



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 302 032**

51 Int. Cl.:
C07D 335/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **04769498 .9**

86 Fecha de presentación : **29.09.2004**

87 Número de publicación de la solicitud: **1673365**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **28.06.2006**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de Z-flupentixol.**

30 Prioridad: **17.10.2003 IT MI03A2024**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.07.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.07.2008

73 Titular/es: **LABORATORIO CHIMICO
INTERNAZIONALE S.p.A.
Via Salvini, 10
20122 Milano, IT**

72 Inventor/es: **Villani, Flavio;
Nardi, Antonio;
Salvi, Annibale y
Maiorana, Stefano**

74 Agente: **Torner Lasalle, Elisabet**

ES 2 302 032 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de Z-flupentixol.

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la separación de isómeros de flupentixol, en particular a un procedimiento para la preparación de Z-flupentixol y su éster de decanoato y productos intermedios sintéticos novedosos de los mismos.

Antecedentes técnicos

10 Flupentixol, o 2-[4-[3-[2-trifluorometil-tioxanten-9-iliden]-propil]-piperazin-1-il]-etanol representa el principio activo de un fármaco neuroléptico para el tratamiento de trastornos psicóticos, en particular para el tratamiento de esquizofrenia.

15 Flupentixol consiste en una mezcla de dos isómeros geométricos, Z y E. El isómero Z de flupentixol, también denominado a continuación en el presente documento como Z-flupentixol, es el isómero más activo y normalmente también comercializado como el éster de decanoato del mismo.

20 El documento GB 925538 describe genéricamente que la separación de los dos isómeros de flupentixol puede llevarse a cabo mediante la cristalización fraccionada del diclorhidrato. Sin embargo, tal separación parece no haber encontrado jamás una aplicación industrial real.

25 El documento US 3681346 describe la separación de los isómeros Z y E de flupentixol mediante la cristalización fraccionada de la base de flupentixol en etil éter. Sin embargo, se sabe que la separación de los dos isómeros mediante la cristalización de la base de flupentixol no proporciona buenos resultados, sobre todo si hay muchas impurezas presentes en la mezcla de partida.

30 El documento US 3 282 930 describe un procedimiento para cristalizar de manera fraccionada diclorhidrato de 10-{3-[4-(3-benzoiloxipropil)-1-piperazinil]propiliden}-2-trifluorometiltioxanteno para obtener los isómeros cis y trans separados (ejemplo 3).

Sumario

35 Un objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento mejorado para la separación de los isómeros de flupentixol, más precisamente un procedimiento para la preparación de Z-flupentixol y el éster de decanoato del mismo, en la forma pura.

40 Se ha descubierto sorprendentemente que la separación de los isómeros mediante la cristalización de un éster de flupentixol particular proporciona resultados óptimos en cuanto a rendimiento y pureza.

En efecto, se descubrió que un derivado de éster de flupentixol particular constituye un producto intermedio que es particularmente adecuado para la cristalización fraccionada, pudiéndose separar fácilmente dicho derivado de éster en los dos isómeros Z y E.

45 Descripción detallada de la invención

Por tanto, según una de sus realizaciones, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de Z-flupentixol que comprende preparar un clorhidrato del éster de p-clorobenzoato de flupentixol y separar dicho éster en sus isómeros Z y E mediante cristalización fraccionada.

50 Tal como se usa en la descripción del presente documento, aun cuando no se indique expresamente, el término "fluxopentixol" se refiere a una mezcla de los isómeros Z y E, mientras que los términos "E-fluxopentixol" y "Z-fluxopentixol" se refieren a los isómeros puros o a una mezcla de los dos compuestos en la que el isómero E y el isómero Z son los isómeros predominantes. El grado de pureza de la mezcla se facilita como el porcentaje (en peso) de la cantidad del isómero predominante en la mezcla.

Más particularmente, la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de Z-flupentixol que comprende:

- 60 (a) hacer que Z/E-flupentixol reaccione con la sal de cloruro del ácido p-clorobenzoico en un disolvente seleccionado de acetato de etilo, acetona, metil etil cetona, cloruro de metileno, dioxano y tetrahidrofurano, mediante calentamiento;
- (b) enfriar la mezcla de reacción y separar el precipitado de las aguas madres que contienen el éster de p-clorobenzoato de Z-flupentixol;
- 65 (c) calentar las aguas madres de la etapa anterior y añadir ácido clorhídrico;

ES 2 302 032 T3

(d) enfriar la mezcla de reacción con el fin de recuperar la sal de clorhidrato del éster de p-clorobenzoato de Z-flupentixol así precipitado;

(e) hidrolizar el éster con el fin de obtener Z-flupentixol.

