

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 625 323**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.05.2009 PCT/EP2009/056578**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.12.2009 WO09144288**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.05.2009 E 09753943 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.02.2017 EP 2303877**

54 Título: **Proceso para preparar paliperidona e intermedios de la misma**

30 Prioridad:

29.05.2008 EP 08157224
04.06.2008 US 58692 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.07.2017

73 Titular/es:

INKE, S.A. (100.0%)
C. Argent 1 Pol. Ind. Can Pelegri
08755 Castellbisbal (Barcelona), ES

72 Inventor/es:

HUGUET CLOTET, JUAN y
CALCERRADA MUÑOZ, NOELIA

74 Agente/Representante:

SALVA FERRER, Joan

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 625 323 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

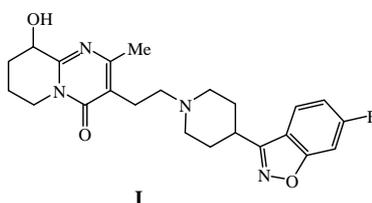
Proceso para preparar paliperidona e intermedios de la misma

5 CAMPO DE LA INVENCION

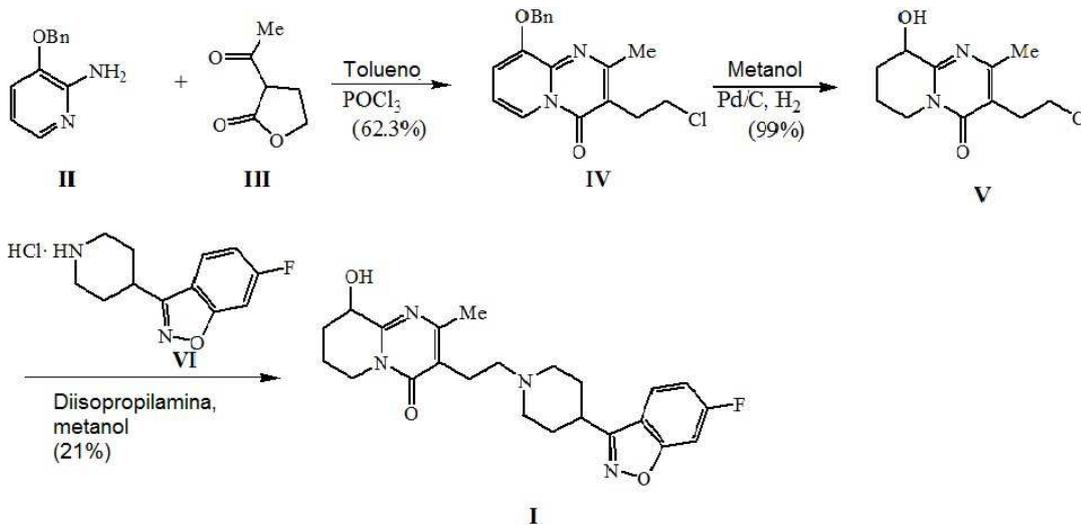
La invención se refiere a la síntesis de Paliperidona, un fármaco útil para tratar la esquizofrenia, y a procedimientos para preparar intermedios de la misma con rendimiento y economía atómica mejoradas.

10 ANTECEDENTES

15 La Paliperidona, **I**, es un fármaco activo de administración oral, útil para el tratamiento de la esquizofrenia. Su nombre químico es (\pm) -3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidinil]etil]-6,7,8,9-tetrahydro-9-hidroxi-2-metil-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona y su estructura química se representa a continuación:



20 La Paliperidona fue descrita por primera vez en la solicitud de patente europea EP0368388. En dicha solicitud, la Paliperidona se prepara tal y como se representa en el Esquema 1.



Esquema 1

25 En la síntesis ejemplificada en dicho documento se utiliza un grupo protector bencilo en el hidroxilo de la piridina **II**. La piridina **II** protegida reacciona con la lactona **III** done el grupo protector en el hidroxilo evita problemas de selectividad durante la etapa de acoplamiento. A continuación, el cloruro de fosforilo substituye el grupo hidroxilo resultante con cloro y el compuesto **IV** se obtiene en un rendimiento del 62,3%, de nuevo el grupo bencilo evita problemas de selectividad. A continuación, el compuesto **IV** se hidrogena en presencia de un catalizador de paladio para eliminar el grupo protector de bencilo y para reducir el anillo piridina. El compuesto **V** se obtiene cuantitativamente.

