

(11) Número de Publicação: **PT 1000043 E**

(51) Classificação Internacional:
C07D 281/16 (2007.10) **A61K 31/55** (2007.10)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 1998.07.28	(73) Titular(es): ASTRAZENECA AB 15185 SÖDERTÄLJE SE
(30) Prioridade(s): 1997.08.01 GB 9716161	
(43) Data de publicação do pedido: 2000.05.17	(72) Inventor(es): EVAN WILLIAM SNAPE GB
(45) Data e BPI da concessão: 2009.10.07 232/2009	(74) Mandatário: ELSA MARIA MARTINS BARREIROS AMARAL CANHÃO RUA DO PATROCÍNIO 94 1399-019 LISBOA PT

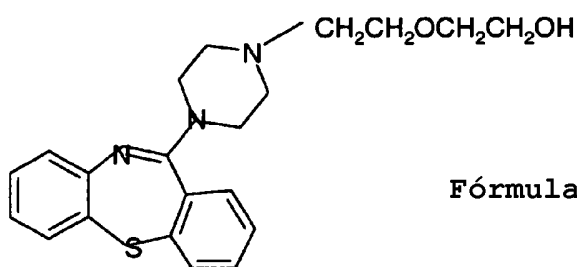
(54) Epígrafe: **DERIVADO CRISTALINO DE DIABENZOTIAZEPINA E SUA UTILIZAÇÃO COMO UM AGENTE ANTIPSICÓTICO**

(57) Resumo:

DESCRIÇÃO

"DERIVADO CRISTALINO DE DIBENZOTIAZEPINA E SUA UTILIZAÇÃO COMO UM AGENTE ANTIPSICÓTICO"

A presente invenção refere-se a um processo para a preparação de derivados de tiazepina e, em particular, à preparação de 11-(4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil)-dibenzo[b,f][1,4]tiazepina. O composto 11-(4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil)-dibenzo[b,f][1,4]-tiazepina (Fórmula I)



apresenta actividade antidopaminérgica útil e pode ser utilizado, por exemplo, como um agente antipsicótico com uma redução substancial no potencial para provocar efeitos colaterais, tais como distonia aguda, discinesia aguda, pseudo-Parkinsonismo e discinesia tardia.

O composto de fórmula I é descrito na Patente Europeia concedida EP 240228. Esta patente descreve as propriedades do composto de fórmula I e a sua síntese a partir de dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11(10-H)-ona. Nesta via sintética é

necessário preparar e purificar o composto 2-(2-hidroxietoxi)etil-1-piperazina (HEEP).

A Patente Europeia concedida EP 282236 descreve um processo melhorado para a preparação do composto de fórmula I que obvia a necessidade de preparar e purificar o composto 2-(2-hidroxietoxi)etil-1-piperazina uma vez que este processo melhorado não utiliza 2-(2-hidroxietoxi)etil-1-piperazina. Obvia também a necessidade de utilizar carboxietilpiperazina que é utilizada para preparar 2-(2-hidroxietoxi)etil-1-piperazina.

Muitos produtos farmacêuticos são desenvolvidos como sais de ácidos ou bases farmacologicamente aceitáveis. Isto é geralmente feito se a substância biologicamente activa tiver ela própria uma forma física que a torna inadequada para manipulação em processos de produção. A maioria dos processos de produção envolve a manipulação de materiais em mistura e formulação que é facilitada por os materiais activos serem líquidos ou sólidos de escoamento livre de elevado ponto de fusão. Embora os sais possam ser feitos com ácidos ou bases adequados, estes frequentemente não adicionam benefício terapêutico ao produto farmacêutico e são, deste modo, biologicamente redundantes. Seria melhor se o produto farmacêutico pudesse ser produzido como a substância activa pura.

A síntese descrita de 11-(4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil)-dibenzo[b,f][1,4]tiazepina proporciona 11-(4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil)-dibenzo[b,f][1,4]tiazepina como um sal de fumarato, uma vez que foi necessário preparar o sal para obter eficazmente um produto suficientemente puro. Além disso, para preparar o sal de fumarato foi necessário preparar

primeiro o sal de hidrogenofumarato e convertê-lo subsequentemente no fumarato.

