

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 546 268**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.09.2005** **E 05784716 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.06.2015** **EP 1791839**

54 Título: **Preparación de 9-hidroxi-3-(2-hidroxietil)-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona y sus cristales**

30 Prioridad:

09.09.2004 EP 04104362

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.09.2015

73 Titular/es:

JANSSEN PHARMACEUTICA NV (100.0%)
TURNHOUTSEWEG 30
2340 BEERSE, BE

72 Inventor/es:

VREYSEN, EDUARD JOZEF CONSTANTIA;
VAN DUN, JOANNES PETRUS y
AELTERMAN, WIM ALBERT ALEX

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 546 268 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

Preparación de 9-hidroxi-3-(2-hidroxietil)-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona y sus cristales

5 Antecedentes de la invención

La presente invención se refiere a un proceso para la preparación de 9-hidroxi-3-(2-hidroxietil)-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona cristalina sustancialmente libre de 2-acetilbutirolactona. Este producto es un intermedio para la preparación de 9-hidroxi-risperidona o paliperidona y del éster palmitato de 9-hidroxi-risperidona o éster de palmitato de paliperidona.

La síntesis descrita anteriormente de los últimos compuestos implicó la preparación de 3-(2-cloroetil)-9-hidroxi-2-metil-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona. En el documento EP-0.368.388 (US-5.158.952) este material de partida se preparó in situ haciendo reaccionar 3-fenilmetoxi-piridin-2-amina con 1,7 equivalentes de 2-acetilbutirolactona (3-acetil-4,5-dihidro-2(3H)-furanona) en tolueno en presencia de cloruro de fosforilo, añadiendo otros 1,7 equivalentes de 2-acetilbutirolactona después de cinco horas de agitación a 90 °C, seguido por hidrogenólisis del grupo bencilo y reducción concomitante del anillo de piridina a un anillo de tetrahidropiridina. El 3-(2-cloroetil)-9-hidroxi-2-metil-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona se aisló como un aceite, lo que permitió la conversión posterior a paliperidona y éster de palmitato de paliperidona en el laboratorio.

El documento WO9623784 también se refiere a la preparación del producto intermedio mencionado anteriormente.

Durante el desarrollo químico se alteró este proceso. La 2-amino-3-hidroxipiridina se hizo reaccionar con 2-acetilbutirolactona en presencia de ácido p-toluenosulfónico en xileno para dar 9-hidroxi-3-(2-hidroxietil)-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona; este producto demostró ser poco soluble en xileno, dando lugar a la formación de depósitos en la pared del recipiente de reacción y la decoloración de la mezcla de reacción a negro.

El producto intermedio se convirtió posteriormente en el derivado 2-cloroetilo por reacción con cloruro de tionilo en dimetilformamida. Esta reacción se caracterizó por el fortísimo olor, probablemente causado por la reacción de 2-acetilbutirolactona residual restante de la etapa anterior y el rendimiento no reproducible y la calidad. Con el fin de resolver los problemas descritos en el párrafo anterior, se probaron varios sistemas de disolventes y ácidos en los que llevar a cabo la reacción de la 2-amino-3-hidroxipiridina con 2-acetilbutirolactona.

Los sistemas de disolventes ensayados fueron:

- a) tolueno
- b) 2-acetilbutirolactona como disolvente y reactivo (sin co-disolvente)
- c) éter monometílico de propilenglicol (PGMME)
- d) 4-metil-2-pentanol
- e) xileno combinado con 4-metil-2-pentanol
- f) dimetilacetamida
- g) clorobenceno
- h) ácido acético
- i) glima
- j) diglima

Los ácidos probados fueron ácido p-toluenosulfónico y ácido acético.

Los resultados de las pruebas se pueden resumir como sigue:

50 1) Sistemas de disolventes

- a) El tolueno presentaba los mismos problemas que el xileno, concretamente, que el producto de reacción era muy poco soluble en el mismo y se depositaba sobre las paredes del recipiente de reacción.
- b) La conversión en ausencia de un co-disolvente varió entre 53 y 77 %. El proceso se caracterizó por la formación de espuma excesiva.
- c) La conversión en PGMME varió entre 36 y 67 %.
- d) La conversión en 4-metil-2-pentanol varió entre 59 y 66 %.
- e) La conversión en una mezcla de xileno y 4-metil-2-pentanol era aproximadamente 62 %.
- f) En dimetilacetamida, la conversión fue sólo el 38 %.
- g) La conversión en clorobenceno varió desde 55 hasta 81 %, siendo la conversión más alta cuando se utilizaban cantidades equimolares de los dos reactivos y siendo menor cuando se utilizaba un exceso de 2-acetilbutirolactona. Curiosamente, la mezcla de reacción se mantuvo homogénea cuando el disolvente era clorobenceno.
- h) En ácido acético la conversión fue sólo el 22 %.
- i) No se produjo ninguna conversión en glima.

j) Diglima presentaba los mismos problemas que xileno, concretamente, que el producto de reacción era muy poco soluble en el mismo y se depositaba sobre las paredes del recipiente de reacción

2) Sistemas ácidos: la conversión era 10 % más baja para el sistema de ácido acético en comparación con el sistema de ácido p-toluenosulfónico.