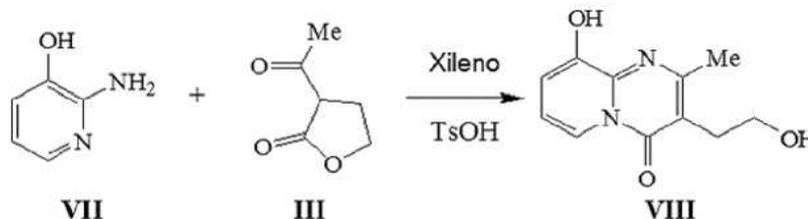
35 Dicho compuesto **V** se acopla con el compuesto **VI** en presencia de diisopropilamina en metanol para dar el compuesto deseado **I** con un rendimiento del 21%.

Las solicitudes de patente internacionales WO2008021345A y WO2008024415A también se refieren a la síntesis de la Paliperidona y utilizan un enfoque similar, utilizando también un grupo protector bencilo con rendimientos bajos a moderados.

La utilización de grupos protectores está extensamente presente en el campo de la síntesis orgánica y son útiles para diferenciar dos o más mitades con reactividad similar. A pesar de ello, su uso reduce la economía atómica de la reacción y aumenta los subproductos de desecho. Todo ello aumenta los costes y los problemas medioambientales de la reacción.

No sólo esto, sino que en este caso el uso del grupo protector bencilo aumenta la cantidad de gas hidrógeno, que es un gas tóxico e inflamable, consumido durante el proceso de síntesis.

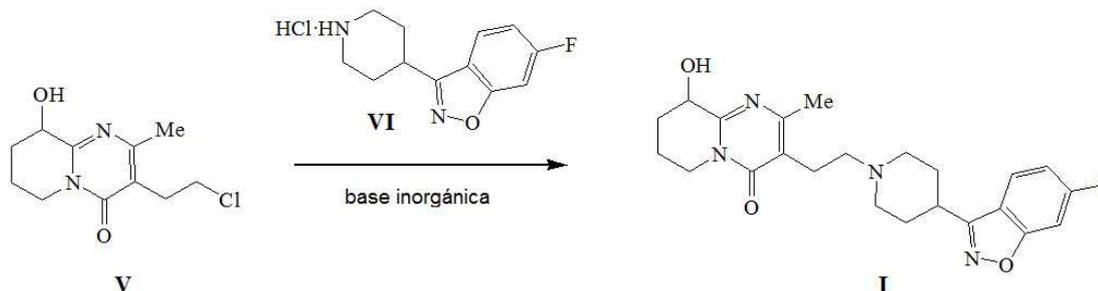
Existen documentos que describen la síntesis de intermediarios adecuados, tales como EP0730594 y EP0808313 que preparan el compuesto **VIII** en xileno y ácido *p*-toluensulfónico (Esquema 2). La mitad hidroxietil resultante se activa con un grupo mesilo.



Esquema 2

En EP1791839 también se describe la síntesis del compuesto **VIII** en condiciones similares y se dice que en las condiciones descritas en EP0730594 y EP0808313 el compuesto **VIII** es poco soluble y ello representa una dificultad en las siguientes etapas (no descritas en el documento). En EP1791839 este problema se soluciona utilizando clorobenceno.

En WO2008021345 se describe la preparación de Paliperidona, **I**, vía el acoplamiento de los compuestos **V** y **VI** utilizando una base inorgánica (Esquema 3).



Esquema 3

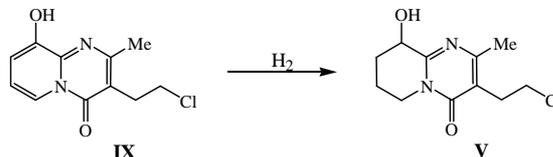
Por lo tanto, existe la necesidad en el estado de la técnica de desarrollar un nuevo procedimiento para la obtención de la Paliperidona con rendimientos superiores, un aumento de la economía atómica y menos inconvenientes medioambientales.

