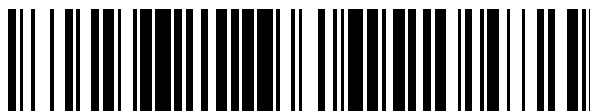


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 398 740**

51 Int. Cl.:

**C07D 211/52** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.12.2007** **E 11159364 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.10.2012** **EP 2357172**

54 Título: **Proceso para la preparación de pimozide**

30 Prioridad:

**28.12.2006 ES 200700030**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**21.03.2013**

73 Titular/es:

**INSTITUT UNIV. DE CIÈNCIA I TECNOLOGIA, S.A.**  
**(100.0%)**

**C/ Álvarez de Castro, 63**  
**08100 Mollet del Vallès, Barcelona, ES**

72 Inventor/es:

**ESTÉVEZ COMPANYY, CARLOS;**  
**BAYARRI FERRER, NAVIDAD;**  
**CASTELLS BOLIART, JOSEP y**  
**ECHEVERRIA BEISTEGUI, BEGOÑA**

74 Agente/Representante:

**ES 2 398 740 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

Proceso para la preparación de pimozide

La presente invención se refiere al campo de los disolventes inertes útiles para llevar a cabo reacciones químicas y más concretamente, a su utilización para la preparación de pimozide.

## ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Una adecuada selección del disolvente en las diferentes etapas de síntesis o de purificación puede mejorar el rendimiento del principio activo o determinar características tales como la forma cristalina del mismo, la pureza y la solubilidad. Por tanto, el disolvente es un parámetro crítico en la obtención de fármacos. Además, el nivel de disolventes residuales en el producto final debe reducirse hasta una cantidad aceptable que cumpla las especificaciones del producto conforme a los requisitos de seguridad. La directriz de disolventes residuales (CPMP/ICH/283/95) y las ampliaciones posteriores establecen una clasificación y unos límites en los disolventes residuales basados en consideraciones de seguridad.

Algunos disolventes conocidos pueden producir toxicidades inaceptables o tener efectos medioambientales altamente perjudiciales, por lo que deben evitarse en la producción tanto del principio activo como del producto farmacéutico final. Entre este tipo de disolventes se encuentran el tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, 1,1-dicloroetano y 1,1,1-tricloroetano.

Otros disolventes asociados con un nivel de toxicidad inferior deben limitarse para proteger a los pacientes de potenciales efectos secundarios. Entre estos disolventes se encuentran el xileno, tolueno, metanol, hexano, N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMA), diclorometano, cloroformo, y acetonitrilo.

Entre los disolventes considerados menos tóxicos se encuentran la acetona, el etanol, el alcohol isopropílico (IPA), el acetato de etilo, el dimetilsulfóxido (DMSO), el éter etílico, la metiletilcetona (MEC), la metilisobutilcetona (MIBC), el propanol y el tetrahidrofurano (THF). Estos disolvente deben utilizarse cuando su uso esté justificado por el proceso o las características del producto.

Aunque debido a su inferior toxicidad, los disolventes pertenecientes al tercer grupo mencionado anteriormente son los preferidos, deben seguir utilizándose de acuerdo con la legislación vigente que establece los parámetros que permiten minimizar su impacto tanto sobre la salud humana como sobre el medio ambiente. De este modo, tomando como ejemplo la MIBC, puesto que es uno de los disolventes más ampliamente utilizados en la industria química debido, entre otras razones, a su facilidad para solubilizar compuestos orgánicos y de ser eliminado del medio por evaporación, se puede observar que su utilización lleva asociada algunos riesgos. La peligrosidad intrínseca de la MIBC se refleja esencialmente en sus propiedades físicas (P. eb.: 117-118 °C; Pv: 15 mmHg (20 °C)) y toxicológicas (LD<sub>50</sub> (oral ratas): 2.1 g/kg), de tal forma que la legislación europea ha establecido valores límite ambientales y biológicos indicativos. En consecuencia, la legislación española ha incluido la MIBC en la lista general de valores límite ambientales de exposición profesional, estableciendo un valor de exposición diaria (VLA-ED) de 83 mg/m<sup>3</sup> y un valor de exposición de corta duración (VLA-EC) de 208 mg/m<sup>3</sup>. La MIBC presenta las siguientes frases de riesgo R: 11-20-36/37-66 ("Fácilmente inflamable. Nocivo por inhalación. Irrita los ojos y las vías respiratorias. La exposición repetida puede provocar sequedad o formación de grietas en la piel"). Desde el punto de vista de la seguridad, la MIBC exhibe las siguientes frases S: 9-16-29 ("Consérvese el recipiente en lugar bien ventilado. Conservar alejado de toda llama o fuente de chispas - No fumar. No tirar los residuos por el desagüe"). Los códigos de peligrosidad de la "National Fire Protection Association" (NFPA), puntúa con un 3 la inflamabilidad de la MIBC y con un 2 su peligrosidad sobre la salud humana.

