróxido amónico. De entre ellos, se prefieren hidróxido sódico e hidróxido amónico.

En una realización preferida del proceso, la mezcla de reacción se añade sobre agua, y se añade un disolvente no miscible con agua antes de la basificación. En otra realización preferida, la mezcla de reacción se añade sobre una disolución acuosa alcalina. En este caso, el disolvente no miscible con agua se ha añadido previamente a la disolución acuosa alcalina o a la mezcla de reacción. Además, es posible añadir agua o una disolución acuosa alcalina a la mezcla de reacción. También en este caso se prefiere que esté presente un disolvente no miscible con agua durante el contacto entre la mezcla de reacción y cualquier componente básico.

Se pueden usar disolventes habituales no miscibles con agua, tales como tolueno o diclorometano. Se prefiere tolueno. Durante la extracción de la mirtazapina en bruto, se ajusta el pH de la capa acuosa alcalina, si es necesario, de forma que el pH no disminuya por debajo de 8, y esté comprendido entre 8 y 10, preferiblemente 8,5 y 9,5.

La capa aislada no miscible con agua que contiene mirtazapina se puede tratar con un desecante para eliminar la humedad de la misma, si se desea. El desecante puede ser cualquier desecante convencional, incluyendo, pero sin limitarse a, sulfato sódico anhidro, sulfato magnésico anhidro y tamices moleculares. De forma alternativa, se puede usar la destilación azeotrópica para eliminar la humedad.

Además, también se añade preferiblemente un agente decolorante a la capa no miscible con agua que contiene mirtazapina, para mejorar los atributos de calidad, como el color y la pureza de los cristales de mirtazapina anhidra resultantes. El agente decolorante puede ser cualquier agente decolorante convencional, incluyendo, pero sin limitarse a, alúmina, alúmina activada, sílice y carbón activo. La temperatura de decoloración está preferiblemente entre la temperatura ambiente y 80°C, más preferiblemente por debajo de 40°C.

Se obtiene mirtazapina anhidra en bruto eliminando el disolvente no miscible con agua mediante destilación, y añadiendo un disolvente distinto que permita la formación de mirtazapina anhidra cristalina.

La destilación del disolvente no miscible con agua se puede llevar a cabo por cualquier medio de destilación, preferiblemente por destilación a presión reducida. La presión reducida es tal que la temperatura durante la destilación se sitúe por debajo de 50°C, más preferiblemente por debajo de 40°C. Se añade disolvente al residuo de destilación y se continúa a destilación a presión reducida. Después se añade disolvente al residuo y la mezcla se calienta a una temperatura adecuada. Las temperaturas adecuadas incluyen, por ejemplo, la temperatura de reflujo del disolvente. La mirtazapina anhidra en bruto precipita al enfriar la mezcla de reacción, preferiblemente a una temperatura de -10°C a 10°C, más preferiblemente de 0°C a 5°C. Después de enfriar, la mezcla se agita a una temperatura de 0°C a 5°C durante al menos 1 hora y hasta aproximadamente 6 horas, más preferiblemente hasta aproximadamente 4 horas, para incrementar el rendimiento de los cristales de mirtazapina anhidra. Los cristales de mirtazapina anhidra en bruto se pueden recoger preferiblemente por filtración o centrifugación.

ES 2 318 520 T3

Los cristales húmedos de mirtazapina anhidra bruta se recrystalizan preferiblemente de nuevo. La mirtazapina anhidra en bruto se mezcla con disolvente nuevo y se calienta a la temperatura de reflujo. La cantidad de disolvente es la cantidad necesaria para obtener una disolución a la temperatura de reflujo. La disolución se enfría a una temperatura de 0°C a 5°C, y se agita a esta temperatura durante aproximadamente 6 horas, más preferiblemente durante aproximadamente 4 horas, para incrementar el rendimiento de los cristales de mirtazapina anhidra. Los cristales de mirtazapina anhidra se pueden recoger preferiblemente por filtración o centrifugación. Los cristales de mirtazapina anhidra recogidos se secan, preferiblemente a presión reducida, para reducir el disolvente residual en los cristales de mirtazapina anhidra. La temperatura de secado es preferiblemente de 20°C a 70°C, más preferiblemente 40°C a 60°C. Más preferiblemente, la presión reducida es de aproximadamente 100 mm de Hg, y el producto se seca a aproximadamente 40°C durante aproximadamente 2 horas, seguidas de aproximadamente 4 horas a aproximadamente 60°C para eliminar el disolvente residual de los cristales de mirtazapina anhidra.