Además, la optimización de las condiciones de reacción nos enseñó que podían obtenerse resultados óptimos mediante la reacción de 1 mol equivalente de 2-amino-3-hidroxipiridina con un ligero exceso (por ejemplo, 1,05 mol equivalente) de 2-acetilbutirolactona en aproximadamente 1,75 l/mol equivalente de clorobenceno en presencia de aproximadamente 0,03 mol equivalente de monohidrato de ácido p-tolueno-sulfónico durante 19 horas a 125-135 °C con eliminación de agua usando un separador de agua inverso.

A continuación se evaluaron tres procesos de procesamiento diferentes:

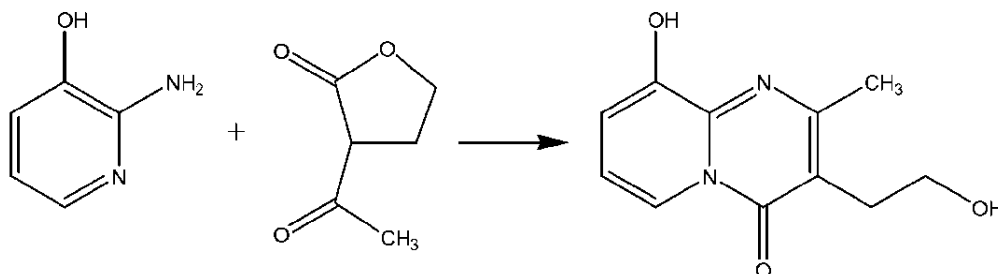
- k) Enfriar la mezcla de reacción hasta aproximadamente 80 °C, añadiendo 0,25 l/mol equivalente de 2-propanol, recalentar a reflujo, dejar la refrigeración espontánea, recoger los cristales resultantes,
- l) Enfriar la mezcla de reacción y recoger los cristales resultantes y
- m) Enfriar la mezcla de reacción hasta aproximadamente 80 °C, añadir 0,25 l/mol equivalente de PGMME, recalentar a reflujo, permitir la refrigeración espontánea, recoger los cristales resultantes.

En el proceso l), se demostró que el producto contenía más 2-acetilbutirolactona y 2-amino-3-hidroxipiridina residual que el producto obtenido en los procesos k) y m).

Por último, el proceso k) se optimizó adicionalmente mediante la adición de una mezcla de carbón activado y filtrando el agente (Dicalite speed plus).

Por lo tanto, la presente invención proporciona un proceso para preparar 9-hidroxi-3-(2-hidroxietil)-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona cristalina sustancialmente libre de 2-acetilbutirolactona que comprende las etapas de

- a) hacer reaccionar 2-amino-3-hidroxipiridina con un ligero exceso de 2-acetilbutirolactona



en clorobenceno en presencia de una cantidad catalítica de un ácido a temperatura de reflujo mientras que se elimina azeotrópicamente el agua formada durante la reacción;

b) procesar la mezcla de reacción;

c) permitir que la 9-hidroxi-3-(2-hidroxietil)-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona cristalice mientras se enfría;

d) recoger y lavar los cristales con clorobenceno y secar en vacío, obteniéndose 9-hidroxi-3-(2-hidroxietil)-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona; que contiene menos de 0,3 % de 2-acetilbutirolactona residual.

Preferiblemente, el ácido es ácido p-toluenosulfónico.

Además, la etapa de procesamiento comprende añadir un alcohol y calentar a reflujo. En particular, la etapa de procesamiento comprende

b-1) añadir un alcohol y carbón activado y un agente de filtro, y calentar a reflujo;

b-2) filtrar a una temperatura de 90 a 95 °C y lavar la torta del filtro con clorobenceno.

Preferiblemente, el alcohol añadido es 2-propanol o propilenglicol monometil éter.

La invención del proceso también proporciona 9-hidroxi-3-(2-hidroxietil)-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona cristalina sustancialmente libre de 2-acetilbutirolactona, en particular 9-hidroxi-3-(2-hidroxietil)-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona cristalina con una pureza >97 % y que contiene menos de 0,3 % de 2-acetilbutirolactona residual.

