



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 315 928**

51 Int. Cl.:  
**C07D 495/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05810971 .1**

96 Fecha de presentación : **15.11.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1814886**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **08.08.2007**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de N-desmetilolanzapina.**

30 Prioridad: **22.11.2004 PL 371307**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.04.2009**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.04.2009**

73 Titular/es: **Adamed SP. Z O.O.**  
**Pienkow 149**  
**05-152 Czosnów k/Warszawy, PL**

72 Inventor/es: **Stawinski, Tomasz;**  
**Rechnio, Justyna y**  
**Majka, Zbigniew**

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 315 928 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 N-desmetilolanzapina.

5 La presente invención se refiere a un nuevo proceso para la preparación de 2-metil-4-piperazin-1-il-10H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepina (llamada aquí en lo sucesivo como N-desmetilolanzapina).

10 La N-desmetilolanzapina es útil para la preparación del medicamento antipsicótico olanzapina por el proceso descrito en WO 2004/000847. Además, la N-desmetilolanzapina puede ser útil en terapia, por ejemplo, de psicosis, ansiedad, esquizofrenia, y enfermedad bipolar, tal como se describe en WO 00/30650.

15 Procesos conocidos para la preparación de N-desmetilolanzapina tal como describió Calligaro *et al.*, Bioorg. & Chem. Letters, 1, 25-39 (1997), comprenden reacción de condensación del hidrocloreuro de 4-amino-2-metil-10H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepina con piperazina anhidra. La reacción se lleva a cabo en la mezcla de disolventes de alta ebullición: tolueno y DMSO 4:1 (v/v) durante varias horas, bajo atmósfera de nitrógeno.

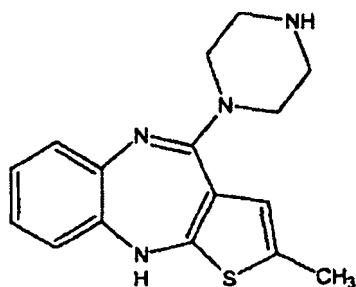
20 Los disolventes orgánicos utilizados en los procesos conocidos introducen serios riesgos para el medio ambiente, empeoran la economía del proceso, y el proceso en su totalidad es de larga duración, lo que favorece la formación de un producto contaminado con sub-productos.

Además, los disolventes utilizados para la preparación de N-desmetilolanzapina son difíciles de eliminar y, por tanto, están presentes en ciertas cantidades, incluso en el producto final - olanzapina. Por ello, es deseable la eliminación de disolventes, también desde el punto de vista del interés del paciente.

25 De forma inesperada se ha encontrado que la reacción de condensación de N-amino-2-metil-10H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepina con piperazina anhidra puede ser llevada a cabo en estado fundido en ausencia de disolventes orgánicos, y que el rendimiento de dicho proceso no es más bajo e incluso puede estar aumentado y la pureza del producto es buena en comparación con los procesos de la técnica anterior.

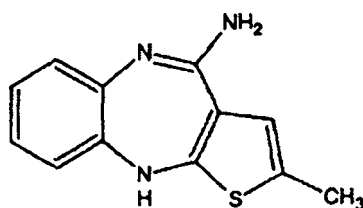
30 Esto es incluso más sorprendente en vista de que no fueron exitosos intentos análogos de eliminar disolventes (mezcla de tolueno y DMSO) en la reacción de condensación del hidrocloreuro de 4-amino-2-metil-10H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepina con N-metilpiperazina descrito en la EP0454436 (el producto del cual es olanzapina) asumidos por los presentes inventores con el fin de disminuir el riesgo ambiental y mejorar la economía.

35 Por consiguiente, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de N-desmetilolanzapina de fórmula (I):



(I)

40 por reacción de condensación de piperazina con 4-amino-2-metil-10H-tieno[2,3-b][1,5] benzodiazepina de fórmula (II)



(II)

65 donde la reacción de la piperazina anhidra con 4-amino- 2-metil-10H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepina o su sal de adición de ácido inorgánico se lleva a cabo en piperazina fundida, en ausencia de un disolvente.

## ES 2 315 928 T3

La reacción se lleva a cabo por encima del punto de fusión de la piperazina (m.p. = 110-113°C), ventajosamente a aproximadamente de 130 a 150°C, especialmente a 150°C.

5 La reacción puede llevarse a cabo utilizando tanto la forma de base libre de 4-amino-2-metil-10H-tieno[2,3-b][1,5] benzodiazepina y su sal de adición con ácido inorgánico

Ejemplos de dichas sales con ácidos inorgánicos son hidrócloruro, hidrobromuro, sulfato, fosfato, y similares.

10 De forma ventajosa, por razones de disponibilidad, 4-amino-2-metil-10H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepina puede ser utilizada en forma de hidrócloruro, mas fácilmente disponible.