En el desarrollo de un principio activo farmacéutico, el objetivo inicial es encontrar una o varias rutas sintéticas que permitan obtener el compuesto de interés con un rendimiento aceptable. Esto conlleva utilizar condiciones de reacción, incluidos los disolventes, que permitan conseguir dicho objetivo a escala de laboratorio. Además, deben tenerse en cuenta otros aspectos adicionales (por ejemplo, limitación de disolventes para cumplir con los requisitos del producto farmacéutico, de seguridad y medioambientales), en una posterior etapa de optimización del proceso y, especialmente, en su escala industrial.

De este modo, en general, resulta de alto interés para la industria farmacéutica identificar y utilizar disolventes alternativos que permitan minimizar los problemas asociados a los disolventes habitualmente empleados en procesos conocidos de preparación de principios activos.

El documento DD243284 A1 se refiere a un proceso para la preparación de pimozide con rendimientos entre el 75 y el 80% usando como reactivos 1-cloro-4,4-bis-(4-fluorofenil)-butano y 1-(4-piperidil)-2-benzimidazolinona y una mezcla de alcoholes C6-C9 como disolvente.

El documento JP5011373A1 se refiere a un proceso de 2 etapas para la preparación de pimozide usando como reactivos 1-halo-4,4-di-(4-fluorofenil)butano (4) y 1-(1-benzilpiperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona y DMF como disolvente.

**DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION**

5 Sorprendentemente, se ha encontrado que el glicerol formal permite llevar a cabo reacciones de obtención de principios activos farmacéuticos en condiciones altamente seguras y no contaminantes. De este modo, el producto final, además de cumplir sobradamente con los requisitos de seguridad exigidos por la normativa existente debido a su baja toxicidad, presenta diversas ventajas adicionales.

10 El glicerol formal es una mezcla de dos isómeros, el 4-hidroximetil-1,3-dioxolano y el 5-hidroxi-1,3-dioxano. Estos dos isómeros están presentes en una proporción constante del 40% y 60%, respectivamente. El glicerol formal es muy estable tanto bajo condiciones neutras como básicas y es inerte frente a los productos solubilizados que sean compatibles con las funciones alcohol y acetal. En medio ácido fuerte puede descomponerse liberando formaldehído y glicerol. Para evitar su descomposición es preferible que el pH del medio sea superior a 4. Es totalmente miscible en éter, acetona, aceites esenciales, alcoholes y agua. Además, es prácticamente inodoro, presenta una muy baja toxicidad y es moderadamente biodegradable. Se conoce el uso del glicerol formal en áreas de la técnica como en la industria de la fundición y de fabricación de productos de uso doméstico, tintas y pinturas. En el campo farmacéutico y veterinario se ha utilizado como excipiente o vehículo en la fabricación de productos tales como soluciones inyectables. Sin embargo, en el estado de la técnica no se menciona o sugiere nada relacionado con el uso del glicerol formal como disolvente inerte en reacciones químicas para la obtención o purificación de fármacos.

25 En la Tabla 1 se muestran las propiedades físico-químicas de la MIBC en comparación con las del glicerol formal. Los datos para la MIBC han sido obtenidos a partir de la Ficha Internacional de Seguridad Química publicada por el Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo. Los datos para el glicerol formal han sido obtenidos a partir de la ficha de seguridad más reciente del fabricante de referencia.

