



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 290 734**

(51) Int. Cl.:
C07D 281/16 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **04744176 .1**

(86) Fecha de presentación : **27.07.2004**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1660468**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **31.05.2006**

(54) Título: **Procedimiento de preparación de la 11-(4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil)-dibenzo[b,f][1,4]tiazepina.**

(30) Prioridad: **08.08.2003 ES 200301922**

(73) Titular/es: **INKE, S.A.**
Polígono Industrial "Can Pegri"
08755 Castellbisbal, ES

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.02.2008

(72) Inventor/es: **Puig Torres, Salvador;**
Herbera Espinal, Reyes y
Dalmases Barjoan, Pere

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.02.2008

(74) Agente: **Ponti Sales, Adelaida**

ES 2 290 734 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

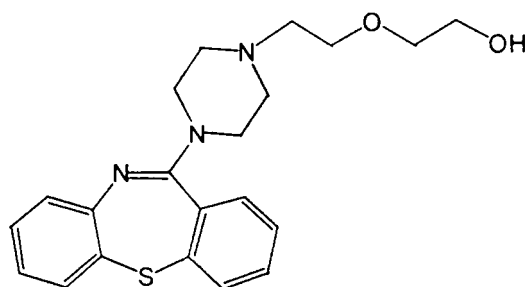
Procedimiento de preparación de la 11-(4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil)-dibenzo[b,f][1,4]tiazepina.

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento de preparación de un compuesto farmacéuticamente activo.

10 Antecedentes de la invención

En la patente EP 240228 se describe un compuesto dibenzotiazepínico de fórmula (I):



(I)

útil por su actividad antidopaminérgica, por ejemplo, como antipsicótico y neuroléptico, actualmente conocido bajo la DCI de quetiapina.

En dicha patente se describe la obtención del compuesto de fórmula (I) por reacción de un iminocloruro, concretamente la 11-cloro-dibenzo[b,f][1,4]tiazepina, o bien de su correspondiente iminotioéter con 2-(2-piperazin-1-il-etoxi) etanol.

En una patente posterior, EP 282236, se describe la preparación del compuesto de fórmula (I) por reacción del mismo iminocloruro con piperazina, seguida de reacción del producto obtenido en forma de clorhidrato con cloro-etoxietanol.

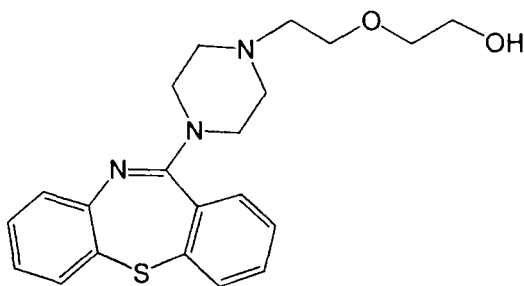
Sin embargo, dichos procedimientos se realizan a altas temperaturas (a reflujo de xileno (Teb = 137-140°C), y de mezclas de propanol y N-metilpirrolidona) durante un largo periodo de tiempo, entre 24 y 30 h, requiriendo además un gran exceso de reactivo para evitar reacciones de dialquilación, no deseadas.

Posteriormente, la solicitud internacional WO 0155125 describe un procedimiento distinto a los anteriores para la obtención del compuesto de fórmula (I). Dicho procedimiento consiste en la reacción de un derivado de haloetil-piperaziniltiazepina con etilenglicol. Este procedimiento requiere tanto el uso de sodio, un agente de desprotonación extremadamente fuerte, para generar el correspondiente anión como el empleo de un gran exceso de etilenglicol (30 equivalentes) para minimizar la reacción de disustitución. Posteriormente, el exceso de etilenglicol debe extraerse con gran cantidad de agua, generándose en consecuencia un gran volumen de residuales acuosos.

Por otro lado, la solicitud internacional WO 9906381 describe un procedimiento de purificación del compuesto de fórmula (I), quetiapina base, por cristalización y aislamiento como sólido. Sin embargo, la puesta en práctica de dicho procedimiento no ha permitido la obtención de quetiapina base en forma cristalina.