El disolvente que permite la formación de cristales de mirtazapina anhidra es un éster orgánico, preferiblemente un acetato orgánico, más preferiblemente acetato de etilo.

El compuesto de partida de fórmula (II) está disponible comercialmente. De forma alternativa, el compuesto (II) se puede preparar siguiendo los métodos descritos en la patente estadounidense U.S. Pat. No. 4,062,848, y purificarse por recrystalización de acetato de etilo, si es necesario.

Ejemplo 1

Este ejemplo muestra la preparación de mirtazapina usando 1 parte de compuesto de fórmula (II) + 0,5 partes de agua + 4,6 partes de agente deshidratante (las partes están en peso), y manteniendo la mezcla de reacción durante 2 horas por debajo de 80°C.

En un reactor adecuado se cargan:

- 3,5 kg de agua desionizada
- 7,0 kg de 1-(3-hidroximetilpiridin-2-il)-4-metil-2-fenilpiperazina (es decir, el compuesto de fórmula (II)).

El reactor se enfría a 10°C con agitación continua. Se añaden 32,2 kg de ácido sulfúrico (96,10% en peso, lo que corresponde a 30,94 kg de H₂SO₄), manteniendo la temperatura por debajo de 80°C. Después de la adición, la mezcla de reacción se mantiene a 75-80°C durante 2 horas. Después se enfría el contenido del reactor a temperatura ambiente y se añade a 40 kg de agua desionizada (previamente enfriada a no más de 15°C), manteniendo la temperatura por debajo de 25°C.

Se extrae entonces la mirtazapina mediante la adición de 57 kg de tolueno y 54 kg de hidróxido amónico al 26% para ajustar el pH a 8,9-9,3. Las fases se separan, y la fase acuosa se vuelve a extraer con 13 kg de tolueno.

Las fases se separan, y la fase acuosa se vuelve a extraer con 8 kg de tolueno.

Las fases orgánicas se cargan en un reactor adecuado y se lavan con 61 kg de agua desionizada.

Los extractos orgánicos se tratan con sulfato sódico anhidro y se filtran. Después se decolora la disolución 2 veces con carbón activo y se filtra.

El tolueno se elimina mediante destilación al vacío sin superar los 40°C, y la mirtazapina se cristaliza a partir de acetato de etilo y se filtra.

El sólido húmedo así obtenido se recrystaliza a partir de acetato de etilo, se filtra y se seca a 40°C, y después a 60°C a una presión de no más de aproximadamente 100 mm de Hg. Se obtienen 4,7 kg (rendimiento molar: 72%) de mirtazapina anhidra cristalina.

Después se muele el sólido, se tamiza a través de una malla de 500 µm y se mezcla durante al menos 2 horas.

La pureza por HPLC es del 99,7%. Disolventes residuales (determinados por cromatografía de gases): tolueno por debajo del límite de detección de 100 ppm, acetato de etilo 299 ppm.

Ejemplo 2

Este ejemplo muestra la preparación de mirtazapina usando 1 parte de compuesto de fórmula (II) + 0,5 partes de agua + 4,6 partes de agente deshidratante (las partes están en peso), y manteniendo la mezcla de reacción durante 2,5 h a 40°C + 1 h a 60°C + 1 h a 80°C.