5

El flupentixol de partida usado en la etapa (a) puede producirse mediante la condensación de 2-trifluorometil-9-(-propiliden)-tioxanteno con N-(2-hidroxietil)piperazina o puede prepararse usando otros métodos sintéticos. Se proporcionan ejemplos ilustrativos en la sección experimental siguiente.

10

Aunque esté en bruto, el flupentixol directamente derivado de la condensación mencionada anteriormente, que normalmente requiere purificación adicional, puede usarse de todos modos en la etapa (a) del procedimiento. En efecto, se ha observado que en la reacción de esterificación de la etapa (a), a pesar de la posible presencia de impurezas en el producto de partida, se forma el éster de p-clorobenzoato de manera satisfactoria y la separación de sus isómeros mediante cristalización avanza excelentemente, a diferencia de la misma separación llevada a cabo directamente con el flupentixol no esterificado, en bruto.

15

Según la presente invención, un disolvente particularmente ventajoso para la etapa (a) de esterificación es acetato de etilo, porque permite una excelente separación de los isómeros.

20

En la reacción de la etapa (a), mediante la expresión “mediante calentamiento” quiere decirse que todos los reactivos tienen que ponerse en disolución mediante calentamiento; preferiblemente, la reacción de la etapa (a) se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 40°C y la temperatura de reflujo del disolvente usado, ventajosamente de aproximadamente 70°C.

25

Se completa la reacción en unas pocas horas y un experto en la técnica puede seguir su progreso, usando métodos convencionales.

30

Con la reacción de la etapa (b), precipita el isómero E del éster así formado, mientras que el isómero Z deseado permanece en disolución. Se separa el precipitado de las aguas madres y puede recuperarse el isómero E aislado y, si se desea, puede convertirse según técnicas conocidas. Se informa de ejemplos de la recuperación de tal isómero en la sección experimental siguiente.

35

En la etapa (c), se calientan ligeramente las aguas madres separadas en la etapa (b), por ejemplo hasta entre 40 y 50°C y se añade ácido clorhídrico a las mismas.

40

Ventajosamente, en la etapa (c) se añade ácido clorhídrico en cantidades molares casi iguales a la mitad de la del Z/E-flupentixol de partida, por ejemplo, en cantidades comprendidas entre 0,4 y 0,6 moles del ácido clorhídrico por mol de Z/E-flupentixol de partida.

45

El ácido clorhídrico usado en la etapa (c) puede estar, por ejemplo, en la forma de una disolución acuosa de concentración conocida.

50

Según la presente invención, las sales de clorhidrato de flupentixol o los ésteres del mismo, obtenidos según los procedimientos de la invención, pueden formarse con n equivalentes de ácido clorhídrico, en el que n es un número, no necesariamente un número entero, comprendido entre 0,5 y 2. Por ejemplo, pueden formarse así sales de hemiclорhidrato, monoclorhidrato, diclorhidrato, etc., siendo las razones estequiométricas una función de las condiciones de reacción.

55

Por consiguiente, según la presente invención, a menos que exista cualquier indicación de lo contrario, mediante el término “clorhidrato” quiere decirse una sal con ácido clorhídrico en cualquier razón de equivalentes ácido-base.

60

El p-clorobenzoato de flupentixol, su isómero Z y sales de los mismos, incluyendo las sales de clorhidrato de los mismos en cualquier razón estequiométrica de equivalentes ácido-base, son productos novedosos y constituyen un objeto adicional de la presente invención.

65

El éster de p-clorobenzoato de Z-flupentixol aislado como el clorhidrato en la etapa (d) normalmente es considerablemente puro y puede convertirse en Z-flupentixol mediante la hidrólisis de la etapa (e) según técnicas convencionales, por ejemplo haciéndolo reaccionar con una base mineral u orgánica, con hidróxidos de metal alcalino o de metal alcalinotérreo, por ejemplo con hidróxido de potasio.