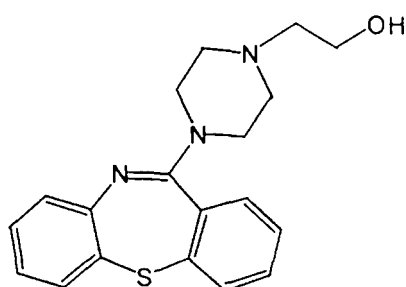
Descripción de la invención

La presente invención proporciona, en un primer aspecto, un nuevo procedimiento para la obtención de la 11-(4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil)-dibenzo[b,f][1,4]tiazepina, de fórmula (I)

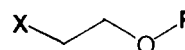


(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, que comprende la reacción entre 2-(4-dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11-il-piperazin-1-il)etanol, de fórmula (II), y un compuesto de fórmula (III):



(II)



(III)

donde X significa un grupo saliente y P un grupo protector de alcoholes resistente a condiciones alcalinas, en presencia de una base, seguido de una etapa de desprotección y, eventualmente, obtener una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En la presente invención por “un grupo protector de alcoholes resistente a condiciones alcalinas” se entiende un grupo protector de alcoholes resistente a un pH > 10 en condiciones acuosas. Véase además “*Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, T.W. Greene, Wiley Interscience, chapter 2” sobre grupos protectores de alcoholes.

En la presente invención por “en presencia de una base” se entiende en presencia de una base orgánica o inorgánica alcalina o alcalinotérrica. Tales como hidróxidos o carbonatos alcalinos o alcalinotérreos.

Ventajosamente, el uso del intermedio de fórmula (III) que tiene el grupo hidroxilo protegido evita, sin la adición de un exceso de reactivo, que tengan lugar las reacciones de disustitución no deseadas.

El grupo saliente X, (véase M.B. Smith, J. March. *March's Advanced Organic Chemistry*, 5th Edition, New York (USA): John Wiley & Sons; 2001, pp 446), puede ser halógeno o un grupo alquilsulfonilo, tal como mesilato, triflato, nonaflato y tresilato, o bien arilsulfonilo, tal como, tosilato, brosilato, nosilato. Preferentemente, X es cloro o un grupo p-toluensulfonilo (tosilato).

Preferentemente, el grupo protector P es de tipo éter, tal como metil-, etil- o benciléter, todos ellos opcionalmente sustituidos.

También preferentemente, el grupo protector P es un grupo tetrahidropiraniolo, bencilo o tritilo (trifenilmetilo). Y más preferentemente, P es un grupo tritilo.

La reacción puede llevarse a cabo en un amplio margen de temperaturas comprendido entre 0°C y 130°C. Preferentemente, en un margen de 25-70°C cuando P es tetrahidropiraniolo, de 40 a 70°C cuando P es bencilo y de 80-120°C cuando P es tritilo.

Preferentemente, el procedimiento de acuerdo con la invención se efectúa por reacción de transferencia de fase entre el compuesto de fórmula (II) y un compuesto de fórmula (III) en presencia de un catalizador de transferencia de fase. Ventajosamente, una reacción de transferencia de fase permite llevar a cabo la reacción en condiciones suaves de temperatura, tiempos de reacción más cortos.

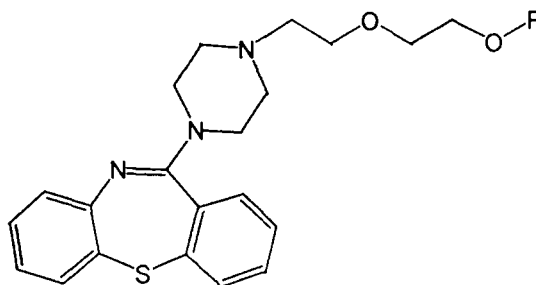
ES 2 290 734 T3

Ventajosamente, la reacción de transferencia de fase entre el compuesto de fórmula (II) y el compuesto de fórmula (III) puede llevarse a cabo en ausencia de disolvente orgánico, evitando así el uso de disolventes tóxicos.

Preferentemente, el catalizador de transferencia de fase utilizado se selecciona entre bisulfato de tetrabutilamonio, Aliquat 336, yoduro de tetrabutilamonio, y éter 18-corona-6.

Preferentemente, la base es un hidróxido alcalino, tal como hidróxido sódico o hidróxido potásico, en forma sólida o en disolución acuosa.