Todos los documentos citados aquí se incluyen de forma completa por referencia.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

La invención se refiere a un procedimiento para la obtención de Paliperidona, **I**, que comprende:

5 - hidrogenación del compuesto **IX**, o una sal del mismo en una solución alcohólica,

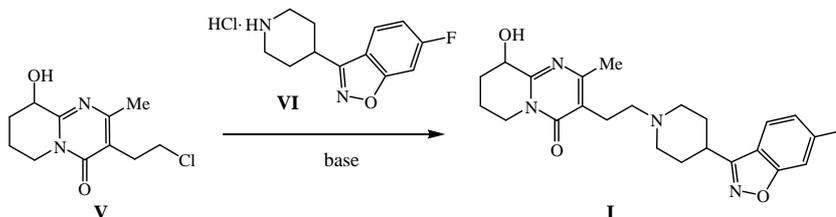


Esquema 5

donde la solución alcohólica consiste en una mezcla de un alcohol con agua desde una relación 1:0,01 hasta de 1:1 (v/v), para obtener el compuesto **V**, o una sal del mismo,

10 y

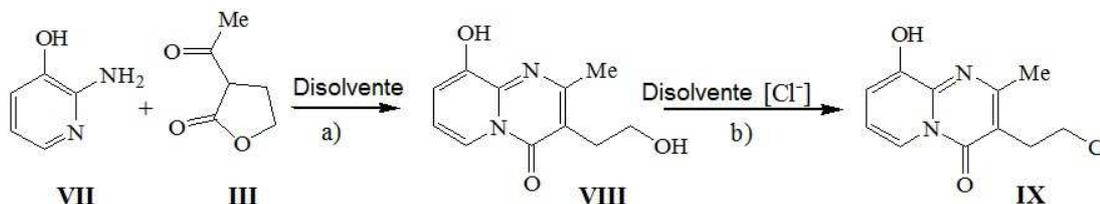
- alquilación del compuesto **VI** con el compuesto **V**, o una sal del mismo, utilizando trietilamina o diisopropilamina y, opcionalmente, un disolvente (Esquema 4),



Esquema 4

La invención también se refiere un procedimiento para la obtención de 3-(2-cloroetil)-2-metil-9-hidroxi-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona, **IX**, o una sal de la misma, que comprende dos etapas (Esquema 6):

- 20 a) reacción de 2-amino-3-hidroxipiridina, **VII**, y 2-acetilbutirolactona, **III**, en un disolvente y un cosolvente para obtener el diol **VIII**,
 b) el diol **VIII** se hace reaccionar con un agente de cloración adecuado, [Cl⁺], para obtener de forma selectiva el compuesto **IX**, y
 25 c) opcionalmente, el compuesto **IX** se convierte a una sal del mismo.



Esquema 6

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

30 En el contexto de la presente invención, los siguientes términos tienen el significado que se detalla a continuación:

35 El término "reacción en un único recipiente de reacción" significa que dos o más reacciones tienen lugar sin aislamiento de los compuestos intermedios, donde todos los reactivos, se añaden al

principio de la primera reacción o se añaden los reactivos secuencialmente durante el transcurso de la reacción.

El término "disolvente polar aprótico" se refiere a un disolvente polar que no es capaz de intercambiar protones con los reactivos y que no tiene protón polarizable. Ejemplos de disolventes polares apróticos son dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), N-metilpirrolidona y dimetilacetamida (DMAc).

El espectro de espectrometría infrarroja (FT-IR) se recogió en un espectrómetro *Perkin Elmer Spectrum One FT-IR* en un accesorio ATR, de 650 a 4000 cm^{-1} .

La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de la Paliperidona, **I**, de acuerdo con la reivindicación 1.

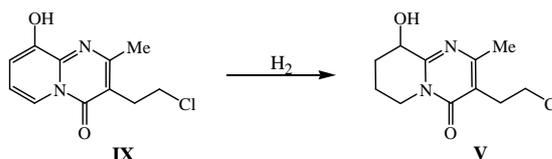
Sorprendentemente se ha encontrado que el cambio de la base diisopropilamina empleada en el estado de la técnica (EP0368388) a trietilamina o diisopropiletilamina permite obtener el producto deseado de Paliperidona, **I**, no sólo con un gran aumento en el rendimiento (93%) sino también sin requerir cromatografía de columna. De hecho, sólo se requiere una cristalización. Por lo tanto, el uso de trietilamina o diisopropiletilamina permite aumentar el rendimiento del procedimiento y evita el uso de disolventes de cromatografía de columna y otros materiales relacionados. Además, otra ventaja de evitar la purificación a través de la cromatografía de columna es el uso de equipos no especiales que significa que el procedimiento puede realizarse en reactores comunes.

El aumento en el rendimiento y el uso de reactores comunes para llevar a cabo la reacción reduce los costes globales del procedimiento, y la reducción de los disolventes y otros materiales reduce los inconvenientes medioambientales de la reacción.

El disolvente utilizado en el procedimiento para la obtención de Paliperidona de la presente invención se selecciona entre un alcohol tal como metanol, etanol o isopropanol o agua o una mezcla de dichos disolventes. Cuando el procedimiento se lleva a cabo en ausencia de un disolvente, la base, trietilamina o diisopropiletilamina, se utiliza como disolvente.