70

Tal como se mencionó anteriormente, los isómeros Z y E de flupentixol pueden separarse según el procedimiento de la presente invención, incluso por medio de un éster distinto al p-clorobenzoato, por ejemplo usando los ésteres mencionados anteriormente, sin embargo siendo el éster de p-clorobenzoato, un éster particularmente preferido.

75

Si se desea o es necesario, puede purificarse adicionalmente el Z-flupentixol obtenido a partir de la etapa (e) mediante cristalización en un disolvente apropiado.

ES 2 302 032 T3

Particularmente, se ha descubierto ahora que la cristalización de Z-flupentixol en ciclohexano conduce a un producto particularmente puro, adecuado para uso como fármaco.

La cristalización de Z-flupentixol en ciclohexano constituye un objeto adicional de la invención.

Según otro aspecto de la misma, la invención también se refiere al procedimiento de las etapas (a) a (e) tal como se definió anteriormente en el que, tras la etapa (e), el Z-flupentixol obtenido se cristaliza en ciclohexano.

La cristalización en ciclohexano se lleva a cabo según técnicas convencionales, por ejemplo, mediante la puesta en disolución de Z-flupentixol mediante calentamiento y enfriamiento lento, con el fin de obtener la precipitación del producto deseado.

El Z-flupentixol obtenido tras la cristalización en ciclohexano muestra una pureza superior al 99% y en conformidad con los requisitos de la Farmacopea Europea para este producto.

Si se desea o es necesario, puede convertirse después el Z-flupentixol puro así obtenido en el éster de decanoato del mismo mediante simple esterificación según técnicas conocidas.

Por tanto, según un aspecto adicional, la presente invención tiene como objeto, un procedimiento para la preparación del éster de decanoato de Z-flupentixol, que comprende las etapas de (a) a (e) descritas anteriormente, seguidas por las siguientes etapas:

(f) cristalizar el Z-flupentixol de la etapa (e) en ciclohexano; y

(g) convertir el Z-flupentixol puro así obtenido en el éster de decanoato de Z-flupentixol.

La cristalización de la etapa (f) puede llevarse a cabo tal como se describió anteriormente.

La reacción de esterificación de la etapa (g) puede llevarse a cabo según las técnicas usuales bien conocidas por cualquier experto en la técnica, por ejemplo, mediante la reacción del producto aislado en la etapa (f) con ácido decanoico o un derivado activado del mismo, tal como el cloruro de acilo correspondiente, en un disolvente apropiado.

Si la reacción de la etapa (g) se lleva a cabo con cloruro de decanoilo, entonces se obtiene una sal de clorhidrato del éster de decanoato de Z-flupentixol.

Por tanto, la invención proporciona un procedimiento original y eficaz para la separación de los isómeros de flupentixol y para la preparación del éster de decanoato de Z-flupentixol, con un rendimiento óptimo y una alta pureza.

Los ejemplos notificados en la siguiente sección experimental ilustran realizaciones particulares de la invención, sin embargo sin ser limitantes en modo alguno.