La reacción transcurre a través del intermedio de fórmula (IV):



(IV)

donde P es tal y como se ha definido anteriormente.

Si se desea, el intermedio de fórmula (IV) puede aislarse posteriormente por extracción con un disolvente orgánico, preferentemente tolueno.

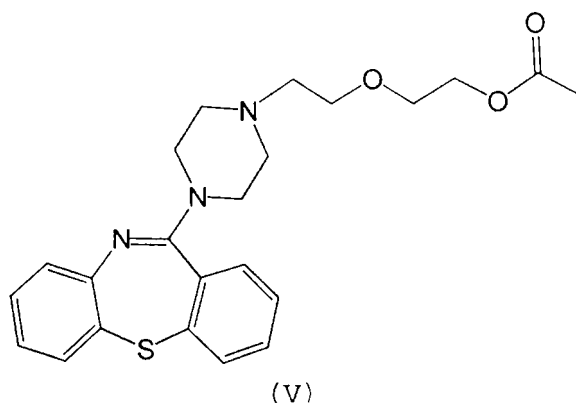
A continuación, se lleva a cabo la etapa de desprotección, que puede efectuarse por métodos convencionales. Preferentemente, la desprotección se lleva a cabo por hidrólisis del intermedio (IV) en medio ácido para rendir el compuesto de fórmula (I).

Así, cuando el grupo protector P es tetrahidropiraniilo, preferentemente, el intermedio de fórmula (IV) no se aísla y se lleva a cabo la hidrólisis directamente en presencia de un ácido mineral acuoso.

Cuando el grupo protector P es bencilo, preferentemente, se aísla el intermedio y se lleva a cabo la desprotección mediante hidrólisis ácida, por ejemplo, con una solución de ácido bromhídrico al 33% en ácido acético.

Y, ventajosamente, cuando el grupo protector P es tritilo, el intermedio de fórmula (IV) obtenido es un sólido cristalino. Este hecho permite su purificación por recrystalización en disolventes orgánicos, tales como metanol, etilmetilcetona o mezcla de los mismos. Con ello se consigue una elevada pureza de este producto. A continuación, dicho intermedio recrystalizado, se hidroliza ulteriormente al compuesto final de fórmula (I) en presencia de un ácido tal como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido p-toluensulfónico o ácido clorhídrico, preferentemente ácido p-toluensulfónico, en un disolvente orgánico tal como tolueno, metanol, isopropanol o mezcla de los mismos y, si se desea, en presencia de agua. El compuesto de fórmula (I) así obtenido es de muy elevada pureza, no siendo necesaria ninguna purificación ulterior del mismo.

Por otro lado, cuando la desprotección del intermedio (IV) se lleva a cabo en presencia de ácido o anhídrido acético, es posible que tenga lugar la formación del intermedio de fórmula (V)



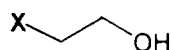
en cuyo caso se lleva a cabo, a continuación, una saponificación a temperatura ambiente para obtener el producto final de fórmula (I).

Finalmente, si se desea, se obtiene el compuesto de fórmula (I) en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Preferentemente, se obtiene el hemifumarato.

El intermedio de fórmula (II) puede obtenerse según se describe en la patente CH 422793, por reacción del imino-cloruro citado anteriormente con 2-piperazinil-1-etanol.

El intermedio de fórmula (III) puede obtenerse:

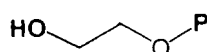
a) a partir del intermedio de fórmula (VI),



(VI)

por protección del grupo hidroxilo con un grupo P protector de alcoholes resistente a condiciones alcalinas, mediante métodos convencionales descritos en la literatura, o

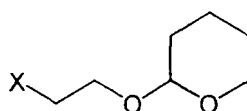
b) a partir de un intermedio de fórmula (VII)



(VII)

por introducción del grupo saliente X mediante métodos convencionales, tal como por reacción de halodeshidroxilación por tratamiento con ácidos hidrácidos de fórmula general HX o con haluros de ácidos inorgánicos tales como cloruro de tionilo o pentacloruro de fósforo o por tratamiento con un cloruro de alquil o arilsulfonilo en presencia de una base.