ES 2 318 520 T3

5 A una suspensión de 20 g de 1-(3-hidroximetilpiridin-2-il)-4-metil-2-fenilpiperazina en 10 ml de agua desionizada se le añaden 50 ml de ácido sulfúrico (96,10% en peso) gota a gota a una temperatura de 24 a 34°C durante 15 minutos. Después, la disolución se calienta a 40°C y se mantiene durante 2 horas y 30 minutos, después a 60°C y se mantiene durante 1 hora, y finalmente a 80°C y se mantiene durante 1 hora. Como resultado se obtiene una disolución.

10 Se añaden lentamente 50 ml de agua a temperatura ambiente. A continuación se añaden 188 ml de tolueno, y después se ajusta el pH de la mezcla a aproximadamente 9 con hidróxido amónico al 28%. La temperatura durante el ajuste del pH se mantiene por debajo de 30°C.

10 Se deja que la disolución se separe en dos capas y la capa acuosa se extrae de nuevo con tolueno.

15 Después, las fases orgánicas se combinan y se lavan con 175 ml de agua. A continuación se seca el tolueno con sulfato sódico y se decolora con 0,6 g de carbón activo. Después de 45 minutos, se filtra la disolución. El disolvente se evapora a presión reducida hasta sequedad. La pureza por HPLC es del 99,45%.

Se añaden 21 ml de acetato de etilo al residuo, se calienta a la temperatura de reflujo y después se enfría a 5°C, y se agita a la misma temperatura durante una hora y se filtra.

20 Los cristales resultantes se lavan con 2 ml de acetato de etilo para dar mirtazapina anhidra húmeda en bruto. La pureza por HPLC es del 99,94%.

25 La mirtazapina en bruto se cristaliza con 15 ml de acetato de etilo. A continuación se enfría la mezcla a 0-5°C y se agita a la misma temperatura durante 1 hora.

30 Después de filtrar y lavar con 2 ml de acetato de etilo, los cristales húmedos se secan a presión reducida a 60°C hasta un peso constante, para dar cristales de mirtazapina anhidra purificada. La pureza por HPLC es del 99,98%. Disolventes residuales (determinados por cromatografía de gases): tolueno por debajo del límite de detección de 100 ppm, acetato de etilo 175 ppm.

Ejemplo 3

35 Este ejemplo muestra la preparación de mirtazapina usando 1 parte de compuesto de fórmula (II) + 0,5 partes de agua + 4,6 partes de agente deshidratante (las partes están en peso), y manteniendo la mezcla de reacción durante 7 h a 60°C.

40 A una suspensión de 20 g de 1-(3-hidroximetilpiridin-2-il)-4-metil-2-fenilpiperazina en 10 ml de agua desionizada se le añaden 50 ml de ácido sulfúrico (96,10% en peso) gota a gota a una temperatura de 20 a 60°C durante 20 minutos. Después, la disolución se calienta a 60°C y se mantiene durante 7 horas.

45 Como resultado se obtiene una disolución que se enfría a 0-5°C, y se añaden lentamente 50 ml de agua. A continuación, se añaden 188 ml de tolueno y después se ajusta el pH de la mezcla a aproximadamente 9 con hidróxido amónico al 28%. La temperatura durante el ajuste del pH se mantiene por debajo de 25°C.

Se deja que esta disolución se separe en dos capas, y la capa acuosa se extrae otra vez con tolueno.

50 Después, las fases orgánicas se combinan y se lavan con 175 ml de agua. A continuación se seca el tolueno con sulfato sódico y se decolora con 0,6 g de carbón activo. Después de 1h y 15 minutos, se filtra la disolución. El disolvente se evapora a presión reducida hasta sequedad para dar 17,45 g de un residuo sólido. La pureza por HPLC es del 98,48%.

55 Se añaden 21 ml de acetato de etilo al residuo, se calienta a la temperatura de reflujo y después se enfría a 5°C y se agita a la misma temperatura durante una hora y se filtra.