Sección experimental

Etapa 1

Preparación de 2-trifluorometil-9-alil-9-tioxantenol

A una disolución de 6,6 g (0,046 moles) de yoduro de metilo y 0,3 g (0,001 moles) de yodo en 1050 ml de tetrahidrofurano, se le añaden 136,5 g (5,6 moles) de virutas de magnesio, bajo una atmósfera de nitrógeno. A la suspensión así obtenida se le añade una disolución de 172,5 g (2,25 moles) de cloruro de alilo en 172,5 ml de tetrahidrofurano siguiendo estos métodos: se añade aproximadamente el 10% de la disolución y se aguarda al inicio espontáneo de la reacción, indicado por un súbito aumento en la temperatura, mientras se mantiene la temperatura a entre 45 y 50°C, entonces se añade el resto de la disolución durante un periodo de aproximadamente 90 minutos. Tras la adición completa, se mantiene la temperatura a 45-50°C durante 30 minutos. Se enfría la mezcla de reacción hasta 25°C y se añade una disolución de 315 g (1,12 moles) de 2-trifluorometil-9-tioxantona en 1.425 ml de tetrahidrofurano durante un periodo de 2 horas, mientras se mantiene la temperatura inferior a 30°C. Al final de la adición, se mantiene agitando durante una hora más. Entonces se vierte la mezcla de reacción en una disolución de 160 g de cloruro de amonio en 1.500 ml de agua mientras se mantiene la temperatura inferior a 30°C. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con 750 ml de tolueno. Se combinan las fases orgánicas y se lavan, en primer lugar con una disolución de 80 g de cloruro de amonio en 750 ml de agua y posteriormente con una disolución de 40 g de cloruro de sodio en 750 ml de agua. Se concentra la fase orgánica para dar un residuo mediante la evaporación del disolvente a vacío y se obtienen 372 g de 2-trifluorometil-9-alil-9-tioxantenol (rendimiento cuantitativo). Se ha purificado una alícuota del producto mediante cromatografía en columna y se ha caracterizado mediante análisis espectroscópico de ¹H-RMN: ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 2,52 (1 H, dd); 2,64 (1H, dd); 3 (1H, s); 5,1 (2H, m); 5,42 (1H, m); 7,2-7,8 (7H, m).

ES 2 302 032 T3

Etapa 2

Preparación de 2-trifluorometil-9-(2-propeniliden)-tioxanteno

- 5 A una disolución de 372 g (1,12 moles) de 2-trifluorometil-9-alil-9-tioxantenol en 372 ml de tolueno, mantenida a 40°C, se le añade una disolución de 5,3 g (0,067 moles) de cloruro de acetilo en 160,5 g (1,57 moles) de anhídrido acético, durante un periodo de 30 minutos. Se calienta la disolución hasta 50-55°C y se mantiene a esa temperatura durante una hora. Se concentra la mezcla para dar un residuo mediante la evaporación del disolvente a vacío y se obtienen 350 g de 2-trifluorometil-9-(2-propeniliden)-tioxanteno (rendimiento cuantitativo). Se ha purificado una alícuota del producto mediante cromatografía en columna y se ha caracterizado mediante análisis espectroscópico de ¹H-RMN: ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 5,4 (1 H, m); 5,6 (1 H, m); 6,57 (1H, t); 6,83 (1 H, m); 2-7,8 (7H, m).

Etapa 3

- 15 *Preparación de 9-[3-(4-hidroxietil-1-piperazinil)propiliden]-2-trifluorometil-tioxanteno (Z/E), Z/E-flupentixol*

- Se calienta una disolución de 350 g (1,12 moles) de 2-trifluorometil-9-(2-propeniliden)-tioxanteno en 1.890 g (14,5 moles) de N-(2-hidroxietil)piperazina hasta 100°C durante 7 horas. Se elimina por destilación la N-(2-hidroxietil)piperazina en exceso a una temperatura de 100-120°C a presión reducida de 0,2-1 mm/Hg. Al residuo se le añaden 2.490 ml de tolueno y 490 ml de agua y se deja agitando durante 15 minutos a 70°C. Se separa la fase acuosa y se llevan a cabo dos lavados de la fase orgánica usando 490 ml de agua (para cada lavado) mientras se mantiene la temperatura a 60-70°C. Se lleva a cabo una extracción de la fase acuosa usando 490 ml de tolueno y se combinan las dos fases orgánicas. Se concentra la fase orgánica combinada para dar un residuo mediante la evaporación del disolvente a vacío. Se disuelve el residuo en 1.920 ml de acetato de etilo y se calienta la disolución hasta 50°C. Se añaden 1.340 ml de ácido sulfúrico acuoso al 10% durante un periodo de 15-20 minutos y se deja la mezcla agitando durante 15 minutos. Se separan las fases y se añaden 920 ml de acetato de etilo a la fase acuosa ácida. Se deja la mezcla agitando a 60°C durante 15 minutos y se separan las fases. A la fase acuosa ácida se le añaden 1.920 ml de acetato de etilo y se añaden gota a gota 190 g de amoníaco acuoso al 30% mientras se mantiene la temperatura inferior a 30°C. Se separan las fases y se lava la fase orgánica con 900 ml de una disolución acuosa al 5% de cloruro de sodio. Se concentra la fase orgánica para dar un residuo mediante la evaporación del disolvente a presión reducida y se obtienen 425 g de 9-[3-(4-hidroxietil-1-piperazinil)propiliden]-2-trifluorometil-tioxanteno (Z/E) (Z/E-flupentixol), 87% de rendimiento, razón isomérica Z/E = 47/53.