En particular, el intermedio de fórmula III, donde P es tetrahidropiraniolo (IIIa):



(IIIa)

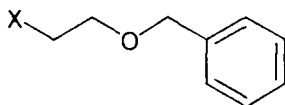
y X es Cl o p-toluensulfonilo,

ES 2 290 734 T3

puede obtenerse fácilmente por reacción del 2-cloroetanol con 3,4-dihidro-2H-pirano en presencia de diversos catalizadores, según se describe en la literatura (Synlett (1999), 8, 1261-1262) cuando X = Cl, y

puede obtenerse por reacción de 3,4-dihidro-2H-pirano con exceso de etilenglicol en presencia de ácido p-toluen-sulfónico, seguido de tratamiento con cloruro de p-toluensulfonilo en presencia de trietilamina, según se describe en la literatura (J. Org. Chem. (1993), 58(16), 4315-4325) cuando X = p-toluensulfonilo.

En particular, el intermedio de fórmula III, donde P es bencilo (IIIb):

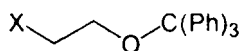


(IIIb)

y X es Cl,

puede obtenerse por distintos procedimientos descritos en la literatura como, por ejemplo por tratamiento de la sal de litio de etilenglicol con bromuro de bencilo, seguido de tratamiento con cloruro de tionilo, en presencia de piridina (J. Org. Chem., (1979), 44 (7), 1163-1166).

En particular, el intermedio de fórmula III, donde P tritilo (IIIc):



(IIIc)

y X es Cl puede obtenerse por reacción de trifenilclorometano con 2-cloroetanol en presencia de piridina, según se describe en la literatura (Farmaco (1949), 4, 45-48).

Parte experimental

A continuación y a título explicativo aunque no limitativo de la invención se exponen los siguientes ejemplos.

Ejemplos de síntesis

Ejemplo 1

11-(4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil)dibenzo[b,f][1,4]tiazepina (Quetiapina base)

A 26,2 mL de solución acuosa de hidróxido sódico del 50% se añaden sucesivamente 5 g (14,7 mmols) de 2-(4-dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11-il-piperazin-1-il)etanol, 10,43 g (63,4 mmols) de 2-(2-cloroetoxi)-tetrahydro-2H-pirano y 0,49 g de hidrogenosulfato de tetrabutilamonio. Se calienta la mezcla a 60°C durante 6 horas con buena agitación. Se enfría a 20-25°C y se añaden 45 mL de tolueno y 26 mL de agua con agitación. Se separan las fases y la fase orgánica se lava con agua (2 x 26 mL). A la fase toluénica se añaden 32 mL de agua y 5 mL de ácido clorhídrico del 35% y se agita la mezcla bifásica a 20-25°C durante 3 horas. Se separan las fases y la fase acuosa se lava sucesivamente con n-butanol (10 mL) y tolueno (10 mL). Se añaden a continuación 45 mL de tolueno y solución acuosa de carbonato potásico del 10%, hasta alcanzar la fase acuosa pH 10. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con tolueno (10 mL). Las fases orgánicas reunidas se evaporan a sequedad a vacío, obteniéndose 4,80 g (85%) del producto del título como un aceite amarillo claro.

IR (film), cm^{-1} : 3045, 2920, 2855, 1600, 1570, 1550, 1455, 1410, 1305, 1250, 1240, 1140, 1115, 1016, 755.

^1H -RMN (CDCl_3), δ (ppm): 2,5-2,8 (m, 6H, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2)-\text{CH}_2-$), 3,4-3,8 (m, 11H, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{C}=\text{N})-\text{CH}_2-$ + $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$), 6,8-7,6 (m, 8H, Ar).

Ejemplo 2

11-(4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil)dibenzo[b,f][1,4]tiazepina (Quetiapina base)

A 10,43 g (63,4 mmols) de 2-(2-cloroetoxi)-tetrahydro-2H-pirano se añaden sucesivamente 5 g (14,7 mmols) de 2-(4-dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11-il-piperazin-1-il)etanol, 5 g de hidróxido potásico en polvo y 0,49 g de catalizador 18-corona-6. Se calienta la mezcla a 40°C durante 6 horas con buena agitación. Se prosigue como en el Ejemplo 1, llegándose a 4,65 g (82%) del producto del título como un aceite amarillo claro, que presenta espectros de IR y de ¹H-RMN idénticos a los del producto obtenido en el Ejemplo 1.