A presente invenção é baseada, pelo menos em parte, num método melhorado de purificação do composto de fórmula I e, em particular, num método de purificação do composto de fórmula I de modo que o composto de fórmula I seja obtido numa forma cristalina.

De acordo com a presente invenção, é proporcionada 11-(4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil)-dibenzo[b,f][1,4]-tiazepina cristalina.

A 11-(4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil)-dibenzo[b,f][1,4]tiazepina cristalina pode ser convertida num dos seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

A 11-(4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil)-dibenzo[b,f][1,4]tiazepina cristalina é geralmente proporcionada numa forma substancialmente pura. É geralmente preferido que a 11-(4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil)-dibenzo[b,f][1,4]-tiazepina cristalina seja mais do que 90% pura, de um modo mais preferido, 99% ou mais do que 99% pura.

De acordo com a presente invenção, é também proporcionado um processo para preparar 11-(4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil)-dibenzo[b,f][1,4]tiazepina cristalina que compreende a cristalização de 11-(4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil)-dibenzo[b,f][1,4]tiazepina a partir de um solvente que é um éster de fórmula $R^1CO_2R^2$, em que R^1 e R^2 são grupos alquilo(C1-4); um éter de fórmula R^3OR^4 , em que R^3 e R^4 são grupos

alquilo(C1-4); ou uma cetona de fórmula R^5COR^6 , em que R^5 e R^6 são grupos alquilo(C1-4) substancialmente na ausência de água.

Os exemplos específicos de solventes adequados incluem, por exemplo, acetato de etilo, acetato de isobutilo, metilisobutilcetona e éter *terc*-butilmetílico.

Os solventes de particular interesse incluem, por exemplo, éteres. Assim, um solvente de particular interesse é éter *terc*-butilmetílico;

A cristalização pode ser iniciada com o auxílio de um cristal de nucleação.

Os sais de 11-(4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil)-dibenzo[b,f][1,4]tiazepina irão geralmente compreender sais de adição de ácido. Os sais convenientes podem ser seleccionados daqueles sais farmacêuticamente aceitáveis conhecidos na técnica. Estes podem ser obtidos através de qualquer método convencional de preparação de sal conhecido na técnica. Por exemplo, os sais podem ser obtidos por reacção de 11-(4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil)-dibenzo[b,f][1,4]tiazepina com um ácido conveniente, tais como, ácido clorídrico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido fosfónico, ácido metanossulfónico e ácido sulfúrico.

Os sais preferidos incluem sais de fumarato e, em particular, o sal de hemi-fumarato. É geralmente preferido que o sal de fumarato de 11-(4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil)-dibenzo[b,f][1,4]tiazepina seja fumarato de bis-[11-(4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil)-dibenzo[b,f][1,4]tiazepina].

É geralmente preferido, por exemplo, que o solvente esteja seco. É ainda preferido que a 11-(4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil)-dibenzo[b,f][1,4]tiazepina esteja também seca de modo que a solução formada na dissolução de 11-(4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil)-dibenzo[b,f][1,4]tiazepina no solvente esteja substancialmente livre de água. Mais especialmente, a solução formada no processo de cristalização deve estar livre de água.

A temperatura da solução contendo 11-(4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil)-dibenzo[b,f][1,4]tiazepina pode ser diminuída durante a cristalização. Em geral, a temperatura será diminuída até cerca de 0 °C. Convenientemente, a temperatura é diminuída gradualmente durante um período de tempo. Assim, num exemplo específico, a temperatura é diminuída até à temperatura ambiente (cerca de 25 °C) e depois ainda diminuída até cerca de 0 °C durante um período maior que 1 hora e, geralmente, maior que 2 horas. Em particular, a temperatura é diminuída da temperatura ambiente até 0 °C durante um período de cerca de 2 a 4 horas, de um modo preferido cerca de 3 horas. Quando for utilizado um cristal de nucleação, este será geralmente adicionado à mistura de cristalização quando essa mistura estiver à temperatura ambiente. No caso em que a temperatura é diminuída, o cristal de nucleação será adicionado, em geral, imediatamente antes da temperatura ser diminuída (a partir da temperatura ambiente).