30 Se puede observar que los puntos de ebullición y de inflamación del glicerol formal son aproximadamente 80°C superiores a los de la MIBC y que la presión de vapor del glicerol formal es inferior a la de MIBC, lo cual favorece un menor riesgo por exposición. Además, el glicerol formal presenta un mejor perfil toxicológico como lo demuestra la ausencia de frases R y de valores límite ambientales, así como una dosis letal por ingestión en ratas cinco veces superior. La menor inflamabilidad del glicerol formal, como indican los códigos de riesgo de la NFPA, ofrece ventajas en relación a la seguridad de su manipulación en planta química.

Tabla 1. Propiedades de la MIBC y del glicerol formal

35

| PROPIEDAD                             | MIBC                           | GLICEROL FORMAL                |
|---------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| Color                                 | Líquido incoloro               | Líquido incoloro               |
| Olor                                  | Olor característico            | Líquido inodoro                |
| Punto de ebullición (°C)              | 117-118                        | 192-193                        |
| Punto de inflamación (°C)             | 18                             | 98                             |
| Punto de auto-inflamación (°C)        | 449                            | >400                           |
| Límites de explosividad (% v/v)       | 1.7 – 7.6                      | No disponible                  |
| Presión de vapor (mmHg)               | 15 (exp., 20°C)                | 0.13 (calc., 25°C)             |
| Densidad (25°C, g/mL):                | 0,801                          | 1,203                          |
| Solubilidad en H <sub>2</sub> O (g/L) | 20                             | Miscible en todas proporciones |
| LD <sub>50</sub> (oral, ratas, g/kg)  | 2.1                            | 10                             |
| VLA-ED                                | 83 mg/m <sup>3</sup><br>20 ppm | No disponible                  |

| PROPIEDAD    | MIBC                            | GLICEROL FORMAL  |
|--------------|---------------------------------|------------------|
| VLA-EC       | 208 mg/m <sup>3</sup><br>50 ppm | No disponible    |
| Frases R     | 11-20-36/37-66                  | Ninguna          |
| Frases S     | 9-16-29                         | Ninguna          |
| Indices NFPA | Salud: 2                        | Salud: 1         |
|              | Inflamabilidad 3                | Inflamabilidad 1 |
|              | Reactividad: 0                  | Reactividad: 0   |

Por tanto, un aspecto de la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de un principio activo farmacéutico, donde la reacción de obtención de dicho principio activo se lleva a cabo en glicerol formal como disolvente inerte, a un pH de reacción superior a 4. Como "disolvente inerte" se entiende que el glicerol formal actúa únicamente como disolvente sin intervenir en la reacción como reactivo, sin ser químicamente incompatible con ningún componente de la mezcla de reacción y sin descomponerse en las condiciones de reacción.