Ejemplo 3

11-(4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil)dibenzo[b,f][1,4]tiazepina (Quetiapina base)

A 10,43 g (63,4 mmols) de 2-(2-cloroetoxi)-tetrahydro-2H-pirano se añaden sucesivamente 5 g (14,7 mmols) de 2-(4-dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11-il-piperazin-1-il)etanol, 5 g de hidróxido potásico en polvo y 0,49 g de catalizador Alicuat 336. Se calienta la mezcla a 40°C durante 20 horas con buena agitación. Se prosigue como en el Ejemplo 1, llegándose a 4,23 g (75%) del producto del título como un aceite amarillo claro, que presenta espectros de IR y de ¹H-RMN idénticos a los del producto obtenido en el Ejemplo 1.

Ejemplo 4

11-(4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil)dibenzo[b,f][1,4]tiazepina (Quetiapina base)

A 26,2 mL de solución acuosa de hidróxido sódico del 50% se añaden sucesivamente 5 g (14,7 mmols) de 2-(4-dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11-il-piperazin-1-il)etanol, 19 g (63,3 mmols) de p-toluensulfonato de 2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etilo y 0,5 g de hidrogenosulfato de tetrabutilamonio. Se calienta la mezcla a 60-65°C durante 8 horas con buena agitación. Se prosigue como en el Ejemplo 1, llegándose a 5,08 g (90%) del producto del título como un aceite amarillo claro, que presenta espectros de IR y de ¹H-RMN idénticos a los del producto obtenido en el Ejemplo 1.

Ejemplo 5

11-(4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil)dibenzo[b,f][1,4]tiazepina (Quetiapina base)

11-{4-[2-(2-benciloxietoxi)etil]piperazin-1-il}-dibenzo[b,f][1,4]tiazepina

A 26,2 mL de solución acuosa de hidróxido sódico del 50% se añaden sucesivamente 5 g (14,7 mmols) de 2-(4-dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11-il-piperazin-1-il)etanol, 10,81 g (63,3 mmols) de bencil-(2-cloroetil)-éter y 0,49 g de hidrogenosulfato de tetrabutilamonio. Se calienta la mezcla a 60°C durante 9 horas con buena agitación. Se enfría a 20-25°C y se añaden 45 mL de tolueno y 26 mL de agua con agitación. Se separan las fases y la fase orgánica se lava con agua (2 x 26 mL). A la fase toluénica se añaden 75 mL de agua y 5 mL de ácido clorhídrico del 35% y se agita la mezcla bifásica a 20-25°C durante 5 min. Se separan las fases y la fase toluénica se lava con 10 mL de agua. A las fases acuosas reunidas se añaden 90 mL de tolueno y 10 mL de hidróxido amónico del 25% con agitación. Se separan las fases y la fase orgánica se evapora a sequedad a vacío, obteniéndose 6,49 g (93%) de 11-{4-[2-(2-bencil-oxi-etoxi)etil]piperazin-1-il}-dibenzo[b,f][1,4]tiazepina como un aceite amarillo.

IR (film), cm⁻¹: 3040, 2850, 1585, 1550, 1430, 1290, 1090, 1000, 725.

¹H-RMN (CDCl₃), δ(ppm): 2,4-2,8 (m, 6H, -CH₂-N(CH₂-)-CH₂-), 3,4-3,8 (m, 10H, -CH₂-N(C=)-CH₂- + -CH₂-O-CH₂-CH₂-O-), 4,6 (s, 2H, -O-CH₂-C₆H₅), 6,8-7,6 (m, 13H, Ar).

Acetato de 2-[2-(4-dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11-il-piperazin-1-il)etoxi]etilo

Se añade 1 g (2,11 mmol) de 11-{4-[2-(2-benciloxietoxi)etil]piperazin-1-il}-dibenzo[b,f][1,4]tiazepina a una mezcla formada a partir de 5 mL de HBr al 33% en ácido acético y 5 mL de ácido acético. Se mantiene la mezcla a 20-25°C con agitación durante 1,5 h. Se concentra a vacío hasta sequedad. El residuo obtenido se trata con 25 mL de agua y 25 mL de diclorometano, se neutraliza con NaHCO₃ sólido y se separan las fases. La fase acuosa se extrae con diclorometano (25 mL) y las fases orgánicas reunidas se secan con sulfato sódico anhidro y se evaporan a sequedad a vacío, obteniéndose 0,8 g (89%) de acetato de 2-[2-(4-dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11-il-piperazin-1-il)etoxi]etilo como aceite amarillo.

