

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 436 658**

51 Int. Cl.:

**C07D 413/14** (2006.01)

**C07D 471/04** (2006.01)

**C07D 239/70** (2006.01)

**A61K 31/505** (2006.01)

**A61P 25/24** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.12.2008 E 08860056 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.10.2013 EP 2235009**

54 Título: **Síntesis de paliperidona**

30 Prioridad:

**10.12.2007 US 12546**

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

**03.01.2014**

73 Titular/es:

**SYNTHON B.V. (100.0%)**

**MICROWEG 22**

**6545 CM NIJMEGEN, NL**

72 Inventor/es:

**BARTI, JIRI;**

**BENOVSKY, PETR y**

**KRAJCOVIC, JOZEF**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

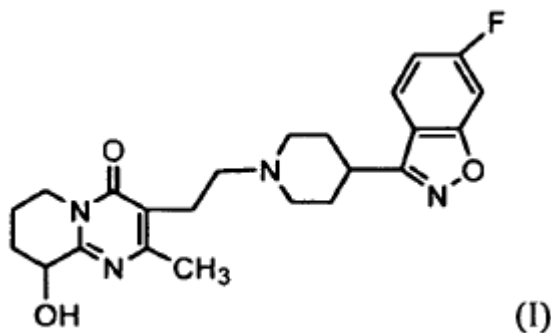
**ES 2 436 658 T3**

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).

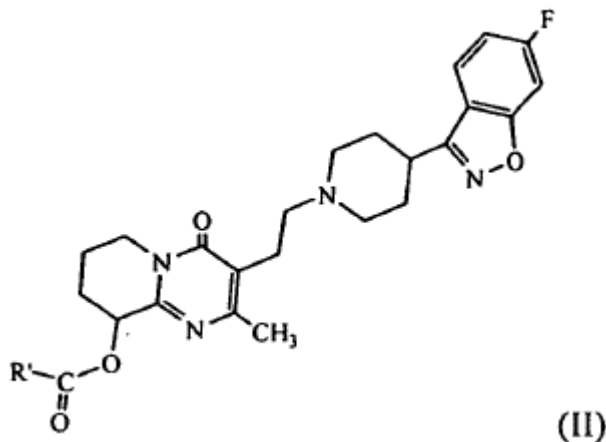
## DESCRIPCIÓN

Síntesis de paliperidona

- 5 La paliperidona, o 9-hidroxi-risperidona (químicamente:  $(\pm)$ -3-(2-(4-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil)etil)-6,7,8,9-tetrahidro-9-hidroxi-2-metil-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona) de fórmula (I):

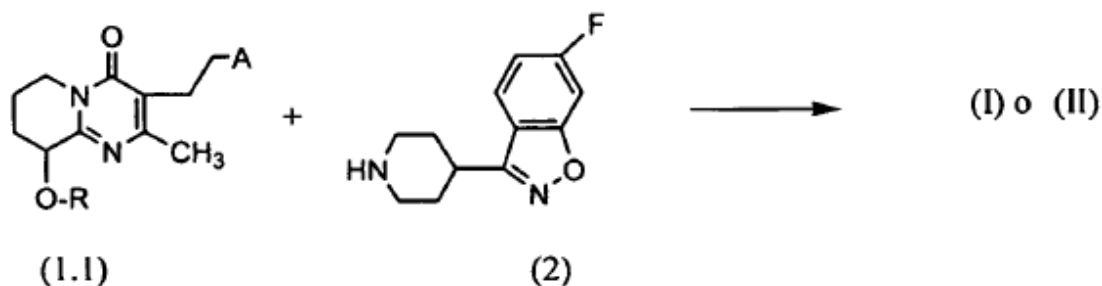


- 10 es un importante metabolito humano del fármaco antipsicótico conocido risperidona. Se comercializa en comprimidos para una administración oral bajo la marca comercial INVEGA™ (Janssen, L.P.) para el tratamiento de la esquizofrenia. La paliperidona tiene un centro de actividad óptica (el carbono de la posición 9); ambos enantiómeros son conocidos, pero el compuesto comercializado es un racemato.
- 15 La paliperidona (incluyendo las formas enantioméricas de la misma) se ha divulgado en el documento EP 368388 (US 5158952). El mismo documento también divulga ésteres de paliperidona con ácidos carboxílicos que tienen la fórmula (II) (R' = alquilo C<sub>1-19</sub>).

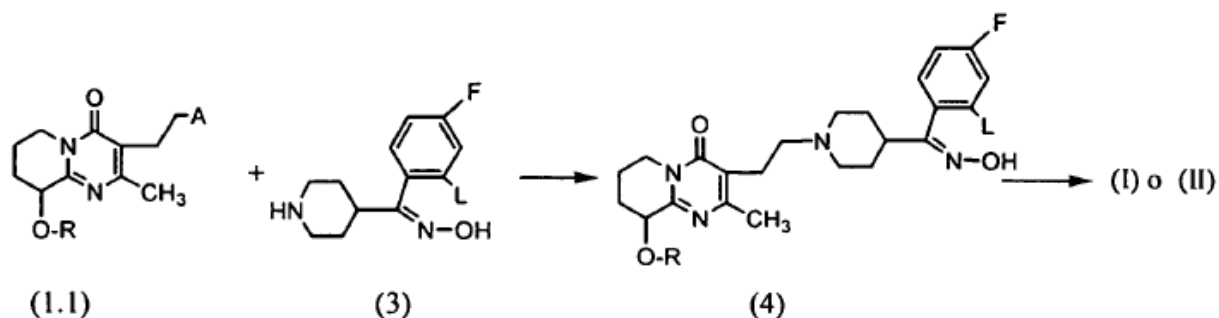


- 20 Un compuesto éster preferido (II) es el palmitato de paliperidona, que actualmente se encuentra en fase de desarrollo para su uso en composiciones inyectables con acción prolongada.

- 25 Ya se han divulgado varios procesos para preparar compuestos de fórmula (I) y (II) de manera general en el documento EP 368388. Un proceso se basa en un alquilación de un 3-piperidinil-1,2-bencisoxazol de la fórmula (2) con el compuesto de fórmula (1.1), en la que R es hidrógeno o un grupo acilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, y A representa un grupo saliente apropiado tal como, por ejemplo, halo, por ejemplo, cloro, bromo o yodo; sulfonilo, por ejemplo, metanosulfonilo, trifluorometanosulfonilo, bencenosulfonilo, 4-metilbencenosulfonilo y grupos salientes similares.

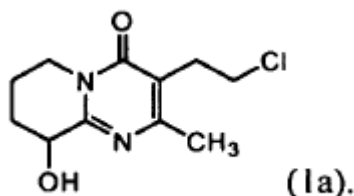


Otro proceso conocido se basa en la reacción del mismo compuesto (1.1) con un compuesto de oxima (3), en el que L es un grupo saliente reactivo, seguida por el cierre de anillo del anillo de isoxazol en el producto intermedio (4):

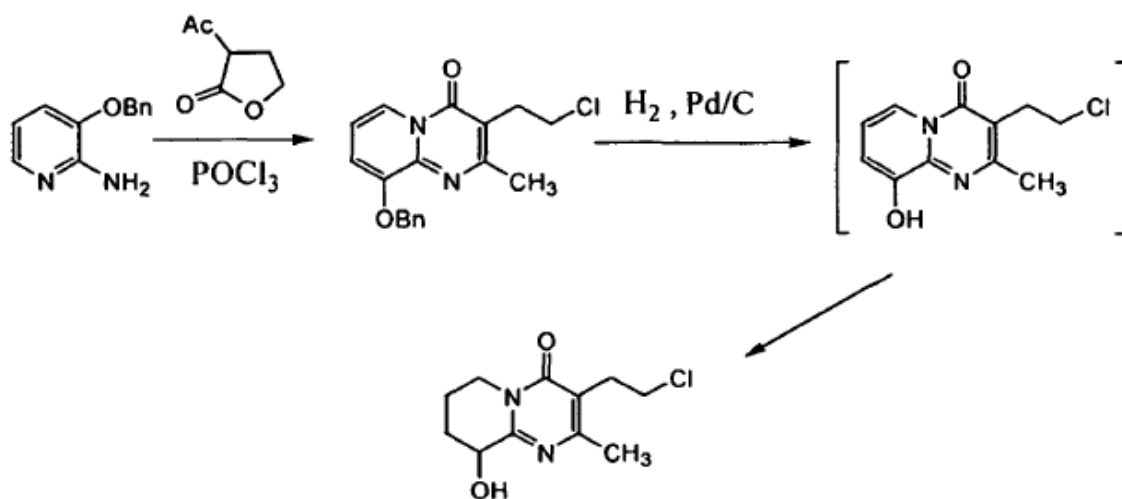


5 Por otra parte, los ésteres de fórmula (II) se pueden preparar mediante la acilación de paliperidona (I) por un agente de acilación (por ejemplo, haluro de acilo o anhídrido de acilo).