Etapa 4

- 35 *Preparación de p-clorobenzoato de Z-flupentixol·2HCl*

- Se calienta una disolución de 425 g (0,98 moles) de Z/E-flupentixol en 1.750 ml de acetato de etilo hasta 40°C. Se añade gota a gota una disolución de 213 g (1,21 moles) de cloruro de p-clorobenzoato en 660 ml de acetato de etilo, se calienta la mezcla de reacción hasta 70°C y se mantiene a esa temperatura durante 1 hora. Se enfría la mezcla de reacción hasta 5°C y se filtra el producto, lavándolo sobre el filtro con 220 ml de acetato de etilo. Se seca el producto húmedo a 50°C a vacío durante 24 horas y se obtienen 332 g de p-clorobenzoato de E-flupentixol·HCl que se reserva para su recuperación posterior. Se calientan hasta 40°C las aguas madres de la filtración anterior. Se añaden 43 g (0,43 moles) de ácido clorhídrico acuoso al 37% durante 15 minutos y se enfría la mezcla progresivamente hasta 15°C. Se filtra el producto, lavándolo sobre el filtro con 140 ml de acetato de etilo. Se seca el producto húmedo a 50°C a vacío durante 24 horas y se obtienen 208 g de p-clorobenzoato de Z-flupentixol·2HCl, que tiene una pureza isomérica del 85% (15% de E), con un rendimiento del 33%. Se ha caracterizado el producto mediante análisis espectroscópico de ¹H-RMN: ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): 2,79 (2H, m); 3,2-3,7 (12 H, m); 4,53 (2 H, sa); 6,03 (1 H, t), 7,2-8,1 (11 H, m).

ESPECTROMETRÍA DE MASAS (FAB +): 573 (pico molecular).

Etapa 5

- 55 *Preparación de Z-flupentixol*

- A una mezcla de 178 g (0,27 moles) de p-clorobenzoato de Z-flupentixol·2HCl, 600 ml de alcohol metílico y 92 ml de agua se le añaden 63 g (1 mol) de hidróxido de potasio al 90%. Se calienta la mezcla hasta 55°C y se mantiene a esa temperatura durante 1 hora. Se concentra para dar un residuo mediante la destilación del disolvente a presión reducida y se añaden 920 ml de agua y 920 ml de tolueno. Se calienta la mezcla hasta 70°C, se separan las fases y se extrae la fase acuosa con 150 ml de tolueno. Se combinan las fases orgánicas y se llevan a cabo dos lavados usando 300 ml (para cada lavado) de una disolución acuosa al 10% de cloruro de sodio. Se concentra la fase orgánica para dar un residuo mediante la evaporación del disolvente a vacío y se añaden 300 ml de ciclohexano. Se concentra de nuevo para dar un residuo y se añaden 820 ml de ciclohexano. Se pone toda la mezcla en disolución mediante calentamiento hasta 60°C y se filtra la disolución mientras se mantiene dicho calentamiento. Se enfría la disolución lentamente hasta 15°C obteniéndose así la cristalización del producto. Se filtra el producto y se lava sobre el filtro 70 ml de ciclohexano. Se seca el producto húmedo a 40°C a vacío durante 16 horas y se obtienen 82 g de Z-flupentixol, que tiene una pureza

ES 2 302 032 T3

isomérica del 99,7%. 70% de rendimiento. Se ha caracterizado el producto mediante análisis espectroscópico de ¹H-RMN: ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 2,5-2,6 (14H, m); 3,57-3,61 (2 H, t); 5,94-5,97 (1 H, t) 7,22-7,65 (7H, m).

ESPECTROMETRÍA DE MASAS (EI +): 434 (pico molecular), 433 (M-H), 415 (M-F), 403 (M-CH₂OH).