La reacción se puede llevar a cabo en una proporción molar de piperazina a 4-amino-2-metil-10H-tieno[2,3-b][1,5] benzodiazepina en el intervalo de 5:1 a 15:1, preferiblemente de 10:1 a 15:1, especialmente aproximadamente 10:1.

15 Generalmente, para llevar a cabo el proceso de la invención, los reactivos sólidos pueden combinarse en un recipiente de reacción, sin utilizar un agitador, opcionalmente, el recipiente de reacción puede estar cerrado y luego, los reactivos se calientan, por ejemplo en un horno, hasta el punto de fusión de la piperazina o superior, durante el tiempo suficiente.

20 Se ha encontrado que 4-amino-2-metil-10H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepina, especialmente cuando está en forma de sal de hidrócloruro, se disuelve muy bien en piperazina fundida para formar una mezcla homogénea. La temperatura óptima de reacción es aproximadamente 150°C, a cuya temperatura la reacción se realiza en 0,5 h. De forma ventajosa, la reacción se lleva a cabo en un recipiente cerrado herméticamente, para prevenir la sublimación de la piperazina.

25 La ventaja del nuevo proceso tanto en términos de riesgo ambiental como en la economía del proceso es la eliminación de disolventes de alto punto de ebullición y, en consecuencia, la sustancial reducción de residuos y el ahorro en el coste de los materiales.

30 El proceso no requiere ni medios de agitación ni de enfriamiento, ni durante el proceso de reacción ni tras la reacción para llevar a cabo la cristalización, debido a que el equipo del proceso puede ser simple y el coste sustancialmente inferior.

35 Además, el tiempo de calentamiento es sustancialmente mas corto en comparación con el proceso conocido. El proceso de la invención llevado a cabo a 150°C solo requiere de hasta 30 a 45 minutos. En el proceso conocido, la reacción se lleva a cabo durante al menos 3 horas.

El rendimiento del proceso de la invención es muy alto (hasta aproximadamente el 96%).

40 La operación de recuperación del producto a partir de la mezcla de reacción es muy simple y consiste en mezclar la mezcla fundida con agua a temperatura ambiente, sin enfriar, y, luego separar el sólido N-desmetilolanzapina así precipitado muy fino y filtrable, por ejemplo por filtración. El producto bruto obtenido es de alta pureza (aproximadamente el 90% HPLC).

45 La N-desmetilolanzapina preparada por el proceso de la invención puede ser utilizada para la preparación de olanzapina.

La preparación de olanzapina comprende la preparación de N-desmetilolanzapina y luego, la N-metilación de N-desmetilolanzapina, donde la N-desmetilolanzapina se prepara por el proceso tal como se describe mas arriba.

50 La N-metilación de la N-demetilolanzaopina puede ser llevada a cabo usando el proceso conocido, por ejemplo como se describe en WO 2004/000847.

55 Los siguientes ejemplos ilustran la invención sin limitar el alcance de la misma como se presenta en las reivindicaciones siguientes.

### Ejemplos

#### Ejemplo 1

60 (Comparativo)

*Preparación de N-desmetilolanzapina por el proceso conocido (según Calligaro et al., Bioorg. & Chem. Letters, 1, 25-39 (1997))*

65 Una mezcla de hidrócloruro de 4-amino-2-metil-10H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepina (3 g, 11,3 mmol), piperazina (7 g, 81,4 mmol) en 20 ml de tolueno y 5 ml de DMSO se calentó a reflujo bajo atmósfera de gas inerte. La mezcla se mantuvo en reflujo durante 3 horas. Luego, la mezcla se enfrió en un baño de hielo/agua y se añadieron 30 ml de agua destilada. La mezcla se agitó durante 1 h a 5°C hasta que el sólido formado precipitó completamente. El

## ES 2 315 928 T3

precipitado sólido ligeramente amarillo se filtró, lavó en agua y secó en horno de desecador de gel de sílice al vacío. Se obtuvieron 2,8 mg de N-desmetilolanzapina con pureza HPLC del 91% (83% de rendimiento).

### Ejemplo 2

5

#### *Preparación de N-desmetilolanzapina por el proceso de la invención*

10 El hidrocloreto de 4-amino-2-metil-10H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepina (1 g, 3,76 mmol) y la piperazina anhidra (3,24 g, 37,6 mmol) se colocaron en un recipiente cerrado herméticamente. El recipiente se calentó en un horno de laboratorio a 150°C durante 45 minutos. Luego, el recipiente se abrió cuidadosamente y se vertieron 20 ml de agua dentro de la mezcla fundida. Tras triturar con agua durante 2 h, la mezcla se filtró para dar un sólido. Se obtuvieron 1,1 g de N-desmetilolanzapina de pureza HPLC del 90% (rendimiento del 96%).