Los cristales resultantes se lavan con 2 ml de acetato de etilo para dar 16,87 g de mirtazapina anhidra húmeda en bruto. La pureza por HPLC es del 99,20%.

60 La mirtazapina en bruto se cristaliza con 15 ml de acetato de etilo. A continuación se enfría la mezcla a 0-5°C y se agita a la misma temperatura durante 1 hora.

65 Después de filtrar y lavar con 2 ml de acetato de etilo, los cristales húmedos se secan a presión reducida a 70°C hasta un peso constante, para dar 15,05 g (rendimiento molar: 80,35%) de cristales de mirtazapina anhidra purificada. La pureza por HPLC es del 99,58%. Disolventes residuales (determinados por cromatografía de gases): tolueno por debajo del límite de detección de 100 ppm, acetato de etilo 258 ppm.

ES 2 318 520 T3

Ejemplo 4

Este ejemplo muestra la preparación de mirtazapina usando 1 parte de compuesto de fórmula (II) + 1 parte de agua + 2,76 partes de agente deshidratante (las partes están en peso), y manteniendo la mezcla de reacción durante 1 h a una temperatura en el intervalo de 60°C a 100°C.

A una suspensión de 20 g de 1-(3-hidroximetilpiridin-2-il)-4-metil-2-fenilpiperazina en 20 ml de agua desionizada se le añaden 30 ml de ácido sulfúrico (96,10% en peso) gota a gota a una temperatura de 20 a 58°C durante 15 minutos. Después la disolución se calienta gradualmente a 100°C en 1 hora.

Como resultado se obtiene una disolución que se enfría a 22°C, y se añaden lentamente 30 ml de agua. A continuación se añaden 188 ml de tolueno, y después se ajusta el pH de la mezcla a aproximadamente 9 con hidróxido amónico al 28%. La temperatura durante el ajuste del pH se mantiene por debajo de 25°C.

Se deja que esta disolución se separe en dos capas, y la capa acuosa se extrae de nuevo con tolueno.

Después, las fases orgánicas se combinan y se lavan con 175 ml de agua. A continuación se seca el tolueno con sulfato sódico y se decolora con 0,6 g de carbón activo. Después de 1 h y 15 minutos, se filtra la disolución. El disolvente se evapora a presión reducida hasta sequedad para dar 16,39 g de un residuo sólido.

Se añaden 21 ml de acetato de etilo al residuo, se calienta a la temperatura de reflujo y después se enfría a 5°C y se agita a la misma temperatura durante una hora y se filtra.

Los cristales resultantes se lavan con 2 ml de acetato de etilo para dar 13,68 g de mirtazapina anhidra húmeda en bruto. La pureza por HPLC es del 97,32%.

El producto en bruto se cristaliza con 15 ml de acetato de etilo. A continuación la mezcla se enfría a 0-5°C y se agita a la misma temperatura durante 1 hora.

Después de filtrar y lavar con 2 ml de acetato de etilo, los cristales húmedos se secan a presión reducida a 60°C hasta un peso constante, para dar 11,18 g (rendimiento molar: 59,09%) de mirtazapina anhidra purificada. La pureza por HPLC es del 99,40%. Disolventes residuales (determinados por cromatografía de gases): tolueno por debajo del límite de detección de 100 ppm, acetato de etilo 321 ppm.

Ejemplo 5

Este ejemplo muestra la preparación de mirtazapina usando 1 parte de compuesto de fórmula (II) + 1 parte de agua + 2,76 partes de agente deshidratante (las partes están en peso), y manteniendo la mezcla de reacción durante 3 h 10 min a 20°C + 1 h 30 min a 75-80°C.

A una suspensión de 20 g de 1-(3-hidroximetilpiridin-2-il)-4-metil-2-fenilpiperazina en 20 ml de agua desionizada se le añaden 30 ml de ácido sulfúrico (96,10% en peso) gota a gota a una temperatura de 20 a 58°C durante 25 minutos. Después, la disolución se agita a temperatura ambiente durante 3 horas y 10 minutos. A continuación, la disolución se calienta a 75-80°C durante 1 h 30 min.