A quantidade de solvente utilizada para cristalizar 11-(4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil)-dibenzo[b,f][1,4]-tiazepina variará de acordo com o solvente exacto seleccionado. Em particular, a quantidade de solvente é tal que, quando

11-(4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil)-dibenzo[b,f][1,4]-tiazepina estiver dissolvida nele, proporciona uma concentração (antes da cristalização) de cerca de 120 a 160 mg/mL, mais particularmente 130 a 150 mg/mL. É geralmente preferido que a quantidade de solvente seja tal que proporciona uma concentração (antes da cristalização) de cerca de 135 a 145 mg/mL.

Numa forma de realização particular da presente invenção, é proporcionado um método de purificação de 11-(4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil)-dibenzo[b,f][1,4]tiazepina compreendendo a cristalização de 11-(4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil)-dibenzo[b,f][1,4]tiazepina a partir de éter *terc*-butilmetílico na ausência de água.

Condições preferidas, particulares e específicas incluem aquelas acima mencionadas.

É também proporcionado um método de preparar o sal de fumarato de 11-(4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil)-dibenzo[b,f][1,4]tiazepina, cujo método compreende reagir 11-(4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil)-dibenzo[b,f][1,4]-tiazepina cristalina com ácido fumárico.

A 11-(4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil)-dibenzo[b,f][1,4]tiazepina cristalina será geralmente preparada como aqui definido anteriormente.

A 11-(4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil)-dibenzo[b,f][1,4]tiazepina cristalina será geralmente feita reagir com o ácido fumárico num solvente, tal como um álcool. Os exemplos de álcoois adequados incluirão metanol e etanol. Um solvente particularmente adequado é etanol que pode ser estar

convenientemente na forma de álcool desnaturado industrial (IMS).

O composto desta invenção é um depressor do sistema nervoso central e pode ser utilizado como um tranquilizante para o alívio de estados de hiperactividade, por exemplo, em murganhos, gatos, ratos, cães e outras espécies de mamíferos, e adicionalmente para a gestão de estados psicóticos no homem, do mesmo modo que a cloropromazina. Para este objectivo, a 11-(4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil)-dibenzo[b,f][1,4]-tiazepina ou seu sal de adição de ácido fisiologicamente aceitável, pode ser administrada oralmente ou parentericamente numa forma de dosagem convencional, tais como comprimidos, pílula, cápsula, injectáveis ou semelhantes. A dosagem em mg/kg de peso corporal de um composto da presente invenção em mamíferos variará de acordo com o tamanho do animal e, em particular, relativamente à proporção em peso de cérebro/corpo. Em geral, uma maior dosagem mg/kg para um animal pequeno, tal como um cão, terá o mesmo efeito que uma baixa dosagem mg/kg num humano adulto. Uma dosagem mínima eficaz para o composto de fórmula I será, pelo menos, cerca de 1,0 mg/kg de peso corporal por dia para mamíferos, com uma dosagem máxima para um mamífero pequeno, tal como um cão, de cerca de 200 mg/kg por dia. Para humanos, uma dosagem de cerca de 1,0 a 40 mg/kg por dia será eficaz, por exemplo, cerca de 50 a 2000 mg/dia para uma pessoa média que pesa 50 kg. A dosagem pode ser administrada uma única vez por dia ou em doses divididas, por exemplo, 2 a 4 doses diárias. A dose pode ser convencionalmente formulada numa forma de dosagem oral ou parentérica por combinação de cerca de 25 a 500 mg por unidade de dosagem de veículo, excipiente, aglutinante, conservante, estabilizador, aromatizante convencional ou semelhantes, como requerido pela prática

farmacêutica aceite, por exemplo, como descrito na Patente US 3755340. O composto de fórmula I (ou sal) pode ser utilizado em composições farmacêuticas como previamente descritas ou estar contido ou co-administrado com um ou mais fármacos conhecidos.