Parte experimental

Ejemplo 1

- 5 En un recipiente de reacción equipado con un embudo de goteo y un separador de agua inverso, se añadió 2-amino-3-hidroxipiridina (110,12 g; 1 mol) a clorobenceno (1500 ml) a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota a esta mezcla 2-acetilbutirolactona (134,53 g, 1,05 mol) desde el embudo de goteo mientras se agitaba. El embudo de goteo se enjuagó con clorobenceno (250 ml) y la solución resultante se añadió gota a gota a la mezcla obtenida previamente. A continuación, se añadió monohidrato de ácido toluenosulfónico (5,7 g; 0,03 mol) y la mezcla
- 10 resultante se calentó a temperatura de reflujo (reflujo a partir de 125 °C). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 19 horas, mientras que el agua liberada durante el curso de la reacción se recogía en el separador de agua inverso. La mezcla se dejó enfriar a aproximadamente 80 °C y a continuación se añadieron 2-propanol (250 ml), carbón activado (Norit A™ supra, 25 g) y el agente de filtro (Dicalite speed plus; 2,5 g). La mezcla se calentó a reflujo (100 °C) durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró a una temperatura de 90 a 95 °C y la torta del filtro se lavó con clorobenceno (100 ml; 80 °C). El filtrado combinado se dejó enfriar a temperatura ambiente. La
- 15 cristalización del producto de reacción comenzó a aproximadamente 40-45 °C y se dejó durante 18 horas a temperatura ambiente. Los cristales se recogieron y se lavaron con clorobenceno (100 ml) y se secaron a vacío a 50-60 °C durante 24 horas, dando 164,2 g (73,6 %) de 9-hidroxi-3-(2-hidroxietil)-2-metil-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona; pf 150 °C; pureza >97 % (CL % p/p); 2-amino-3-hidropiridina residual: 0,85 %; suma de otras impurezas <0,52 %; la 2-acetilbutirolactona residual fue 0 % (CG % p/p).
- 20

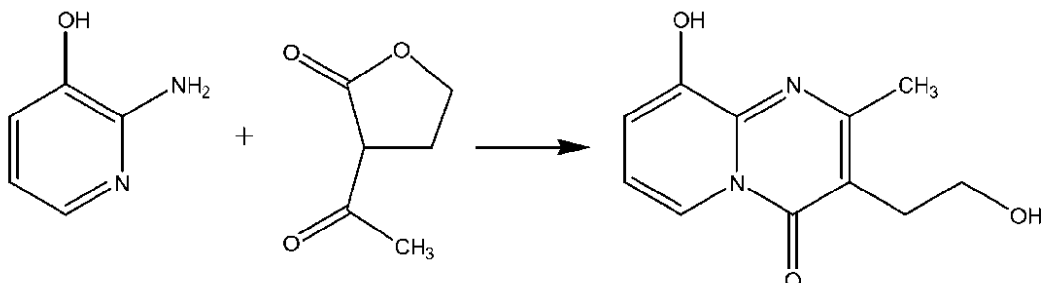
Ejemplo 2

- 25 El proceso del Ejemplo 1 se transfirió a la planta de producción química en la que se repitió a escala completa (35 lotes) utilizando el equipo adecuado. El rendimiento promedio de 9-hidroxi-3-(2-hidroxietil)-2-metil-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona fue 67,0 %; la pureza del producto de reacción deseado superó 97 % y la 2-acetilbutirolactona residual fue de 0,14 % (media de 35 lotes).

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar 9-hidroxi-3-(2-hidroxietil)-2-metil-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona sustancialmente libre de 2-acetilbutirolactona comprende las etapas de

a) hacer reaccionar 2-amino-3-hidroxipiridina con un ligero exceso de 2-acetilbutirolactona



b) procesar la mezcla de reacción;

c) permitir que la 9-hidroxi-3-(2-hidroxietil)-2-metil-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona cristalice mientras se enfría;

d) recoger y lavar los cristales con clorobenceno y secar en vacío, obteniéndose 9-hidroxi-3-(2-hidroxietil)-2-metil-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona; que contiene menos de 0,3 % de 2-acetilbutirolactona residual.

2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el ácido es ácido *p*-toluenosulfónico.

3. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la etapa de procesamiento comprende añadir un alcohol y calentar a reflujo.

4. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la etapa de procesamiento comprende

b-1) añadir un alcohol y carbón activado y un agente de filtro, y calentar a reflujo;

b-2) filtrar a una temperatura de 90 a 95 °C y lavar la torta del filtro con clorobenceno.

5. El proceso de la reivindicación 3 o 4, en el que el alcohol añadido es 2-propanol o éter monometílico de propilenglicol.