10 Como es evidente, los compuestos de fórmula general (1.1) son productos intermedios de valor en la fabricación de paliperidona (I), así como los ésteres de paliperidona de fórmula (II). Un ejemplo típico del producto intermedio de fórmula general (1.1) es el compuesto 3-(2-cloroetil)-6,7,8,9-tetrahydro-9-hidroxi-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona de fórmula (1a)



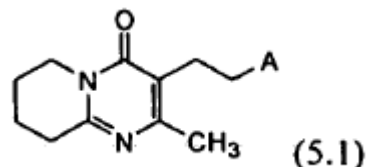
15 Un proceso conocido para la fabricación de los compuestos de fórmula general (1.1) se basa en preparar el correspondiente material de partida O-prottegido, seguido de una desprotección reductora. A continuación, se muestra un ejemplo de tal proceso para la fabricación de (1a) en el Esquema I (Bn es grupo bencilo)



Esquema I

El rendimiento de tal proceso es generalmente bajo, por ejemplo, del 50 %, y el compuesto (1a) no se obtiene fácilmente como un compuesto cristalino en las condiciones de reacción habituales, lo que también es desventajoso.

- 5 Como la paliperidona es estructuralmente muy similar al fármaco antipsicótico conocido risperidona, cuya síntesis es muy conocida y elaborada, sería conveniente usar risperidona o sus materiales de partida en la síntesis de la paliperidona y sus análogos de *O*-acilo. Por ejemplo, los materiales de partida de la risperidona de fórmula (5.1), que carece del grupo 9-OH de la fórmula (1) que se necesita en la paliperidona final, están disponibles en el mercado (A=Cl) y se pueden producir con buenos rendimientos.

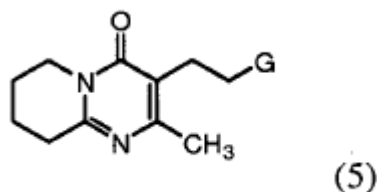


- 10 Sin embargo, no se ha divulgado en la técnica ningún proceso para la conversión del compuesto (5.1) (o sus productos intermedios posteriores a través de risperidona) en el compuesto (1.1) (y los correspondientes productos intermedios posteriores a través de paliperidona). Por lo tanto, un descubrimiento de tal proceso es deseable.

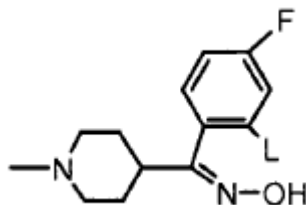
### 15 Resumen de la invención

- La presente invención se refiere al descubrimiento de una ruta de síntesis para proporcionar un grupo 9-hidroxi o -éster en risperidona o sus productos intermedios/material de partida, siendo, por lo tanto, útil en la fabricación de paliperidona, sus derivados, productos intermedios y/o materiales de partida. Un primer aspecto de la invención se refiere a un proceso que comprende:

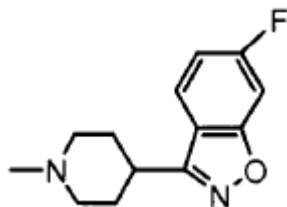
- a) acilar, en condiciones de Vilsmeier-Haack o de Friedel-Crafts, un compuesto de fórmula (5)



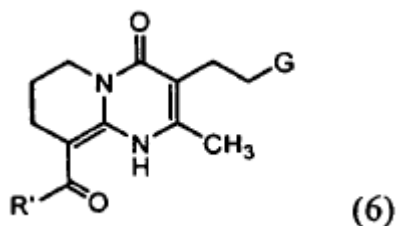
- 25 en la que G se selecciona del grupo que consiste en (i) un grupo saliente A seleccionado de entre halo, por ejemplo, cloro, bromo o yodo, o sulfoniloxi, por ejemplo, metanosulfoniloxi, trifluorometanosulfoniloxi, bencenosulfoniloxi, 4-metilbencenosulfoniloxi o 4-metoxibencenosulfoniloxi; (ii) un grupo de fórmula



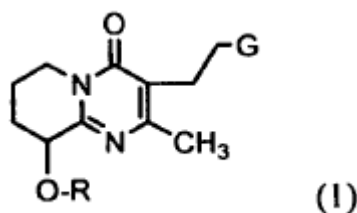
- en la que L representa un grupo saliente reactivo de cierre de anillo, por ejemplo, flúor; y (iii) un grupo de fórmula



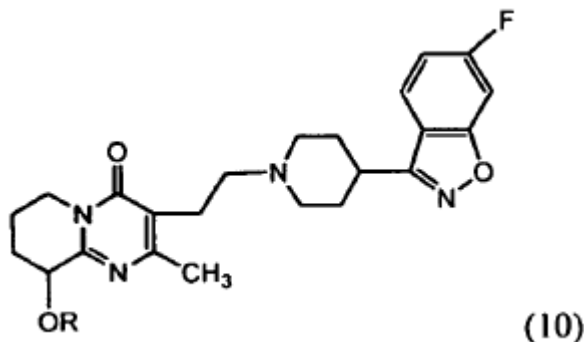
- 30 para formar un compuesto de fórmula (6)



en la que R' representa hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>19</sub> y G es como se ha definido anteriormente; y  
b) transformar dicho compuesto de fórmula (6) con un compuesto peroxo para formar un compuesto de fórmula (1)



5 en la que R es hidrógeno o un grupo acilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> y G es como se ha definido anteriormente. Cuando G representa (i) o (ii), el proceso puede comprender además convertir el compuesto de fórmula (1) en un compuesto de fórmula (10)



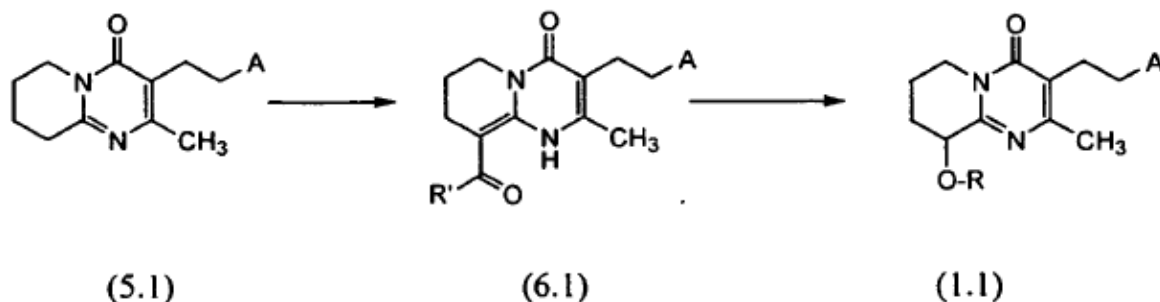
10 en la que R es hidrógeno o un grupo acilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, y preferentemente R es hidrógeno. Cuando G es (iii), entonces el compuesto resultante de fórmula (1) es un compuesto de fórmula (10).