Como acima mencionado, a presente invenção oferece vantagens relativamente a métodos conhecidos de preparação de 11-(4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil)-dibenzo[b,f][1,4]-tiazepina e seus sais.

Primeiro, a presente invenção proporciona 11-(4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil)-dibenzo[b,f][1,4]-tiazepina cristalina. Em particular, a invenção proporciona processos para a preparação de 11-(4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil)-dibenzo[b,f][1,4]tiazepina cristalina que tem elevada pureza. Em geral, o material cristalino tinha um elevado ponto de fusão, consistente com um sólido cristalino de elevada pureza e boa qualidade.

Previamente, tem sido obtida 11-(4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil)-dibenzo[b,f][1,4]tiazepina pura por provisão de um sal purificado, o fumarato. Isto necessitou da preparação do sal de hidrogenofumarato, seguida da conversão subsequente no sal de fumarato. Esta conversão é um processo com rendimento relativamente baixo que requer a utilização de misturas reacionais relativamente diluídas para assegurar a formação do sal de fumarato desejado em vez de uma mistura de formas salinas de hidrogenofumarato e fumarato.

Através da utilização de 11-(4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil)-dibenzo[b,f][1,4]tiazepina cristalina purificada, o sal de fumarato pode ser preparado num processo com rendimento

relativamente elevado uma vez que são minimizadas as dificuldades associadas com a obtenção da forma de sal correcta.

A presente invenção também proporciona processos para a preparação de 11-(4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil)-dibenzo[b,f][1,4]tiazepina de um modo mais produtivo do que previamente descrito, os quais utilizam mais eficazmente maquinaria e/ou materiais, tal como solventes.

A invenção será agora ilustrada pelos seguintes exemplos não limitativos em que, salvo referência em contrário:

(i) a temperatura é apresentada em graus Celsius (C); as operações foram realizadas à temperatura ambiente, isto é, a uma temperatura na gama de 18-25 °C.

(ii) a evaporação de solvente foi realizada utilizando um evaporador rotativo sob pressão reduzida (600-4000 Pascal; 4,5-30 mmHg), com uma temperatura de banho até 60 °C;

(iii) em geral, o decurso das reacções foi seguido por TLC e/ou HPLC e os tempos de reacção são apresentados apenas a título ilustrativo;

(iv) os pontos da fusão não estão corrigidos e (dec) indica decomposição; os pontos de fusão apresentados são aqueles obtidos para os materiais preparados como descrito; nalgumas preparações pode resultar polimorfismo no isolamento de materiais com diferentes pontos de fusão;

(v) todos os produtos finais eram essencialmente puros por TLC e/ou HPLC e tinham espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) e dados microanalíticos satisfatórios;

(vi) os rendimentos são apresentados apenas a título ilustrativo;

(vii) as pressões reduzidas são apresentadas como pressões absolutas em Pascal (Pa); outras pressões são apresentadas como pressões manométricas em bar;

(viii) os símbolos químicos têm os seus significados habituais; foram também utilizadas as seguintes abreviaturas: v (volume), p (peso), p.f. (ponto de fusão), L (litro), mL (mililitro), g (grama), mmol (milimole), mg (miligrama), min (minuto), h (horas), IMS (álcool desnaturado industrial); e

A 11-(4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil)-dibenzo[b,f][1,4]tiazepina foi preparada como descrito na Patente Europeia concedida N° EP 282236. Este composto pode também ser preparado como descrito na Patente Europeia concedida N° 240228.

Exemplo 1

(a) Foi adicionada água (106 mL) a uma mistura agitada de 11-(4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil)-dibenzo[b,f][1,4]tiazepina (59 g) em tolueno a 40 °C. Foi adicionado ácido clorídrico concentrado (21,4 mL) à mistura e a

mistura foi agitada vigorosamente durante 15 minutos a 40 °C. As fases foram separadas.