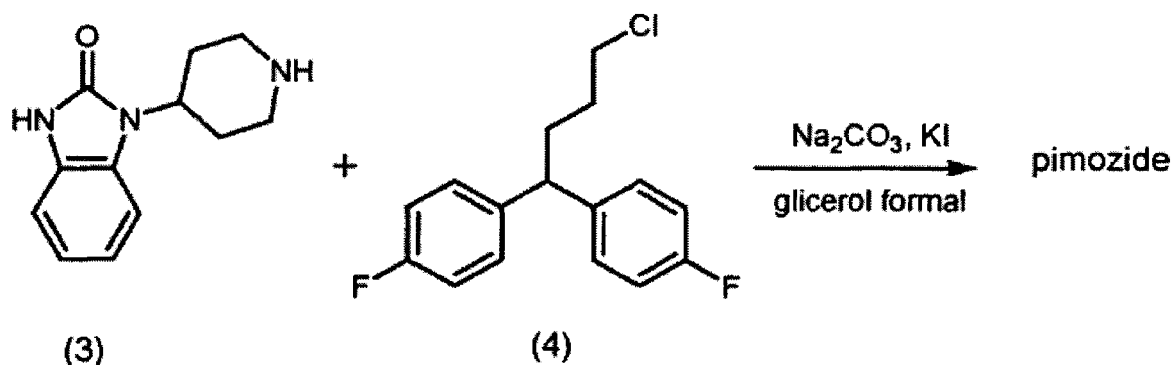
Entre las ventajas de la utilización del glicerol formal destaca que permite llevar a cabo la preparación de principios activos farmacéuticos en condiciones más seguras, no contaminantes y con elevados rendimientos. Así, debido a que tiene un punto de ebullición elevado, se pueden llevar a cabo reacciones a temperaturas altas, con lo cual se puede lograr acelerar la reacción o incluso optimizar dichas reacciones que a menores temperaturas casi no avanzan. No obstante, se ha encontrado que el glicerol formal permite llevar a cabo reacciones que proceden comparativamente de manera más rápida que en otros disolventes incluso a temperaturas inferiores. Asimismo, su alto punto de inflamabilidad permite operar a nivel industrial de manera segura y llevar a cabo operaciones tales como la filtración a una temperatura superior a la temperatura ambiente o manipular el disolvente o productos húmedos de disolvente sin peligro de inflamabilidad.

En una realización preferida, la preparación del principio activo farmacéutico se lleva a cabo mediante una reacción de sustitución nucleofílica. Preferiblemente la reacción de sustitución nucleofílica es del tipo SN2.

En una realización preferida, el principio farmacéutico activo es pimozide, comprendiendo el proceso para su preparación la reacción entre 4-(2-oxo-1-benzimidazolil)-piperidina (3) y 1-cloro-4,4-di-(4-fluorofenil)butano (4).

El esquema 2 representa el proceso para la preparación del pimozide según la presente invención.

Esquema 2



Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo en presencia de una base en cantidades entre 1 y 1,2 equivalentes en relación a la 4-(2-oxo-1-benzimidazolil)-piperidina para neutralizar el ácido clorhídrico liberado durante la evolución de la reacción. Ejemplos de bases adecuadas son las trialquilaminas, aminas terciarias heterocíclicas y bases de metales alcalinos o alcalinotérreos, tales como hidróxidos y carbonatos de metales alcalinos o alcalinotérreos, tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico y carbonato potásico. Preferiblemente, la base es un carbonato de metal alcalino o alcalinotérreo, incluso más preferiblemente carbonato sódico. Asimismo, resulta conveniente añadir una cantidad catalítica de yoduro potásico.

En una realización preferida, la reacción de obtención de pimozide se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 60 y 95°C, preferiblemente entre 85 y 95°C, En una realización incluso más preferida el glicerol formal está presente en una cantidad comprendida entre 3 y 10 ml por cada gramo de 4-(2-oxo-1-benzimidazolil)-piperidina. Más preferiblemente, la cantidad de glicerol formal está comprendida entre 3 y 5 ml para aumentar la productividad.

El glicerol formal permite llevar a cabo la reacción de manera considerablemente más rápida en comparación con otros disolventes, incluso a temperaturas inferiores, ya que la reacción se puede completar en menos de 10 h.

Otra ventaja de la utilización del glicerol formal en el proceso de preparación de pimozide según la presente invención es que el aislamiento del principio final se realiza por disolución simple de las sales y del glicerol formal en agua y su posterior filtración. Con fines comparativos, la purificación después de la preparación del principio activo descrito en la patente US 3.196.157 se lleva a cabo por molienda del residuo sólido con diisopropil eter y seguidamente el material resultante se recristaliza primeramente con acetona/MIBC y finalmente con acetona.

La Tabla 3 muestra los valores de diferentes parámetros de reacción para la preparación del pimozide según el proceso clásico en comparación con los correspondientes al proceso de la presente invención.