Si R de la fórmula (1) o (10) es hidrógeno, el proceso puede estar seguido de una etapa que comprende la conversión del hidrógeno en grupo acilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> y, por el contrario, si R es grupo acilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, el proceso puede estar  
15 seguido de una etapa que comprende la conversión del grupo acilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> en hidrógeno.

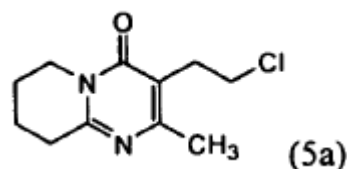
### Descripción detallada de la invención

20 La presente invención se refiere al descubrimiento de un proceso de dos etapas para la adición de un grupo 9-hidroxi/9-aciloxi a un sistema de anillos de piridopirimin-4-ona. Mediante el uso de la invención, se puede modificar más fácilmente la síntesis de la risperidona para producir paliperidona o sus ésteres. A continuación, se muestra una visión general de las posibles modificaciones, en la que la flecha de reacción doble representa las etapas de acilación y transformación de la presente invención:

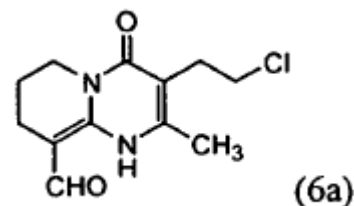




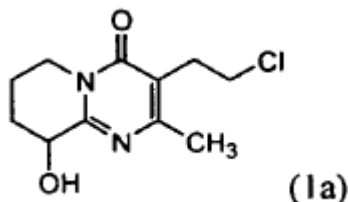
5 en la que R es hidrógeno o grupo acilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>; R' es hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>19</sub>; y A es un grupo saliente seleccionado de entre halo, por ejemplo, cloro, bromo o yodo; y sulfoniloxi, por ejemplo, grupo metanosulfoniloxi, trifluorometanosulfoniloxi, bencenosulfoniloxi, 4-metilbencenosulfoniloxi, 4-metoxibencenosulfoniloxi. En un aspecto específico del proceso anterior, el compuesto de fórmula general (5) es el compuesto de fórmula (5a),



el compuesto de fórmula general (6) es el compuesto de fórmula (6a)

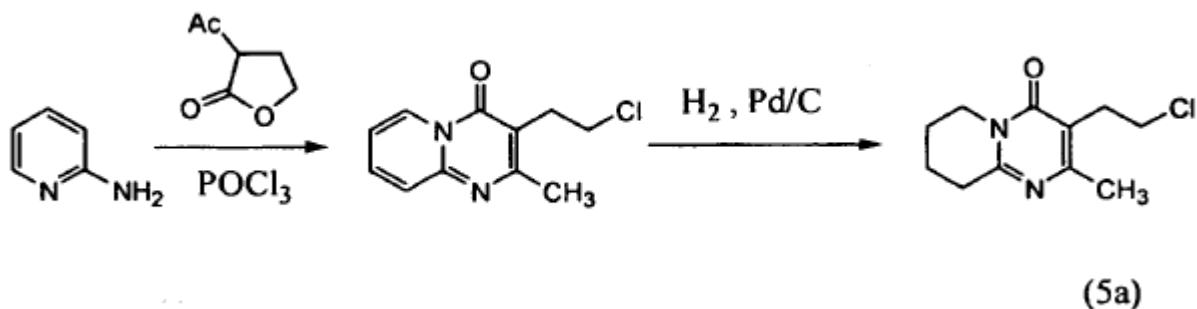


10 y el compuesto de fórmula general (1) es el compuesto de fórmula (1a)



El material de partida de fórmula (5a) se conoce en la técnica y está disponible en el mercado. En general, se puede obtener a partir de 2-amino-pirimidina mediante un proceso similar al mostrado anteriormente en el Esquema I como se ilustra a continuación en el Esquema II:

15



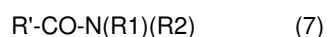
Esquema II

20 Este proceso proporciona una mayor conversión que el proceso del Esquema I: este último proporciona el compuesto (1a), en general, solo con un rendimiento del aproximadamente 50 %. Esto, aparentemente, se debe a que la presencia del grupo 9-OH provoca la formación de productos secundarios. Por otra parte, el compuesto (1a) no se puede preparar en una forma cristalina mediante el procedimiento divulgado conocido, contrariamente al

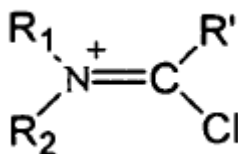
compuesto (5a). Por lo tanto, puede ser ventajoso elaborar el anillo de pirido-pirimidina de acuerdo con el proceso del Esquema II en lugar de hacerlo de acuerdo con el proceso del Esquema I, y usar el compuesto (5a) o, más en general, (5.1) en la elaboración del producto de paliperidona deseado. Los otros compuestos de fórmula general (5.1), es decir, los compuestos en los que A es distinto de Cl, se pueden producir de manera similar, o se pueden preparar a partir del compuesto de cloro correspondiente, reemplazando el cloro por el grupo de A alternativo, usando métodos generalmente conocidos en la técnica.

En la primera etapa del proceso de la invención, el compuesto de fórmula general (5.1) se convierte en el compuesto de fórmula general (6.1) mediante una acilación del carbono en la posición 9. La reacción de acilación tiene lugar adecuadamente en condiciones de Vilsmeier-Haack o en condiciones de acilación de Friedel-Crafts. Las primeras se prefieren para la fabricación de los compuestos de fórmula (6.1) en la que R' es hidrógeno; las últimas se prefieren para la fabricación de los compuestos de fórmula (6.1) en la que R' es grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>19</sub>.

Acilación en "condiciones de Vilsmeier-Haack" significa que el compuesto (5) reacciona con un reactivo de acilación de Vilsmeier-Haack. El reactivo de acilación de Vilsmeier-Haack está hecho de un compuesto de amida terciaria (7)



en la que R' es como se ha definido anteriormente, y un compuesto de haluro de ácido y/o de haluro donante. El compuesto de fórmula (7), normalmente, es una formamida (por ejemplo, R' es hidrógeno), tal como dialquilformamida o arilalquilformamida (convenientemente, *N,N*-dimetilformamida o *N*-fenil-*N*-metilformamida). Los compuestos donantes de haluro o de haluro de ácido son generalmente oxiclورو de fósforo o dicloruro de carbonilo, aunque se conocen otros diversos compuestos en la bibliografía, incluyendo Br<sub>2</sub>/trifenilfosfina, PCl<sub>5</sub>, cloruro de tionilo y (CF<sub>3</sub>-SO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O. En el documento WO/2007/026377, se incluye una revisión. La estructura del reactivo de acilación así obtenido (que es una sal de metileniminio comúnmente conocido como "el reactivo de Vilsmeier-Haack") corresponde en su mayoría a la fórmula



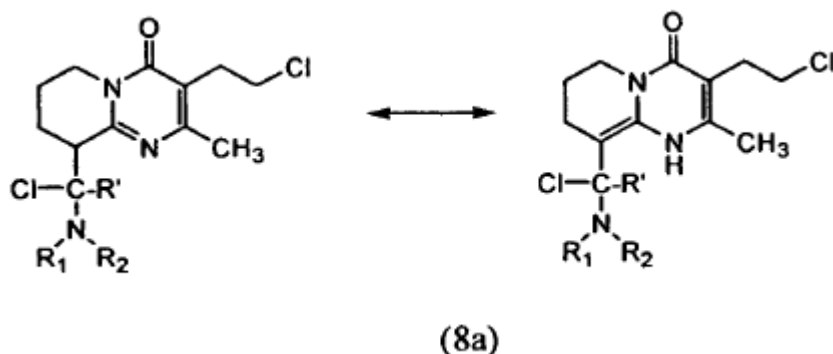
en la que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> corresponden a los sustituyentes de alquilo o arilo (la selección de los cuales no se especifica en particular, siendo en general un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> o un arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) en el nitrógeno del compuesto de amida de partida (7), y R' es hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>19</sub>, preferentemente hidrógeno). Para *N,N*-dimetilformamida, que es el compuesto típico de amida (7) para la reacción de Vilsmeier-Haack, el R' es hidrógeno, y R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son grupos metilo. La fórmula cubre la mayor parte de los reactivos de Vilsmeier-Haack, pero no todos, dependiendo del compuesto de haluro de ácido/haluro donante usado. Por ejemplo, cuando se usa el dicloruro de carbonilo (fosgeno), entonces el Cl de la fórmula se reemplaza por un grupo -OCOCl. Del mismo modo, si se usa bromo/trifenilfosfina, entonces el Cl se reemplaza por Br, etc.