Foi adicionado éter *terc*-butilmetílico (256 mL) à fase aquosa. Foi adicionada solução aquosa de hidróxido de sódio (15,4 mL, densidade 1,5 g/cm³) e a mistura foi aquecida a 45 °C e agitada vigorosamente durante 15 minutos. A mistura foi deixada a repousar e as fases foram separadas. A fase orgânica foi lavada com água (2 x 25 mL) a 45 °C e depois seca por destilação a 55 °C, utilizando um separador de Dean-Stark. A mistura seca foi deixada a arrefecer até 25 °C, nucleada e agitada, de um dia para o outro, para produzir um sólido. A mistura foi arrefecida até 0 °C e mantida a 0 °C durante 4 horas. O sólido foi recolhido por filtração, lavado com éter *terc*-butilmetílico e seco numa estufa de vácuo a 50 °C, de um dia para o outro.

Foi assim obtida 11-(4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil)-dibenzo[b,f][1,4]tiazepina (46,7 g) como um sólido cristalino branco, p.f. 82-84 °C.

(b) Foi adicionado IMS (35 mL) à base livre (30,0 g) e a mistura agitada foi aquecida a 60 °C num balão de 100 mL para produzir uma solução. Esta solução foi transferida para um vaso reaccional de 500 mL através de um sínter. O balão de 100 mL foi lavado com IMS (10 mL) quente (60 °C) e as lavagens adicionadas ao vaso reaccional. A mistura no vaso reaccional foi aquecida a 60 °C com agitação.

Foram adicionados ácido fumárico (4,65 g) e IMS (60 mL) ao balão de 100 mL. A mistura foi aquecida a 60 °C com agitação para produzir uma solução que continha um pequeno número de

grumos sólidos de material. A mistura foi adicionada ao vaso reaccional através do sínter para filtrar a mistura e remover os grumos. A mistura resultante no vaso reaccional foi agitada para produzir material cristalino.

Foi adicionado IMS (10 mL) ao balão de 100 mL, aquecido a 60 °C e transferido para o vaso reaccional. A massa cristalina grossa no vaso reaccional foi aquecida até refluxo e depois deixada a arrefecer até à temperatura ambiente, para produzir um sólido. A mistura agitada foi arrefecida até 0 °C e a temperatura da mistura mantida a esta temperatura durante 1 hora. O sólido foi recolhido por filtração e lavado com IMS (30 mL) frio (0 a 5 °C). Este IMS tinha sido utilizado para lavar o vaso reaccional. O sólido foi seco numa estufa de vácuo a 55 °C, de um dia para o outro, para produzir fumarato de bis-[11-(4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil)-dibenzo[b,f]-[1,4]tiazepina] como um sólido cristalino branco (32,7 g); rendimento de 94,4%).

Exemplo 2

Utilizando um método semelhante àquele descrito no Exemplo 1, a 11-(4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil)-dibenzo[b,f][1,4]tiazepina foi cristalizada a partir dos solventes listados abaixo em vez de éter *terc*-butilmetílico.

Solvente	Força (%)	Rendimento (%)	P.F. (°C)
Acetato de etilo ^[1]	100	39,7	— ^[2]
Acetato de isobutilo	97,5	70,1	83-86
Metilisobutil-cetona	99,4	69,7	83-86
Metilisobutil-cetona ^[3]	99,3	67,8	83-86
éter <i>terc</i> -butilmetílico	100	86	83-86
éter <i>terc</i> -butilmetílico	99	81	83-86

[1] cristalizado a partir de 11-(4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil)-dibenzo[b,f][1,4]tiazepina previamente isolada

[2] bom sólido

[3] 80% de carga

A força é uma medida da pureza. A % de força é a % de ingrediente desejado, 11-(4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil)-dibenzo[b,f][1,4]tiazepina, no peso do material isolado.