IR (film), cm⁻¹: 3045, 2940, 2860, 1725, 1600, 1560, 1440, 1290, 1235, 1110, 1035, 1000, 750, 730.

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 2,05 (s, 3H, -COCH₃), 2,5-2,8 (m, 6H, -CH₂-N(CH₂-)-CH₂-), 3,4-3,8 (m, 8H, -CH₂-N(C=)-CH₂- + -CH₂-O-CH₂-), 4,2 (t, 2H, -CH₂-OAc), 6,8-7,6 (m, 8H, Ar).

ES 2 290 734 T3

11-(4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil)dibenzo[b,f][1,4]tiazepina (Quetiapina base)

Se añaden 0,27 g (4,09 mmol) de hidróxido potásico en polvo a una solución de 0,65 g (1,53 mmol) de acetato de 2-[2-(4-dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11-il-piperazin-1-il)etoxi]etilo en 7 mL de metanol. Se mantiene la mezcla a 20-25°C con agitación durante 3 h y se concentra a sequedad a vacío. El residuo se trata con 25 mL de HCl 1 N. La solución resultante se lava con 5 mL de n-Butanol y 25 mL de tolueno. La fase acuosa se basifica a pH 10 con solución acuosa de hidróxido sódico del 20% y se extrae sucesivamente con 25 y 10 mL de tolueno. Las fases orgánicas reunidas se evaporan a sequedad a vacío para obtener 0,55 g (94%) del producto del título como un aceite amarillo claro, que presenta espectros de IR y de ¹H-RMN idénticos a los del producto obtenido en el Ejemplo 1.

Ejemplo 6

11-(4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil)dibenzo[b,f][1,4]tiazepina (Quetiapina base)

11-{4-[2-(2-tritiloxietoxi)etil]piperazin-1-il}dibenzo[b,f][1,4]tiazepina

Una mezcla de 40 g (0,12 mols) de 2-(4-dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11-il-piperazin-1-il)etanol y 44 g (0,14 mols) de tritil-(2-cloroetil)-éter se calienta lentamente a 100-110°C hasta conseguir fusión total de la mezcla. Se inicia la agitación y se adicionan 4 fracciones de 5 g de hidróxido potásico en polvo a lo largo de 45-60 min, manteniendo la temperatura en 110-115°C. Se añaden 1,6 g de catalizador 18-corona-6 y se mantiene la mezcla en agitación a 110-115°C durante 2 horas. Se añaden lentamente 300 mL de tolueno hasta disolver la mezcla de reacción y a continuación 100 mL de agua. Se deja enfriar a 20-25°C y se separan las fases. Se lava la fase orgánica con una solución de 5 g de cloruro sódico en 50 mL de agua y la fase orgánica se evapora a sequedad a vacío. El residuo se disuelve por adición de 80 mL de tolueno y 160 mL de metanol a 40°C. Se mantiene la mezcla en agitación a 35-40°C y se precipita el producto por adición lenta de 250 mL de metanol. La suspensión se enfría a 0-5°C y se filtra el sólido, que se seca a 45°C, obteniéndose un crudo de 64 g de 11-{4-[2-(2-tritiloxietoxi)etil]piperazin-1-il}dibenzo[b,f][1,4]tiazepina con una riqueza del 90-92%.

El producto crudo anterior se purifica por recristalización de una mezcla a reflujo de 125 mL de etilmetilcetona y 200 mL de metanol. Se enfría lentamente hasta 20-25°C y se mantiene la mezcla en agitación a esta temperatura durante 1 hora. A continuación se enfría hasta 0-5°C. El sólido obtenido se filtra, se lava con 50 mL de una mezcla fría de metanol/etilmetilcetona (5:1) y finalmente con 60 mL de metanol frío. El producto se seca a 45°C, obteniéndose 60,8 g (82%) de 11-{4-[2-(2-tritiloxietoxi)etil]piperazin-1-il}dibenzo[b,f][1,4]tiazepina como un sólido amarillo claro de elevada pureza (> 99,5%).

p.f.: 119-121°C.