La reacción de acilación en condiciones de reacción de Vilsmeier-Haack es particularmente adecuada para la fabricación de compuestos de la fórmula (6.1) en la que R' es hidrógeno. En particular, el compuesto de fórmula (5a) y el reactivo de Vilsmeier-Haack preparado a partir de *N,N*-dimetilformamida y oxiclورو de fósforo proporcionan exclusivamente el compuesto (6a). La reacción se ejecuta en condiciones suaves, con un alto rendimiento, proporcionando un producto con alta pureza.

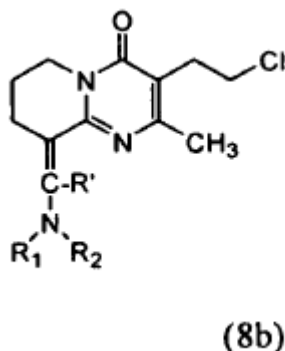
La reacción de Vilsmeier-Haack se usa normalmente con compuestos aromáticos activados tales como anilinas o fenoles. Horvath *et al.* (*J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, (1983) pág. 369) estudiaron esta reacción en el sistema de pirido-pirimidina, y encontraron que la reacción proporciona un producto sustituido en la posición 9; pero, en función de la naturaleza de otros sustituyentes en el sistema de pirido-pirimidina, el sustituyente fue un aldehído o un dimetilaminometileno, así como una mezcla de ambos productos. Por el contrario, los presentes inventores descubrieron que el material de partida de fórmula (5a) proporciona preferentemente el producto acilado de fórmula (6a) en las condiciones de la reacción de Vilsmeier-Haack, especialmente mediante el reactivo de Vilsmeier-Haack preparado a partir de *N,N*-dimetilformamida y oxiclورو de fósforo.

De acuerdo con el conocimiento general sobre el mecanismo de la reacción de Vilsmeier-Haack, el producto principal de la reacción de acilación del compuesto (5a) es probablemente el compuesto de fórmula (8a)





y un producto secundario (tras la eliminación de HCl del (8a)) es el producto de dialquilaminometileno (8b)



5 Ambos compuestos (8a) y (8b) se hidrolizan durante la elaboración de la mezcla de reacción hasta el producto final, el compuesto (6a). La hidrólisis posterior, que se lleva a cabo generalmente mediante la adición de agua y, preferentemente, en condiciones alcalinas, se considera parte de las condiciones de Vilsmeier-Haack para la acilación.

10 La reacción de acilación se realiza generalmente en un disolvente. El disolvente puede ser inerte, tal como un hidrocarburo alifático o aromático, o un hidrocarburo clorado. Como alternativa, el reactivo de amida también puede servir convenientemente como disolvente o codisolvente de la reacción. En tal caso, es posible, pero no necesario, preparar el reactivo de acilación de Vilsmeier-Haack antes de la adición del sustrato, es decir, mezclar el reactivo de amida y el reactivo de halógeno antes de añadir el compuesto (5.1) al sistema.

15 La temperatura de reacción no se limita en particular, siendo convenientemente de aproximadamente 0 °C a 100 °C (por ejemplo, ± 5 °C), ventajosamente con un aumento gradual de la temperatura. El tiempo de reacción es generalmente de 2 a 4 horas, pero puede ser más largo.

20 La mezcla de reacción se elabora convenientemente mediante una hidrólisis con agua, de forma adecuada junto con una neutralización de la mezcla de reacción acuosa con una base, ventajosamente con un carbonato alcalino tal como bicarbonato de sodio.

25 El producto de reacción de fórmula (6.1) se puede aislar de la mezcla de reacción neutralizada mediante medios convencionales tales como mediante filtración o mediante una extracción en un disolvente orgánico y el aislamiento del disolvente mediante evaporación del disolvente o precipitación en el disolvente, y la posterior purificación, si es necesario. Por ejemplo, el compuesto preferido de fórmula (6a) se puede aislar de esta manera en estado sólido y se puede hacer cristalizar además en un disolvente conveniente, por ejemplo, en acetato de etilo.

30 El proceso puede producir el compuesto (6.1) y, en particular, el compuesto (6a), en una pureza química superior al 95 % e incluso superior a 99 %, lo que es muy útil con respecto a la pureza del producto en la siguiente etapa del proceso de la presente invención.

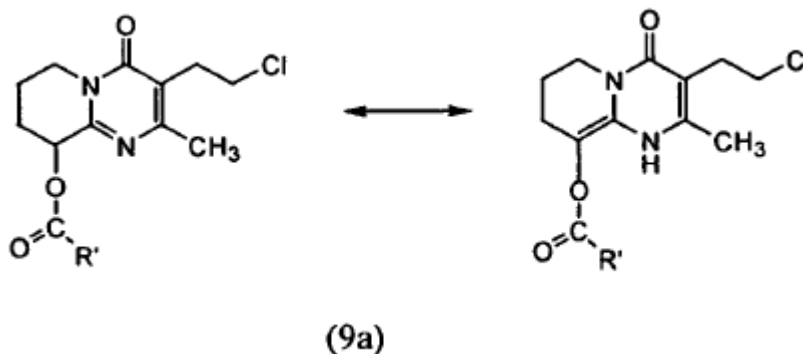
35 Como alternativa, la acilación se puede llevar a cabo en "condiciones de Friedel-Crafts" de acilación, lo que significa que el compuesto de fórmula (5.1) reacciona con un agente de acilación, que es haluro de acilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> o anhídrido de acilo, por lo general, cloruro de acilo, en presencia de un ácido de Lewis que genera el correspondiente catión de acilo. Normalmente, el ácido de Lewis es un haluro de metal ácido tal como tricloruro de aluminio. Los presentes inventores descubrieron que la reacción tiene lugar de forma selectiva en la posición 9 del compuesto (5.1), es decir, los demás hidrógenos del anillo de pirido-pirimidinona no son atacados.

40

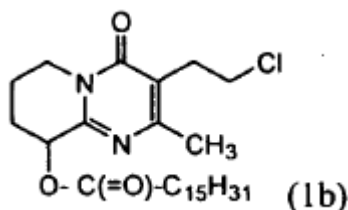
La reacción de acilación en condiciones de reacción de Friedel-Crafts es particularmente adecuada para la fabricación de compuestos de fórmula (6.1) en la que R' es grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>19</sub>.

La reacción se lleva a cabo en un disolvente tal como un hidrocarburo alifático o un hidrocarburo clorado, o el agente de acilación sirve como disolvente. En general, se requiere al menos un equivalente molar del ácido de Lewis, en particular, de tricloruro de aluminio. La temperatura de reacción es generalmente más alta que la ambiente, de 30 grados Celsius a la temperatura de reflujo. Una vez completada la reacción, se trata la mezcla de reacción con agua para descomponer el cloruro de aluminio, y se aísla el producto de fórmula (6.1), adecuadamente después de la neutralización, de la fase orgánica mediante evaporación del disolvente o precipitación en el disolvente.