Tabla 3

|                                 | Síntesis clásica                  | Síntesis alternativa |
|---------------------------------|-----------------------------------|----------------------|
| Disolvente                      | MIBC                              | Glicerol formal      |
| Reactivos<br>(3)                | 1 eq                              | 1,10 eq              |
| (4)                             | 1 eq                              | 1 eq                 |
| Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | 1,60 eq                           | 1,10 eq              |
| Tiempo                          | 65h                               | 7h                   |
| Temperatura                     | 120 °C                            | 90 °C                |
| Purificación                    | Diisopropil eter/<br>Acetona/MIBC | H <sub>2</sub> O     |

La preparación del pimozide mediante el proceso de la presente invención es mucho más eficiente que el proceso clásico que se describe en US 3,196,157 porque permite obtener un rendimiento del 98% y muestra las ventajas de necesitar menos equivalentes de base, un tiempos de reacción más corto y una temperatura de reacción inferior. Además, el uso de glicerol formal en el proceso de la presente invención permite simplificar el aislamiento y la purificación del producto.

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o etapas. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán tras el examen de la descripción o se pueden aprender a partir de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos y dibujos se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

## EJEMPLOS

### Ejemplo: Preparación de 1-{1-[4,4-bis-(4-fluorofenil)-butil]-piperidin-4-il}-imidazolil-2-ona (pimozide)

Se pesaron 0,963 g ( $4,3 \cdot 10^{-3}$  moles, 1 eq) de 4-(2-oxo-1-benzimidazolil)-piperidina, 0,504 g ( $4,7 \cdot 10^{-3}$  moles, 1,09 eq) de carbonato sódico, 0,0245 g (0,8% en peso) de yoduro potásico y 3 mL de glicerol formal. Se añadieron 1,489 g ( $4,8 \cdot 10^{-3}$  moles, 1,10 eq) de 1-cloro-4,4-di-(4-fluorofenil)butano. La mezcla de reacción se agitó a 80°C. El análisis por cromatografía en capa fina mostró que la reacción se había completado en 7 horas. Se añadieron 3 mL of agua, se agitó y se filtró bajo vacío. El sólido resultante se lavó dos veces con 2 mL de agua. El sólido obtenido se secó a 40°C bajo presión reducida. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 97,5%, pureza: 99,5%. Rf (MeOH/Acetona 30/70) = 0,67 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,1 (1 H, s, NH), 6,9-7,3 (12 H, m, Ar), 4,1-4,2 (1 H, m, CH), 3,9 (1 H, t, CH, J=7,8 MHz), 3 (2H, d, CH<sub>2</sub>, J=11,4 MHz), 2,47 (2H,t, CH<sub>2</sub>, J=6MHz), 2,45 (2H, t, CH<sub>2</sub>, J=6MHz), 2,07 (2H, q, J=6 MHz), 1,7-1,9 (2H, m), 1,47 (2H, m).

REIVINDICACIONES

- 5 1. Proceso para la preparación de pimozide, **caracterizado porque** la reacción de obtención de dicho principio activo se lleva a cabo en glicerol formal como disolvente inerte a un pH superior a 4 y en el que dicha reacción es una sustitución nucleofílica  $S_N2$ .
- 10 2. Proceso según la reivindicación 1, que comprende la reacción de la 4-(2-oxo-1-benzimidazolil)-piperidina y 1-cloro-4,4-di-(4-fluorofenil)butano.
- 15 3. Proceso según la reivindicación 2, en el que la reacción se lleva a cabo en presencia de una base en una cantidad comprendida entre 1 y 1,2 equivalentes con respecto a la 4-(2-oxo-1-benzimidazolil)-piperidina.
- 20 4. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones 2 ó 3, en el que se añade yoduro potásico a la reacción como catalizador.
- 25 5. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, en el que la reacción se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 60 y 95°C.
6. Proceso según la reivindicación 5, en el que la reacción se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 80 y 95°C.
7. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6, en el que el glicerol formal está presente en una cantidad comprendida entre 3 y 10 ml por cada gramo de 4-(2-oxo-1-benzimidazolil)-piperidina.
8. Proceso según la reivindicación 7, en el que dicho glicerol formal está presente en una cantidad comprendida entre 3 y 5 ml por cada gramo de 4-(2-oxo-1-benzimidazolil)-piperidina.