5

Etapa 6

Preparación de decanoato de Z-flupentixol·2HCl

10

A una disolución de 90 g (0,207 moles) de Z-flupentixol en 270 ml de acetona se le añaden 47,4 g (0,24 moles) de cloruro de decanoilo durante un periodo de 30 minutos. Se calienta la mezcla hasta la temperatura de reflujo (58°C) y se mantiene a tal temperatura durante 1 hora. Se enfría la mezcla hasta 25°C y se añaden 1.090 ml de acetato de etilo. Se añaden gota a gota 126 ml de una disolución 1,95 M de ácido clorhídrico en acetato de etilo logrando así la precipitación del producto. Se enfría la mezcla de reacción progresivamente hasta 5°C y se filtra el producto, lavándolo sobre el filtro con 100 ml de acetato de etilo. Se seca el producto húmedo a 50°C en vacío durante 16 horas y se obtienen 117 g de decanoato de Z-flupentixol·2HCl (85% de rendimiento). Se ha caracterizado el producto mediante análisis espectroscópico de ¹H-RMN: ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 0,85 (3H, t); 1,23 (12H, m); 1,56 (2H, m); 2,32 (2H, t); 3 (2H, m); 3,2-4,1 (12H, m); 4,52 (2 H, m); 5,9 (1 H, t); 7,2-7,6 (7H, m).

15

20

ESPECTROMETRÍA DE MASAS (FAB +): 589 (pico molecular).

Etapa 7

25

Preparación de decanoato de Z-flupentixol

A una suspensión de 75 g (0,113 moles) de decanoato de Z-flupentixol·2HCl en 450 ml de terc-butil metil éter, se le añade gota a gota, durante un periodo de 20 minutos, una disolución de 18 g (0,13 moles) de carbonato de potasio en 200 ml de agua. Se separan las fases y se lava la fase orgánica con 100 ml de agua.

30

Se seca la fase orgánica sobre 30 g de sulfato de sodio anhidro y se concentra para dar un residuo mediante la evaporación del disolvente a 40°C a presión reducida de 0,1-0,5 mm/Hg. Se obtienen 63 g de decanoato de Z-flupentixol (94% de rendimiento) como un aceite viscoso de color amarillo. Se ha caracterizado el producto mediante análisis espectroscópico de ¹H-RMN: ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 0,89 (3H, t); 1,23 (12H, m); 1,56 (2H, m); 2,32 (2H, t); 2,5 (2H, m); 4,2-4,1 (12H, m); 4,52 (2 H, m); 5,9 (1 H, t); 67,2 (7H, m).

35

ESPECTROMETRÍA DE MASA (FAB +): 588 (pico molecular), 569 (M-F).

Recuperación del p-clorobenzoato de E-flupentixol·HCl reservado durante la etapa 4

40

1ª etapa

Preparación de E-flupentixol

45

A una mezcla de 1.200 g (1,97 moles) de p-clorobenzoato de E-flupentixol·HCl, 4.200 ml de alcohol metílico y 590 ml de agua, se le añaden 364 g (5,8 moles) de hidróxido de potasio al 90%. Se calienta la mezcla hasta 55°C y se mantiene a esa temperatura durante 1 hora. Se concentra la mezcla para dar un residuo mediante la destilación del disolvente a presión reducida y se añaden 4.000 ml de agua y 4.000 ml de tolueno. Se calienta la mezcla hasta 70°C, se separan las fases y se extrae la fase acuosa con 800 ml de tolueno. Se combinan las fases orgánicas y se llevan a cabo dos lavados usando 300 ml (para cada lavado) de una disolución acuosa al 10% de cloruro de sodio. Se concentra la fase orgánica para dar un residuo mediante la evaporación del disolvente a vacío y se obtienen 785 g de E-flupentixol E (91,7% de rendimiento) como un aceite denso.

50

2ª etapa

55

Preparación del Z/E-flupentixol recuperado

Se irradia una disolución de 70 g (0,161 moles) de E-flupentixol en 1.400 ml de acetato de etilo usando una lámpara ultravioleta de 500 W (que tiene un intervalo de emisión de longitud de onda entre 200 y 300 nm) durante 6 horas a 35°C. Se concentra la disolución para dar un residuo mediante la evaporación del disolvente a vacío y se obtienen 70 g de Z/E-flupentixol (rendimiento cuantitativo) que tiene una razón isomérica Z/E igual a 45/55.

60

El producto así obtenido puede recircularse a la etapa 4 del procedimiento de síntesis.