En la segunda etapa, el compuesto de fórmula (6.1) se transforma en un compuesto de fórmula (1.1) mediante el uso de un compuesto peroxo. Un "compuesto peroxo" incluye peróxido de hidrógeno, preferentemente en combinación con un ácido (preferentemente, ácido orgánico y, más preferentemente, ácido fórmico), un perácido (por ejemplo, ácido peracético, pertrifluoroacético, *m*-cloroperbenzoico o perbenzoico, etc.) o un peróxido orgánico. El compuesto peroxo es capaz de reaccionar con el compuesto (6.1) mediante un mecanismo que es similar a una reacción de transposición de Baeyer-Villiger. En síntesis, el compuesto peroxo "divide" el enlace entre los átomos de carbono del grupo carbonilo y del anillo de pirimidina e "inserta" un enlace de oxígeno entre ambas partes de la molécula. Por consiguiente, el producto primario de la reacción del compuesto peroxo con el compuesto (6a) es un alcanato de fórmula (9a) [R' es hidrógeno o grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>19</sub>],



cuya fórmula representa un subgrupo de compuestos correspondientes a la fórmula (1) y la fórmula (1.1), en la que A = Cl y R es un grupo acilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, es decir, no es hidrógeno. El compuesto (9a) se puede aislar de la mezcla de reacción, y representa el producto deseado en la fórmula general (1.1). El compuesto deseado preferido de la fórmula (9a) contiene R' como un grupo alquilo lineal C<sub>15</sub>H<sub>31</sub> y está representado por la siguiente fórmula (1b):



Como alternativa, el compuesto de éster (9a) formado se puede hidrolizar (preferentemente, mediante una hidrólisis alcalina), dando el alcohol de fórmula (1a), bien *in situ* (en la mezcla de reacción) o en una etapa tecnológica separada posterior al aislamiento del compuesto (9a).

La reacción de (6a) con un compuesto peroxo en condiciones ácidas o alcalinas puede proporcionar el compuesto (1a) directamente, pues el compuesto (9a) no suele ser estable en estas condiciones e hidroliza el grupo acilo *in situ*. Si se desea otro compuesto distinto al compuesto (1a), también se puede preparar mediante esterificación del (1a) formado con un derivado reactivo (haluro de acilo o anhídrido de acilo) del correspondiente ácido C<sub>1</sub>-C<sub>19</sub>, mediante medios convencionales. Así pues, en la etapa de transformación, se incluyen bien la hidrólisis para formar R como hidrógeno o la esterificación para formar R como grupo acilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>.

El proceso de la segunda etapa normalmente tiene lugar en un disolvente, que puede ser un disolvente acuoso o no acuoso inerte al compuesto peroxo. De los compuestos peroxo enumerados anteriormente, por lo general, el agente útil es el peróxido de hidrógeno acuoso en combinación con ácido fórmico, o un perácido orgánico. La temperatura de reacción conveniente es de 40 grados Celsius a una temperatura de reflujo, siendo el tiempo de reacción de 1-3 horas.

Se puede seguir tratando la mezcla de reacción para eliminar el resto de los reactivos y neutralizarla, si es necesario, y aislar el producto deseado, preferentemente en estado sólido, mediante la eliminación del disolvente o mediante una precipitación en una solución. El rendimiento de la reacción es generalmente del aproximadamente

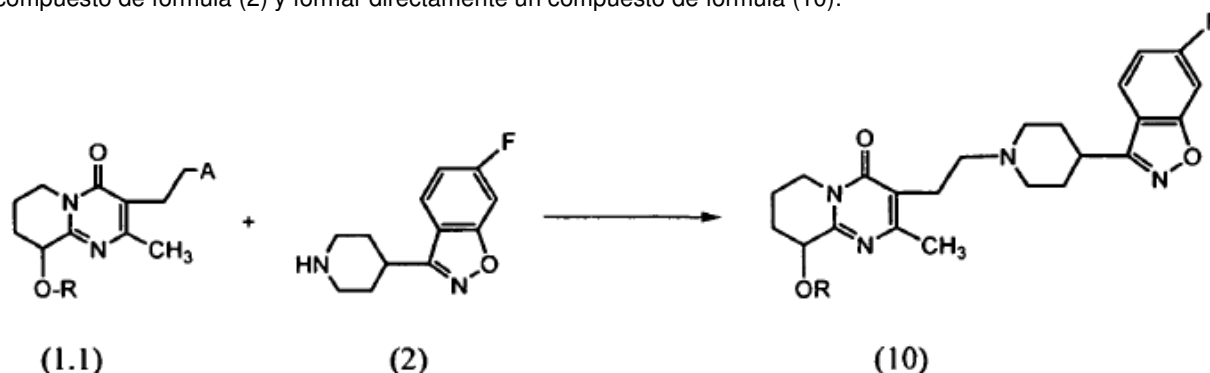
60-70 %, la pureza del producto en bruto es generalmente superior al 85 %.

A continuación, se puede recrystalizar opcionalmente el producto en bruto de fórmula (1a) en un disolvente conveniente, por ejemplo, en un disolvente de éter, pudiéndose obtener fácilmente un producto de una pureza superior al 95 %.

El hallazgo de que es posible usar las condiciones de reacción de la reacción de Baeyer-Villiger para la conversión del grupo 9-acilo en el grupo 9-hidroxi/aciloxi del anillo de piridopirimidinona es una sorpresa, ya que la reacción de Baeyer-Villiger se usa normalmente para compuestos aromáticos, preferentemente para los que son activados por un sustituyente adecuado en la posición *o* o *p*.

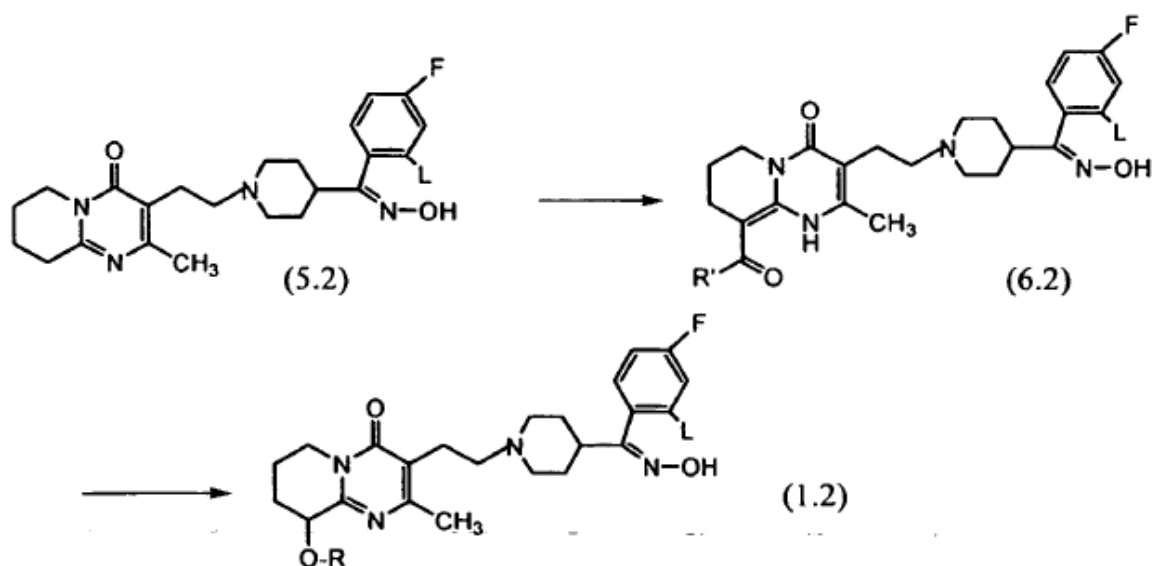
En resumen, el proceso anterior de la presente invención comienza a partir de materiales de partida baratos, no requiere el uso de grupos protectores, se ejecuta en condiciones de reacción suaves y se produce con excelentes rendimientos y pureza del producto. Por consiguiente, todo el proceso de fabricación de paliperidona y ésteres de la misma puede ser más económico.