### Ejemplo 3

15

#### *Preparación de N-desmetilolanzapina por el proceso de la invención*

20 De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2, la reacción se llevó a cabo en el horno a 120°C durante 60 minutos. Se obtuvo N-desmetilolanzapina con el rendimiento del 80,3% (pureza HPLC del 88,3%).

### Ejemplo 4

25

#### *Preparación de N-desmetilolanzapina por el proceso de la invención*

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2, la reacción se llevó a cabo en el horno a 130°C durante 60 minutos. Se obtuvo N-desmetilolanzapina con el rendimiento del 80,7% (pureza HPLC del 87,7%).

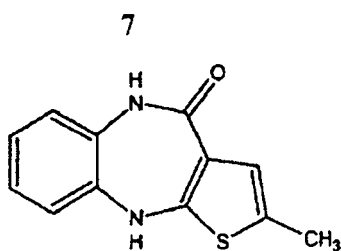
### Ejemplo 5

30

#### *Condensación de 4-amino-2-metil-10H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepina y N-metilpiperazina en fusión, sin disolvente*

35 La reacción de condensación del hidrocloreto de 4-amino-2-metil-10H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepina y la N-metilpiperazina en proporción molar de 1:10 se llevó a cabo calentando los reactivos en fusión a 150°C durante 45 minutos. Se ha observado que el hidrocloreto de 4-amino-2-metil-10H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepina se disuelve mal en N-metilpiperazina, incluso con calor. La conversión fue baja. Aparte del producto de condensación (olanzapina), el material de partida (4-amino-2-metil-10H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepina) y cantidades sustanciales de impurezas L de fórmula:

40



50

**L**

estaban presentes en la mezcla tras la reacción.

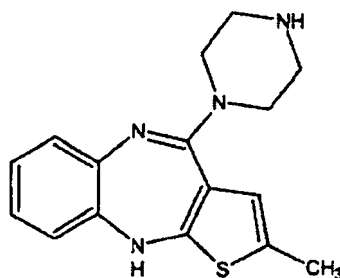
55 También se encontraron problemas con la recuperación del producto. Tras la adición de agua, se formó un precipitado gomoso no homogéneo. Debido a problemas con la filtración del precipitado, fue necesaria la extracción de la mezcla. Por tanto, para asegurar la homogeneidad del sistema y la simplificación de la recuperación del producto, es necesario llevar a cabo la reacción de condensación del hidrocloreto de 4-amino-2-metil-10H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepina con N-metilpiperazina en la mezcla de disolventes inertes.

60

65

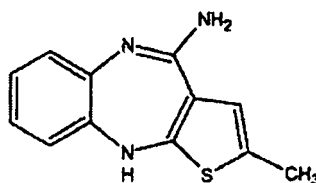
## REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de N-desmetilolanzapina de fórmula (I):



(I)

que comprende la reacción de condensación de piperazina con 4-amino-2-metil-10H-tieno[2,3-b][1,5] benzodiazepina de fórmula (II)



(II)

donde la reacción de la piperazina anhidra con 4-amino-2-metil-10H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepina o su sal de adición de ácido inorgánico se lleva a cabo en piperazina fundida, en ausencia de un disolvente.

2. El proceso de la reivindicación 1, donde la sal de 4-amino-2-metil-10H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepina es hidrocloreuro.

3. El proceso de la reivindicación 1 o 2, donde la reacción se lleva a cabo por encima de 110°C.

4. El proceso de la reivindicación 3, donde la reacción se lleva a cabo de aproximadamente 130 a 150°C, especialmente a aproximadamente 150°C.

5. El proceso de las reivindicaciones 1 a 4, donde la proporción molar de piperazina a 4-amino-2-metil-10H-tieno [2,3-b][1,5]benzodiazepina está en el intervalo de 5:1 a 15:1.

6. El proceso de la reivindicación 5, donde la proporción molar de piperazina a 4-amino-2-metil-10H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepina está en el intervalo de 10:1 a 15:1.

7. El proceso de la reivindicación 5, donde la proporción molar de piperazina a 4-amino-2-metil-10H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepina es aproximadamente 10:1.

8. El proceso de la reivindicación 1, donde la reacción de la piperazina anhidra con 4-amino-2-metil-10H-tieno [2,3-b][1,5]benzodiazepina o su hidrocloreuro se lleva a cabo en piperazina fundida, en ausencia de un disolvente, en una proporción molar de piperazina a 4-amino-2-metil-10H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepina en el intervalo de 5:1 a 15:1, por encima de 110°C.

9. El proceso de la reivindicación 8, donde la reacción se lleva a cabo a aproximadamente de 130 a 150°C, en una proporción molar de piperazina a 4-amino-2-metil-10H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepina en el intervalo de 5:1 a 15:1, especialmente aproximadamente 10:1.

10. El proceso de la reivindicación 9, donde la reacción se lleva a cabo a aproximadamente 150°C.