IR (KBr), cm⁻¹: 3055, 2940, 2800, 1575, 1560, 1450, 1385, 1245, 1015, 765, 705.

¹H-RMN (CDCl₃), δ(ppm): 2,4-2,8 (m, 6H, -CH₂-N(CH₂-)-CH₂-), 3,2 (t, 2H, -CH₂-O-Tr), 3,4-3,8 (m, 8H, -CH₂-N(C=)-CH₂- + -CH₂-O-CH₂-), 6,8-7,6 (m, 23H, Ar).

11-(4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil)dibenzo[b,f][1,4]tiazepina (Quetiapina base)

Una mezcla de 1 Kg (1,6 mols) de 11-{4-[2-(2-tritiloxietoxi)etil]piperazin-1-il}dibenzo[b,f][1,4]tiazepina, 3,5 L de tolueno, 1,5 L de metanol y 0,468 Kg de ácido p-toluensulfónico monohidrato se lleva a reflujo durante 4 horas. Se evapora el disolvente a sequedad a vacío y el residuo se disuelve por adición de 5 L de agua, 2 L de tolueno y 0,2 L de ácido clorhídrico del 35% con agitación. Se separan las fases. La fase orgánica se extrae con 0,6 L de agua. A las fases acuosas reunidas se añaden 2,7 L de tolueno y solución acuosa de hidróxido sódico del 50% hasta pH 9,5. Se decantan las fases y la fase acuosa se extrae con 0,6 L de tolueno. Las fases orgánicas reunidas se filtran a través de tierra de diatomeas y se evaporan a sequedad a vacío, obteniéndose 0,580 Kg (95%) del producto del título como una acei-te amarillo claro, que presenta espectros de IR y de ¹H-RMN idénticos a los del producto obtenido en el Ejemplo 1.

Hemifumarato de 11-(4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil)dibenzo[b,f][1,4]tiazepina

A una disolución agitada del residuo anterior de 0,580 (1,52 mols) de 11-(4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil)dibenzo[b,f][1,4]tiazepina en 3,06 L de metanol se añaden 94,4 g (0,81 mols) de ácido fumárico a 20-25°C. Precipita un sólido al cabo de 5-15 min. Se mantiene la agitación a 20-25°C durante 30 min. Se calienta de nuevo la suspensión a reflujo durante 5 min y se enfría a 10-15°C. Se agita la suspensión a esta temperatura durante 1 hora. Se filtra el sólido que se lava con metanol frío (2 x 0,5 L) y se seca a vacío a 45°C, obteniéndose 0,63 Kg (94%) del producto del título de elevada pureza (> 99,7%).

p.f.: 172-174°C

IR (KBr), cm⁻¹: 3320, 3075, 2945, 2870, 1575, 1415, 1335, 1130, 1085, 990, 795, 770.

¹H-RMN (CD₃OD), δ (ppm): 3,1-3,5 (m, 6H, -CH₂-N(CH₂-)-CH₂-), 3,5-3,9 (m, 10H, -CH₂-N(C=)-CH₂- + -CH₂-O-CH₂-CH₂-OH), 6,6 (s, 1H, ½ fumarato), 6,9-7,6 (m, 8H, Ar).

Referencias citadas en la descripción

Esta lista de referencias citadas por el solicitante es sólo para conveniencia del lector. No forma parte del documento de Patente Europea. Aunque se haya tenido un gran cuidado en recoger las referencias, no puede excluirse la presencia de errores u omisiones y por ello la EPO declina cualquier responsabilidad a este respecto.

Documentos de patentes citados en la descripción

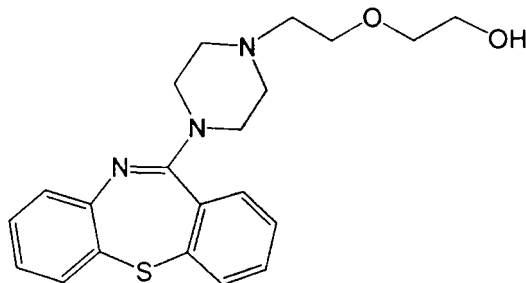
- EP 240228 A [0002] • WO 9906381 A [0007]
- EP 282236 A [0004] • CH 422793 [0028]
- WO 0155125 A [0006].