El producto de fórmula general (1.1) puede entonces servir como material de partida para la síntesis de la paliperidona, así como derivados de la misma, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables y sus formas estereoquímicamente isoméricas. La conversión de los compuestos de la fórmula (1.1) en paliperidona o sus ésteres se conoce en general como se muestra anteriormente. El compuesto de fórmula (1.1) se puede alquilar con un compuesto de fórmula (2) y formar directamente un compuesto de fórmula (10):

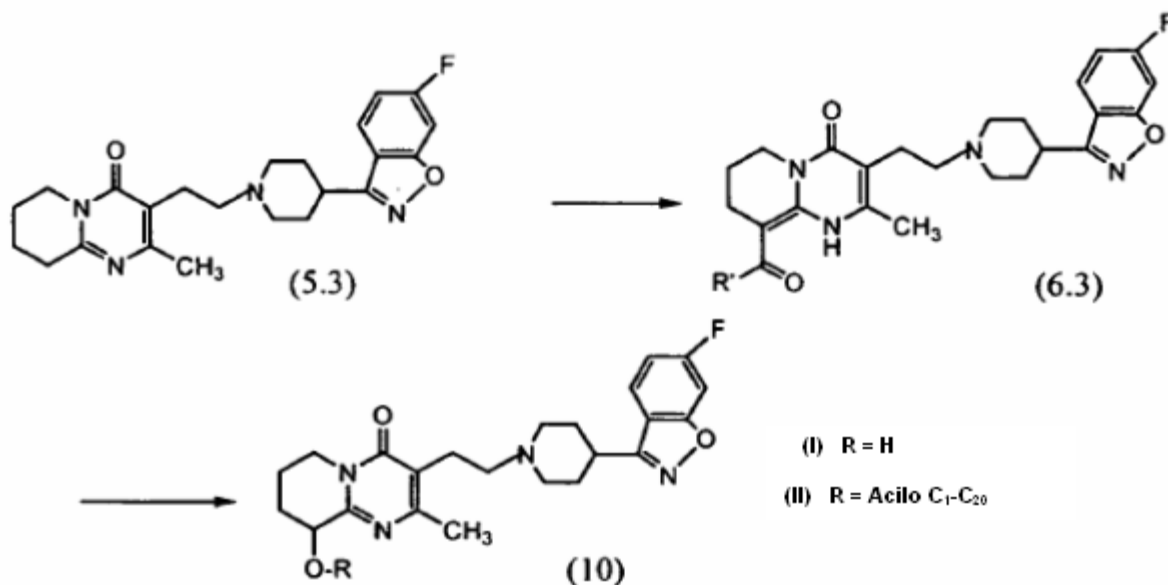


Cuando R de la fórmula (10) es hidrógeno, el compuesto es paliperidona. Asimismo, la conversión de (1.1) en (10) puede comprender la alquilación con un compuesto de fórmula (3) para formar un compuesto de fórmula (4) seguida por el cierre del anillo, como se ha descrito anteriormente. Las condiciones de las reacciones de conversión son muy conocidas en la técnica. Además, el compuesto (1.1) puede servir como material de partida para la síntesis del derivado de paliperidona 9-tetrahidropirano divulgado en la solicitud de patente provisional de EE.UU. N° de serie 60/952.376, presentada el 27 de julio de 2007. Del mismo modo, los compuestos de fórmula (1.1) se pueden usar para la fabricación de ésteres de paliperidona, por ejemplo, se puede fabricar ventajosamente palmitato de paliperidona a partir del compuesto (1b). La posibilidad de obtener el compuesto de partida con una alta pureza permite la fabricación de tales compuestos de paliperidona con mayores rendimientos y con menos carga en la purificación para lograr una calidad farmacéuticamente aceptable.

Aunque el uso de un compuesto de fórmula (5.1) como material de partida y compuesto resultante de fórmula (1.1) se contempla como el uso más probable de la presente invención, ésta no se limita al mismo. El grupo G de la fórmula (5) puede no ser un grupo saliente, sin embargo, la secuencia de etapas de reacción anterior se puede usar, por analogía, para una conversión de los compuestos de la fórmula (5) en un compuesto de fórmula (1). Por ejemplo, cuando G representa una oxima, el compuesto de fórmula (5) se puede expresar como la fórmula (5.2) (L es ventajosamente el grupo de flúor). En las condiciones descritas anteriormente, el compuesto (5.2) se puede acilar en condiciones de Vilsmeier-Haack o Friedel-Crafts para formar un compuesto de fórmula (6.2) que, a su vez, se transforme en un compuesto de fórmula (1.2), un compuesto intermedio de paliperidona muy conocido.



Del mismo modo, cuando G de la fórmula (5) representa un grupo 4-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinilo, el compuesto se puede expresar como la fórmula (5.3), que también se conoce como la risperidona. No obstante, las dos etapas de acilación y transformación descritas anteriormente se pueden aplicar, por analogía, en condiciones de reacción similares, para convertir la risperidona (5.3) en un compuesto de paliperidona (10) como se muestra a continuación.



Como se ha mencionado anteriormente, la conversión entre el hidrógeno o el grupo acilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> de R en todos los compuestos de fórmula (1), por ejemplo, (1.1), (1.2) y (10), es posible como parte de la etapa de transformación y/o como una etapa separada. La conversión de un grupo en otro se puede llevar a cabo mediante métodos y técnicas conocidos en la materia, y puede proporcionar una mayor flexibilidad en la síntesis.

La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos.

## 15 Ejemplos

### Ejemplo 1: Compuesto (6a)

20 A 390 ml de *N,N*-dimetilformamida, se añadieron 50 ml de POCl<sub>3</sub> gota a gota en 25 minutos, manteniéndose la temperatura interna a una temperatura de entre -2 y 0 °C. Se agitó la mezcla a una temperatura de entre -1 y 0 °C durante 80 min. A continuación, se añadió una solución de 111,8 g de Compuesto (5a) en 150 ml de *N,N*-dimetilformamida gota a gota a una temperatura de entre -1 y +1 °C en 35 min. Luego se agitó la mezcla de reacción a una temperatura de 0 °C durante 30 min y se aumentó gradualmente la temperatura hasta 25 °C en 40 min. Se

calentó la mezcla de reacción hasta 80 °C. Se controló el progreso de la reacción mediante HPLC.

Transcurridos 90 min, se enfrió la mezcla de reacción hasta 20 °C y se vertió sobre 800 g de hielo picado. Se agitó la mezcla y se neutralizó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (70 g) a un pH de 7-7,5. Durante la neutralización, se formó un precipitado.

5 Se agitó la mezcla heterogénea con 500 ml de diclorometano. Se separaron las capas y se lavó la capa acuosa con 5 x 200 ml de acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con 7 x 200 ml de agua, se secaron mediante sulfato de sodio anhidro y se filtraron con carbón vegetal sobre Celite.

10 Se evaporó el disolvente (50 °C), produciendo 115,5 g (91,8 %) de un sólido. Pureza de HPLC: 97,52 % (IN)

#### Purificación

15 Se disolvieron 115,5 g de compuesto en bruto (6a) de la etapa precedido en 300 ml de diclorometano. Se filtró la solución sobre 50 g de capa de gel de sílice (10 cm). Se lavó el gel de sílice con 200 ml de diclorometano. Se mezcló el filtrado combinado con 150 ml de acetato de etilo a 50 °C. Se evaporó el diclorometano y se enfrió la solución de acetato de etilo hasta una temperatura de 5 °C. Se observó la formación de cristales finos. Se agitó la mezcla heterogénea durante 1 h a 5 °C y se filtró el sólido mediante succión. Se lavó la torta de filtración con 2 x 50 ml de acetato de etilo frío (0 °C) y se secó a temperatura ambiente.