Exemplo 3

O seguinte ilustra formas de dosagem farmacêuticas representativas contendo um composto de 11-(4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil)-dibenzo[b,f][1,4]tiazepina e seus sais, por exemplo, como ilustrado em qualquer dos Exemplos anteriores, (daqui por diante referido como "composto X"), para utilização terapêutica ou profilática em humanos:

(a) Comprimido

	mg/comprimido
Composto X	50,0
Manitol, USP	223,75
Croscarmellose sódica	6,0
Amido de milho	15,0
Hidroxipropilmetilcelulose (HPMC),	2,25
Estearato de magnésio	3,0

(b) cápsula

Composto X	10,0
Manitol, USP	488,5
Croscarmellose sódica	15,0
Estearato de magnésio	1,5

As formulações acima podem ser obtidas por processos convencionais bem conhecidos na técnica farmacêutica. Os comprimidos podem ser revestidos entericamente por meios convencionais, por exemplo, para proporcionar um revestimento de acetatoftalato de celulose.

Lisboa, 24 de Novembro de 2009

REIVINDICAÇÕES

1. Processo para preparar 11-(4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil-dibenzo[b,f][1,4]tiazepina cristalina que compreende a cristalização de 11-(4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil)-dibenzo[b,f][1,4]tiazepina a partir de uma solução de 11-(4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil)-dibenzo[b,f][1,4]tiazepina num solvente que é um éster de fórmula $R^1CO_2R^2$, em que R^1 e R^2 são grupos alquilo(C1-4); um éter de fórmula R^3OR^4 , em que R^3 e R^4 são grupos alquilo(C1-4); ou uma cetona de fórmula R^5COR^6 , em que R^5 e R^6 são grupos alquilo(C1-4); e em que a solução está substancialmente livre de água.
2. Processo como reivindicado na reivindicação 1, em que o solvente é seleccionado de acetato de etilo, acetato de isobutilo, metilisobutilcetona e éter *terc*-butilmetílico.
3. Processo como reivindicado na reivindicação 2, em que o solvente é éter *terc*-butilmetílico.
4. Processo como reivindicado em qualquer uma das reivindicações 1 a 3, em que a 11-(4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil)-dibenzo[b,f][1,4]tiazepina e o solvente são aquecidos para produzir uma solução e a temperatura da solução contendo a 11-(4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil)-dibenzo[b,f][1,4]tiazepina é diminuída até à temperatura ambiente e depois ainda diminuída até cerca de 0 °C durante um período maior que 1 hora.

5. Processo como reivindicado na reivindicação 4, em que a temperatura é diminuída desde a temperatura ambiente até 0 °C durante um período de cerca de 2 a 4 horas.
6. Processo como reivindicado na reivindicação 4 ou 5, em que a temperatura é diminuída desde a temperatura ambiente até 0 °C durante um período de cerca de 3 horas.
7. Processo como reivindicado em qualquer uma das reivindicações 1 a 6, em que a quantidade do solvente é aquela que, quando 11-(4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil)-dibenzo[b,f][1,4]tiazepina está dissolvida nela, proporciona uma concentração (antes da cristalização) de cerca de 120 a 160 mg/mL.
8. Processo como reivindicado na reivindicação 7, em que a quantidade de solvente proporciona uma concentração (antes da cristalização) de 135 a 145 mg/mL.
9. Processo como reivindicado em qualquer uma das reivindicações 1 a 8 que compreende reagir 11-(4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil)-dibenzo[b,f][1,4]tiazepina cristalina com ácido fumárico para produzir o sal de fumarato de 11-(4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil)-dibenzo[b,f][1,4]tiazepina.

Lisboa, 24 de Novembro de 2009

RESUMO

"DERIVADO CRISTALINO DE DIBENZOTIAZEPINA E SUA UTILIZAÇÃO COMO UM AGENTE ANTIPSICÓTICO"

A 11-(4-[2-(2-Hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil)-dibenzo[b,f][1,4]tiazepina cristalina (I) pode ser preparada por cristalização de 11-(4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil)-dibenzo[b,f][1,4]tiazepina a partir de um solvente não aromático, tais como acetato de etilo, acetato de isobutilo, metilisobutilcetona ou éter *terc*-butilmetílico, de um modo preferido na ausência de água. O material cristalino produzido pode ser convertido num sal farmaceuticamente aceitável, tal como um fumarato. A 11-(4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil)-dibenzo[b,f][1,4]tiazepina cristalina pode ser utilizada para tratar psicoses.