Como resultado se obtiene una disolución que se enfría a temperatura ambiente, y se añaden lentamente 35 ml de agua. A continuación, se añaden 188 ml de tolueno y después se ajusta el pH de la mezcla a aproximadamente 9 con hidróxido amónico al 28%. La temperatura durante el ajuste del pH se mantiene por debajo de 25°C.

Se deja que esta disolución se separe en dos capas, y la capa acuosa se extrae de nuevo con tolueno.

Después, las fases orgánicas se combinan y se lavan con 175 ml de agua. A continuación se seca el tolueno con sulfato sódico y se decolora con 0,6 g de carbón activo. Después de 1 h y 15 minutos, se filtra la disolución. El disolvente se evapora a presión reducida hasta sequedad para dar 16,65 g de un residuo sólido. La pureza por HPLC es del 98,26%.

Se añaden 21 ml de acetato de etilo al residuo, se calienta a la temperatura de reflujo y después se enfría a 5°C, y se agita a la misma temperatura durante una hora y se filtra.

Los cristales resultantes se lavan con 2 ml de acetato de etilo para dar 14,49 g de mirtazapina anhidra húmeda en bruto. La pureza por HPLC es del 99,70%.

La mirtazapina en bruto se cristaliza con 18 ml de acetato de etilo. A continuación la mezcla se enfría a 0-5°C y se agita a la misma temperatura durante 1 hora.

Después de filtrar y lavar con 2 ml de acetato de etilo, los cristales húmedos se secan a presión reducida a 60°C hasta un peso constante, para dar 12,1 g (rendimiento molar: 64,60%) de mirtazapina anhidra purificada. La pureza

ES 2 318 520 T3

por HPLC es del 99,96%. Disolventes residuales (determinados por cromatografía de gases): tolueno por debajo del límite de detección de 100 ppm, acetato de etilo 229 ppm.

Ejemplo 6

(Ejemplo de Referencia)

Este ejemplo muestra la preparación de mirtazapina usando 1 parte de compuesto de fórmula (II) + 4,64 partes de diclorometano + 4,6 partes de agente deshidratante (las partes están en peso), y manteniendo la mezcla de reacción durante 16 horas a temperatura ambiente.

Se suspenden 10 g de 1-(3-hidroximetilpiridin-2-il)-4-metil-2-fenilpiperazina en 35 ml de diclorometano, y después se añaden 25 ml de ácido sulfúrico (98,08% en peso) en 10 minutos. La mezcla se mantiene a temperatura ambiente durante 16 horas.

Mientras se mantiene la temperatura interna por debajo de 25°C, se añaden 50 ml de agua. A continuación se añaden 25 ml de tolueno y se enfría la mezcla. Después se ajusta el pH de la mezcla a aproximadamente 9 con hidróxido amónico al 30%. En ese momento, se añaden 50 ml más de tolueno y se deja que la disolución se separe en dos capas, y la capa acuosa se extrae de nuevo con tolueno.

Después las fases orgánicas se combinan, y el tolueno se seca con sulfato sódico y se filtra. Se evapora el disolvente a presión reducida hasta sequedad para dar 8,76 g de un residuo sólido. La pureza por HPLC de este residuo de mirtazapina es del 96,99%.

Se disuelven 8 g del residuo obtenido en 9 ml de acetato de etilo caliente y después se enfría a 5°C, y se agita a la misma temperatura durante una hora y se filtra para dar 7,05 g de mirtazapina anhidra húmeda en bruto. La pureza por HPLC es del 98,70%.

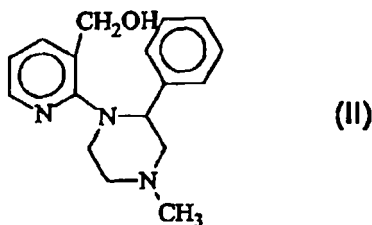
La mirtazapina en bruto se cristaliza con 5 ml de acetato de etilo. A continuación se enfría la mezcla a 0-5°C y se agita a la misma temperatura durante 1 hora.