65

ES 2 302 032 T3

Preparación de diclorhidrato de Z/E-flupentixol

El procedimiento de preparación es tal como se describió en las etapas 1 a 4 para el decanoato de Z-flupentixol.

5 Etapa 8

Preparación de diclorhidrato de E-flupentixol

10 A una mezcla de 293 g (0,48 moles) de p-clorobenzoato de E-flupentixol-HCl, (89% de E, 11% de Z), 1.000 ml de alcohol metílico y 155 ml de agua, se le añaden 106 g (1,7 moles) de hidróxido de potasio al 90%. Se calienta la mezcla hasta 55°C y se mantiene a esa temperatura durante 1 hora. Se concentra la mezcla para dar un residuo mediante la destilación del disolvente a presión reducida y se añaden 1.535 ml de agua y 1.535 ml de tolueno. Se calienta la mezcla hasta 70°C, se separan las fases y se extrae la fase acuosa con 250 ml de tolueno. Se combinan las fases orgánicas y se realizan dos lavados usando 500 ml (para cada lavado) de una disolución acuosa al 10% de cloruro de sodio. Se concentra la fase orgánica para dar un residuo mediante la destilación del disolvente a presión reducida y se añaden 15 2.080 ml de acetona. Se calienta el residuo hasta 35°C y se añaden gota a gota 98 g (0,99 moles) de ácido clorhídrico acuoso durante un periodo de 15 minutos. 37%. Se mantiene la mezcla agitando mientras se enfría espontáneamente durante un periodo de 16 horas. Se enfría la mezcla hasta 10°C y se filtra usando a embudo Büchner, lavando el filtrado sobre el filtro con 100 ml de acetona. Se seca el filtrado a 50°C durante 18 horas y se obtienen 180 g de diclorhidrato de E-flupentixol (98,1% de E, 1,9% de Z), 74% de rendimiento.

Etapa 9

Preparación de diclorhidrato de Z-flupentixol

25 A una mezcla de 250 g (0,39 moles) de p-clorobenzoato de Z-flupentixol-2HCl, (75% de Z, 25% de E), 860 ml de alcohol metílico y 133 ml de agua, se le añaden 91 g (1,46 moles) de hidróxido de potasio al 90%. Se calienta la mezcla hasta 55°C y se mantiene a esa temperatura durante 1 hora. Se concentra la mezcla para dar un residuo mediante la destilación del disolvente a presión reducida y se añaden 1.315 ml de agua y 1.315 ml de tolueno. Se calienta la mezcla hasta 70°C, se separan las fases y se extrae la fase acuosa con 215 ml de tolueno. Se combinan las fases orgánicas y se realizan dos lavados usando 500 ml (para cada lavado) de una disolución acuosa al 10% de cloruro de sodio. Se combinan las fases orgánicas y se realizan dos lavados usando 430 ml (para cada lavado) de una disolución acuosa al 10% de cloruro de sodio. Se concentra la fase orgánica para dar un residuo mediante la destilación del disolvente a presión reducida y se añaden 1.720 ml de acetona. Se calienta el residuo hasta 35°C y se añaden gota a gota 81 g 30 (0,82 moles) de ácido clorhídrico acuoso durante un periodo de 15 minutos. 37%. Se mantiene la mezcla agitando mientras se enfría espontáneamente durante un periodo de 16 horas. Se enfría la mezcla hasta 10°C y se filtra usando un embudo Büchner, lavando el filtrado sobre el filtro con 100 ml de acetona. Se seca el filtrado a 50°C durante 18 horas y se obtienen 146 g de diclorhidrato de Z-flupentixol (74% de Z, 26% de E), 74% de rendimiento.