Documentos de patentes no citados en la descripción

- *Protective Groups in Organic Synthesis*. Wiley Interscience [0009].
- M.B. SMITH; J. MARCH. *March's Advanced Organic Chemistry*. John Wiley & Sons, 2001, 446 [0012] .
- *Synlett*, 1999, vol. 8, 1261-1262 [0030].
- *J. Org. Chem.*, 1993, vol. 58 (16), 4315-4325 [0030].
- *J. Org. Chem.*, 1979, vol. 44 (7), 1163-1166 [0031].
- *Farmaco*, 1949, vol. 4, 45-48 [0032].

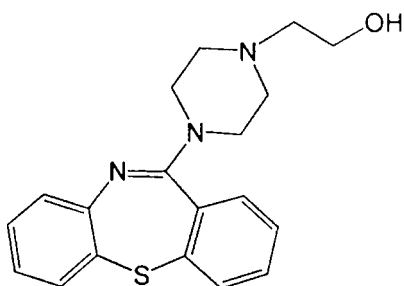
REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de obtención de la 11-(4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil)-dibenzo[b,f][1,4]tiazepina, de fórmula (I)

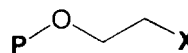


(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, **caracterizado** por el hecho de que comprende la reacción entre un compuesto de fórmula (II) y un compuesto de fórmula (III):



(II)



(III)

donde X significa un grupo saliente y P un grupo protector de alcoholes resistente a condiciones alcalinas, en presencia de una base, seguido de una etapa de desprotección y, eventualmente, obtener una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** por el hecho de que dicha reacción entre dicho compuesto de fórmula (II) y dicho compuesto de fórmula (III) se efectúa por transferencia de fase en presencia de un catalizador de transferencia de fase.

3. Procedimiento según la reivindicación 2, **caracterizado** por el hecho de que dicho catalizador de transferencia de fase se selecciona entre bisulfato de tetrabutilamonio, Aliquat 336, yoduro de tetrabutilamonio, y éter 18-corona-6.

4. Procedimiento según la reivindicación 2, **caracterizado** por el hecho de que dicha reacción de transferencia de fase se lleva a cabo en ausencia de disolvente orgánico.

5. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** por el hecho de que dicha base es una base orgánica o inorgánica, alcalina o alcalinotérrica.

6. Procedimiento según la reivindicación 5, **caracterizado** por el hecho de que dicha base es un hidróxido o carbonato alcalino o alcalinotérreo.

7. Procedimiento según la reivindicación 6, **caracterizado** por el hecho de que dicha base es un hidróxido alcalino en forma sólida o en disolución acuosa.

8. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** por el hecho de que X es halógeno o un grupo alquil-sulfonilo o arilsulfonilo.

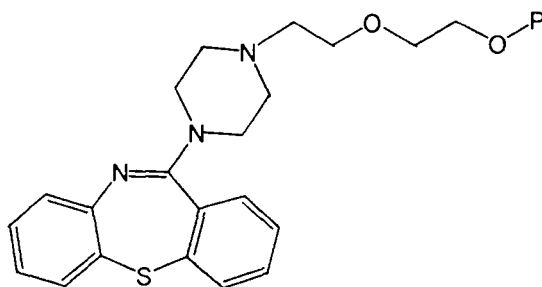
9. Procedimiento según la reivindicación 8, **caracterizado** por el hecho de que X es un mesilato, triflato, nonaflato, tresilato, tosilato, brosilato o nosilato.

10. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** por el hecho de que dicho grupo protector de alcoholes P es de tipo éter.

11. Procedimiento según la reivindicación 10, **caracterizado** por el hecho de que dicho grupo protector de alcoholes P de tipo éter se selecciona entre tetrahidropiraniilo, bencilo y tritilo (trifenilmetilo).

12. Procedimiento según la reivindicación 11, **caracterizado** por el hecho de que dicho grupo protector de alcoholes P de tipo éter es tritilo.

13. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** por el hecho de que dicha etapa de desprotección comprende la hidrólisis en medio ácido de un intermedio de fórmula (IV):



(IV)

donde P tiene el significado definido en la reivindicación 1.