Después de filtrar, los cristales húmedos se secan a presión reducida a 60°C hasta un peso constante para dar 6,4 g (rendimiento molar: 74,98%) de mirtazapina anhidra purificada. La pureza por HPLC es del 99,73%. Disolventes residuales (determinados por cromatografía de gases): tolueno por debajo del límite de detección de 100 ppm, diclorometano por debajo del límite de detección de 100 ppm, acetato de etilo 154 ppm.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de mirtazapina que comprende las etapas de

- (a) suspender un compuesto de fórmula (II)



en agua para obtener una primera mezcla;

- (b) añadir un agente deshidratante a la primera mezcla para obtener una segunda mezcla;

(c) permitir la formación de mirtazapina en la segunda mezcla;

- (d) aislar la mirtazapina de la segunda mezcla.

2. El proceso de la reivindicación 1, en el que el agente deshidratante se selecciona del grupo que consiste en ácido sulfúrico, ácido sulfúrico concentrado, ácido fosfórico y oxiclóruo de fósforo.

3. El proceso de la reivindicación 2, en el que el agente deshidratante es ácido sulfúrico concentrado.

4. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la etapa de permitir la formación de mirtazapina comprende mantener la segunda mezcla a una temperatura por debajo de 90°C durante un tiempo de 1 a 4 horas.

5. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la etapa de aislar mirtazapina implica poner en contacto la segunda mezcla con agua o con una disolución acuosa para obtener una tercera mezcla que comprende una fase acuosa.

6. El proceso de la reivindicación 5, en el que el pH de la fase acuosa se ajusta a no menos de 8.

7. El proceso de la reivindicación 5 ó 6, en el que la etapa de aislar mirtazapina implica la adición de un disolvente no miscible con agua.

8. El proceso de la reivindicación 7, en el que el disolvente no miscible con agua se selecciona del grupo que consiste en tolueno y diclorometano.

9. El proceso de la reivindicación 7 o la reivindicación 8, en el que la etapa de aislar mirtazapina implica la separación de la fase no miscible con agua que contiene mirtazapina de la fase acuosa.

10. El proceso de la reivindicación 9, en el que la fase acuosa se extrae una o más veces con un disolvente no miscible con agua para obtener una porción adicional de fase no miscible con agua.

11. El proceso según la reivindicación 9 o la reivindicación 10, en el que la fase no miscible con agua se somete a decoloración.

12. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11, en el que la etapa de aislar mirtazapina implica además la eliminación del disolvente.

13. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, que comprende la etapa adicional de purificar la mirtazapina aislada cristalizándola una o más veces a partir de un disolvente orgánico tipo éster.

14. El proceso de la reivindicación 13, en el que el disolvente es acetato de etilo.

15. El proceso de la reivindicación 13 o la reivindicación 14, en el que la mirtazapina se obtiene en forma cristalina anhidra.

ES 2 318 520 T3

16. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en el que

(a) el compuesto de fórmula (II) se mezcla con agua para obtener la primera mezcla;

(b) se añade ácido sulfúrico como agente deshidratante para obtener la segunda mezcla;

(c) se permite la formación de mirtazapina en la segunda mezcla manteniendo la segunda mezcla a una temperatura por debajo de 90°C durante un tiempo de 2 horas;

(d) se aísla mirtazapina de la segunda mezcla mediante su puesta en contacto con agua, la adición de tolueno, el ajuste del pH de la fase acuosa de 8 a 10, la separación posterior de la fase de tolueno, la decoloración y después la eliminación del tolueno por evaporación.

17. El proceso de la reivindicación 16, que comprende la etapa adicional de purificar la mirtazapina obtenida por cristalización a partir de acetato de etilo.