20 Rendimiento: 87 g (75 %) de material cristalino fino de color blanquecino. HPLC: 99,86 % (IN)

#### Ejemplo 2: Compuesto (1a)

25 Se agitaron 4,0 g de aldehído (6a) con 80 ml de diclorometano. La mezcla se aclaró de inmediato. Se añadieron 4,0 ml de peróxido de hidrógeno acuoso al 30 % y 2,4 ml de ácido fórmico a la solución. Se calentó la mezcla a reflujo. Tras 60 minutos, se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se neutralizó con NaHO<sub>3</sub> sólido a pH 7-8. Se separaron las capas, se lavó la capa orgánica con 3 x 15 ml de salmuera y con 2 x 15 ml de agua, se secó mediante sulfato de sodio anhidro y se filtró con carbón vegetal activado a través de Celite. Se evaporó el disolvente (50 °C, 56 a 1 kPa [560 a 10 mbar]).

30 **Rendimiento:** 3,3 g (86,6 %) de sólido ligeramente amarillo. Pureza del producto: 84 % (HPLC, IN)

#### Purificación

35 Se agitaron 3,3 g de (1a) en bruto con 20 ml de éter dietílico a reflujo. Se enfrió la mezcla y se agitó durante 1 h a 0-4 °C. Se filtró el precipitado mediante succión y se lavó el material sólido con 2 x 5 ml de éter dietílico frío (0 °C). **Rendimiento:** 1,5 g (56 % calculado sobre el (1a) en bruto) de material sólido de color blanquecino. Pureza del producto: 96 % (HPLC, IN).

#### Ejemplo 3: Compuesto (1a)

40 Se agitaron **50 g** del aldehído (6a) con **100 ml** de diclorometano a 30 °C. Se disolvió el material sólido completamente. A continuación, se añadió ácido *m*-cloroperbenzoico sólido (42,34 g) en partes durante 240 minutos. La temperatura interna de la mezcla de reacción se mantuvo a 30 °C. Se analizó la mezcla de reacción mediante HPLC.

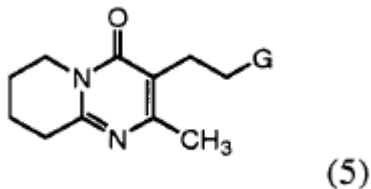
45 Se agitó la mezcla de reacción con **100 ml** de agua y se neutralizó con **46 g** de NaHCO<sub>3</sub> sólido (pH 7-8) durante 90 min. Se enfrió la mezcla de reacción (hasta 11 °C) y se dejó reposar para la separación de las capas. Se separaron las capas y se lavó la capa orgánica con **5 x 100 ml** de agua, se secó mediante sulfato de sodio sólido y se filtró con carbón vegetal activado a través de Celite. Se evaporó el disolvente y se añadieron **25 ml** de *terc*-butiléter metílico al residuo. Se almacenó la mezcla a 5 °C durante 17 h. Se filtró el material sólido mediante succión y se lavó con **2 x 15 ml** de *terc*-butiléter metílico frío.

55 **Rendimiento:** 18,5 g (38,8 %) de sólido ligeramente amarillo. Pureza: 89 % (HPLC, IN).

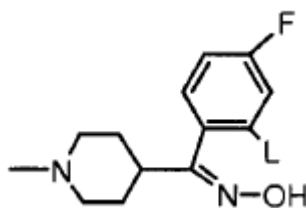
REIVINDICACIONES

1. Un proceso que comprende:

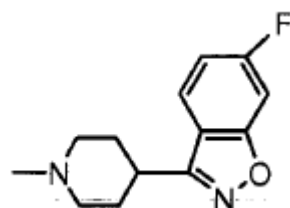
- 5 a) acilar, en condiciones de Vilsmeier-Haack o de Friedel-Crafts, un compuesto de fórmula (5)



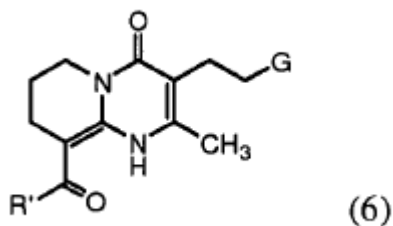
en la que G se selecciona del grupo que consiste en (i) un grupo saliente A seleccionado de entre halo, por ejemplo, cloro, bromo o yodo; y sulfoniloxi, por ejemplo, metanosulfoniloxi, trifluorometanosulfoniloxi, bencenosulfoniloxi, 4-metilbencenosulfoniloxi o 4-metoxibencenosulfoniloxi; (ii) un grupo de fórmula



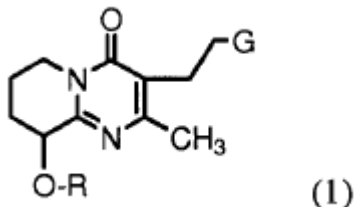
- 10 en la que L representa un grupo saliente reactivo de cierre de anillo, por ejemplo, flúor; y (iii) un grupo de fórmula



para formar un compuesto de fórmula (6)



- 15 en la que R' representa hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>19</sub> y G es como se ha definido anteriormente; y  
b) transformar dicho compuesto de fórmula (6) con un compuesto perojo para formar un compuesto de fórmula (1)

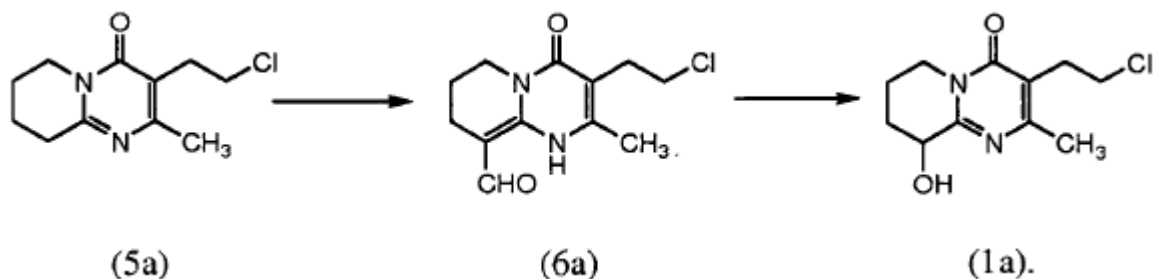


- 20 en la que R es hidrógeno o grupo acilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> y G es como se ha definido anteriormente, y preferentemente G representa dicho grupo saliente A, preferentemente cloro.

2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicha acilación se lleva a cabo en condiciones de Vilsmeier-Haack, y R' y R son hidrógeno.

- 25 3. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que dichas condiciones de Vilsmeier-Haack incluyen combinar una N,N-dimetilformamida con un oxiclورو fosforoso para formar un reactivo de Vilsmeier-Haack.

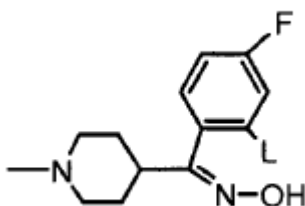
4. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que dicho compuesto de fórmula (5) es un compuesto de fórmula (5a), dicho compuesto de fórmula (6) es un compuesto de fórmula (6a) y dicho compuesto de fórmula (1) es un compuesto de fórmula (1a):



5 5. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que dicho compuesto peroxo es peróxido de hidrógeno, opcionalmente además en combinación con ácido fórmico.