40 Etapa 10

Preparación de diclorhidrato de Z/E-flupentixol

45 A una mezcla de 1.900 ml de alcohol isopropílico y 64 ml de agua destilada, se le añaden 75 g de diclorhidrato de E-flupentixol (98,1% de E, 1,9% de Z) y 140 g de diclorhidrato de Z-flupentixol (74% de Z, 26% de E). Las cantidades de las dos sales de diclorhidrato usadas depende de las razones isoméricas Z/E de los productos individuales: el cálculo se realiza de tal manera que se obtenga, en la disolución de la cristalización inicial, un contenido en isómero Z del 47-52% (en este caso, es igual al 48,8%). Se calienta la mezcla hasta la temperatura de reflujo (80°C) obteniéndose así la disolución completa. Se añaden 5 g de carbón activado y se filtra la disolución mientras se mantiene la temperatura superior a 50°C. Se enfría la disolución progresivamente consiguiéndose así la cristalización del producto. Se lleva la disolución hasta una temperatura de 5°C y se filtra usando un embudo Büchner, lavando el filtrado con 200 ml de alcohol isopropílico. Se seca el producto húmedo a 50°C a vacío durante 24 horas obteniéndose así 185,5 g (86% de rendimiento) de DICLORHIDRATO DE Z/E-FLUPENTIXOL (45,5% de Z, 54,5% de E).

55 Se ha caracterizado el producto mediante análisis espectroscópico de ¹H-RMN: ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 2,62 (2H, m); 2,9-3,2 (2 H, m); 3,37 (6 H, m); 3,59 (4H, m); 3,9 (2H m); 5,48 (1H, t, isómero E); 5,68 (1H, t, isómero Z); 6,8-7,5 (7H, m).

60

65

ES 2 302 032 T3

REIVINDICACIONES

- 5 1. Procedimiento para la preparación de Z-flupentixol, **caracterizado** por preparar un clorhidrato del éster de p-clorobenzoato de flupentixol y separar los dos isómeros Z y E de dicho éster mediante cristalización fraccionada.
2. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** porque comprende las siguientes etapas:
- 10 (a) hacer reaccionar Z/E-flupentixol con el cloruro del ácido p-clorobenzoico en un disolvente seleccionado de acetato de etilo, acetona, metil etil cetona, cloruro de metileno, dioxano y tetrahidrofurano, mediante calentamiento;
- (b) enfriar la mezcla de reacción y separar el precipitado de las aguas madres que contienen el éster de p-clorobenzoato de Z-flupentixol;
- 15 (c) calentar las aguas madres de la etapa anterior y añadir ácido clorhídrico;
- (d) enfriar la mezcla de reacción con el fin de recuperar la sal de clorhidrato del éster de p-clorobenzoato de Z-flupentixol así precipitado; y
- 20 (e) hidrolizar el éster con el fin de obtener Z-flupentixol.
3. Procedimiento según la reivindicación 2, **caracterizado** porque en la etapa (a) dicho disolvente es acetato de etilo.
- 25 4. Procedimiento según la reivindicación 2, **caracterizado** porque en la etapa (a) la temperatura de reacción está comprendida entre 40°C y la temperatura de reflujo del disolvente.
5. Procedimiento según la reivindicación 4, **caracterizado** porque dicha temperatura es de aproximadamente 70°C.
- 30 6. Procedimiento según la reivindicación 2, **caracterizado** porque en la etapa (b) se separa el E-flupentixol mediante filtración.
7. Procedimiento según la reivindicación 2, **caracterizado** porque en la etapa (c) se añade ácido clorhídrico en cantidades molares iguales a aproximadamente la mitad de la del flupentixol de partida.
- 35 8. Procedimiento según la reivindicación 7, **caracterizado** porque se añade ácido clorhídrico en cantidades de 0,4-0,6 moles de ácido clorhídrico por mol de flupentixol de partida.
- 40 9. Procedimiento según la reivindicación 2, **caracterizado** porque en la etapa (e) se lleva a cabo hidrólisis usando hidróxidos de metal alcalino o de metal alcalinotérreo.
10. Procedimiento según la reivindicación 2, **caracterizado** porque tras la etapa (e), se cristaliza el Z-flupentixol obtenido en ciclohexano.
- 45 11. Procedimiento según la reivindicación 2, **caracterizado** porque tras la etapa (e) se llevan a cabo las siguientes etapas:
- (f) cristalizar el Z-flupentixol de la etapa (e) en ciclohexano; y
- 50 (g) convertir el Z-flupentixol puro así obtenido en decanoato de Z-flupentixol.
12. Compuesto seleccionado de la mezcla isómerica de p-clorobenzoato de flupentixol, su isómero Z y sales de los mismos.
- 55 13. Compuesto según la reivindicación 12, que se selecciona de hemiclорhidrato, monoclорhidrato y diclорhidrato de p-clorobenzoato de Z-flupentixol.
- 60
- 65