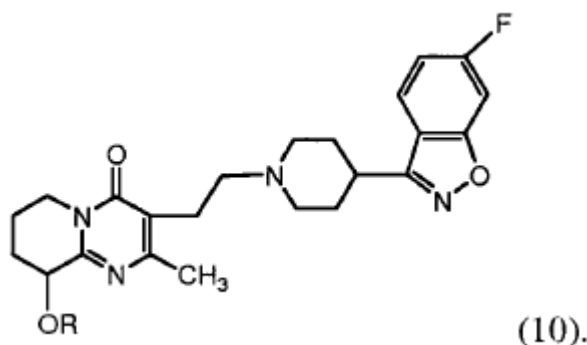
6. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, que comprende además convertir dicho compuesto de fórmula (1), en la que G se selecciona del grupo que consiste en (i) un grupo saliente A seleccionado de entre halo, por ejemplo, cloro, bromo o yodo; y sulfoniloxi, por ejemplo, metanosulfoniloxi, trifluorometanosulfoniloxi, bencenosulfoniloxi, 4-metilbencenosulfoniloxi o 4-metoxibencenosulfoniloxi; y (ii) un grupo de fórmula

10



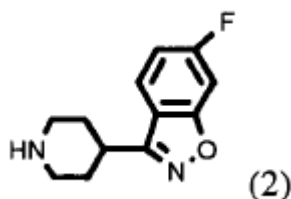
en la que L representa un grupo saliente reactivo de cierre de anillo, por ejemplo, flúor; en un compuesto de fórmula (10)

15

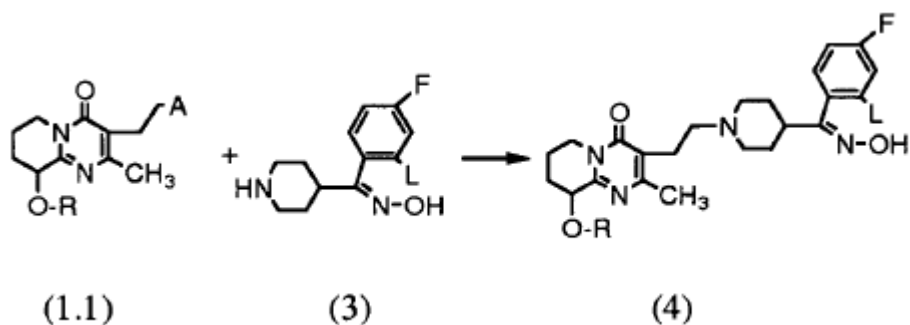


7. El proceso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que dicha conversión comprende bien hacer reaccionar dicho compuesto de fórmula (1), en la que G es el grupo saliente A, con un compuesto de fórmula (2)

20



para formar dicho compuesto de fórmula (10), o hacer reaccionar dicho compuesto de fórmula (1) con un compuesto de fórmula (3) para formar un compuesto de fórmula (4)



en la que A tiene el mismo significado que se ha definido en la reivindicación 1 y L representa el grupo saliente reactivo de cierre de anillo, por ejemplo, flúor; y

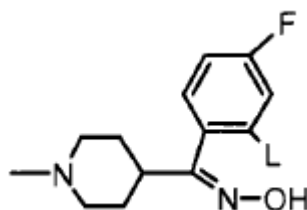
5 someter dicho compuesto de fórmula (4) a un cierre de anillo para formar dicho compuesto de fórmula (10).

8. El proceso de acuerdo con la reivindicación 6 o 7, en el que R y R' de las fórmulas (5), (6) y (1) representan un hidrógeno, y dicha conversión forma un compuesto de fórmula (10) en la que R es hidrógeno, y que comprende además opcionalmente la acilación de dicho compuesto de fórmula (10) para obtenerse un compuesto de fórmula (10) en la que R es un grupo acilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>.

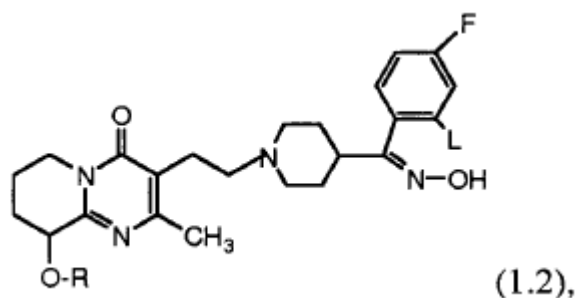
10

9. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R' es un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>19</sub>, preferentemente un grupo alquilo C<sub>15</sub>, y dicha etapa de acilación se lleva a cabo en condiciones de Friedel-Crafts.

15 10. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que G representa un grupo de fórmula

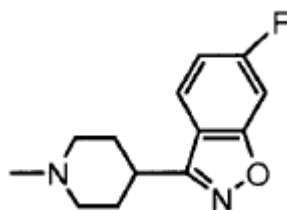


y dicho compuesto de fórmula (1) es compuesto de fórmula (1.2)



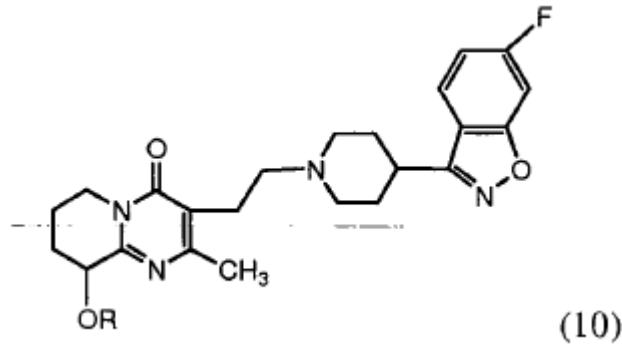
en la que L representa un grupo saliente reactivo de cierre de anillo, preferentemente flúor, o G representa un grupo de fórmula

20



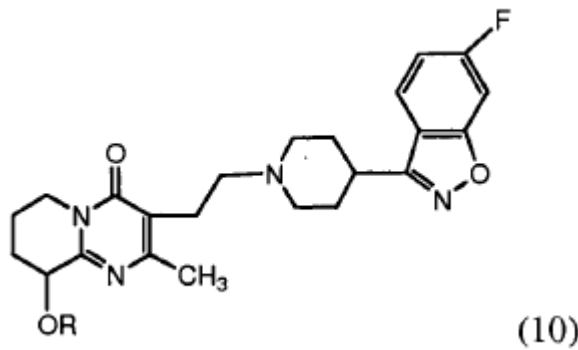
y dicho compuesto de fórmula (1) es un compuesto de fórmula (10)





en la que R es hidrógeno o un grupo acilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, y preferentemente R es hidrógeno.

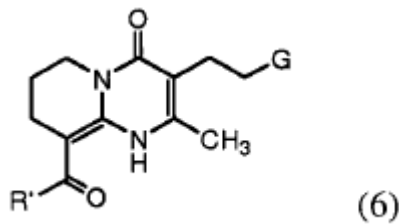
- 5 11. El proceso de acuerdo con la reivindicación 10 que comprende además someter dicho compuesto de fórmula (1.2) a un cierre de anillo para formar un compuesto de fórmula (10)



en la que R es hidrógeno o un grupo acilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, y preferentemente R es hidrógeno.

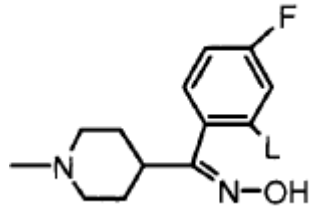
- 10 12. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, que comprende además, cuando R de la fórmula (1) representa hidrógeno, convertir R en un grupo acilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>; y cuando R de la fórmula (1) representa un grupo acilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, convertir R en hidrógeno.

13. Un compuesto de fórmula (6):

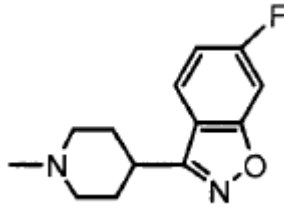


- 15 en la que R' representa hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>19</sub>, preferentemente hidrógeno, y G se selecciona del grupo que consiste en:

- 20 (i) un grupo saliente A seleccionado de entre halo, por ejemplo, cloro, bromo o yodo; y sulfoniloxi, por ejemplo, metanosulfoniloxi, trifluorometanosulfoniloxi, bencenosulfoniloxi, 4-metilbencenosulfoniloxi o 4-metoxibencenosulfoniloxi; preferentemente cloro;
- (ii) un grupo de fórmula



en la que L representa un grupo saliente reactivo de cierre de anillo, preferentemente flúor; y  
(iii) un grupo de fórmula



5

14. Uso del compuesto según lo reivindicado en la reivindicación 13 para preparar paliperidona.