El procedimiento de la presente invención tiene lugar desde temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente. La temperatura preferida es de 50 $^{\circ}\text{C}$ hasta la temperatura de reflujo del disolvente.

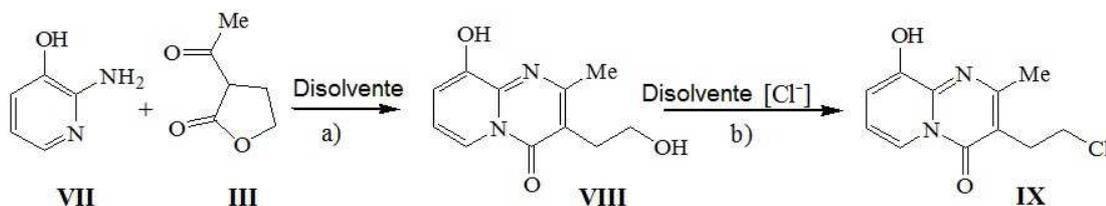
El compuesto **V**, o una sal del mismo, utilizado en el procedimiento de la presente invención puede prepararse mediante hidrogenación del compuesto **IX**, o una sal del mismo.



La hidrogenación del compuesto **IX** puede llevarse a cabo utilizando un catalizador de hidrogenación de paladio en una solución alcohólica. El alcohol es preferiblemente metanol, etanol o isopropanol. De acuerdo con una realización de la presente invención, la solución alcohólica consiste en un alcohol de pureza comercial (véase Ejemplo 3). De acuerdo con la presente invención, la solución alcohólica consiste en una mezcla del alcohol con agua, de ratio 1:0,01 a 1:1 (v/v) (es decir, desde 99% de alcohol hasta 50% en volumen de alcohol en la mezcla), preferiblemente desde 99% hasta 80% de alcohol respecto al agua (véase Ejemplo 4).

La preparación del intermedio 3-(2-cloroetil)-2-metil-9-hidroxi-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona, **IX**, o una sal del mismo, puede comprender las siguientes etapas:

- a) reacción de 2-amino-3-hidroxipiridina, **VII**, y 2-acetilbutirolactona, **III**, en un disolvente y un co-solvente para obtener el diol **VIII**,
- b) el diol **VIII** reacciona con un agente de cloración adecuado, $[\text{Cl}^{\square}]$, para selectivamente obtener el compuesto **IX**, y
- c) opcionalmente, el compuesto **IX** se convierte a una sal del mismo.



El disolvente empleado en la anterior etapa a) es un hidrocarburo aromático o una mezcla del mismo tal como benceno, tolueno o xilenos. El co-solvente utilizado en la etapa a) es un disolvente polar aprótico tal como *N*-metilpirrolidona, DMSO, DMAc o DMF.

5

El uso de un co-solvente facilita la solubilidad de los productos de partida y finales resultantes en una reacción más fácil y más rápida.

10

Para facilitar esta etapa a) del procedimiento, se añade un catalizador ácido tal como ácido metanosulfónico, ácido *p*-toluensulfónico, ácido sulfúrico o ácido acético. Preferiblemente, el catalizador es ácido metanosulfónico.

15

La etapa a) del procedimiento de la presente invención para preparar el compuesto **IX**, puede realizarse desde 80 °C hasta la temperatura de reflujo del disolvente o mezcla de disolventes, preferiblemente se lleva a cabo a la temperatura de reflujo.

El agente de cloración adecuado, [Cl], de la etapa b) más arriba mencionada se selecciona entre POCl₃, PCl₃, PCl₅, *N*-clorosuccinimida, cloruro cianúrico o semejante.

20

La etapa b) del procedimiento de la presente invención para preparar el compuesto **IX**, puede llevarse a cabo desde temperatura ambiente hasta temperatura de reflujo del disolvente o mezcla de disolventes. Preferiblemente, la temperatura es 80-120 °C, más preferiblemente 90-100 °C.

25

El procedimiento de la presente invención para preparar el compuesto **IX** se lleva a cabo con medios para eliminar el agua evolucionada, tal como un receptor Dean-Stark o tamices moleculares.

30

El procedimiento de la presente invención para preparar el compuesto **IX** puede llevarse a cabo como una reacción en un único recipiente de reacción, o puede aislarse el alcohol intermedio **VIII**. Preferiblemente, el compuesto **IX** se prepara en una reacción en un único recipiente de reacción sin aislamiento de **VIII**.

35

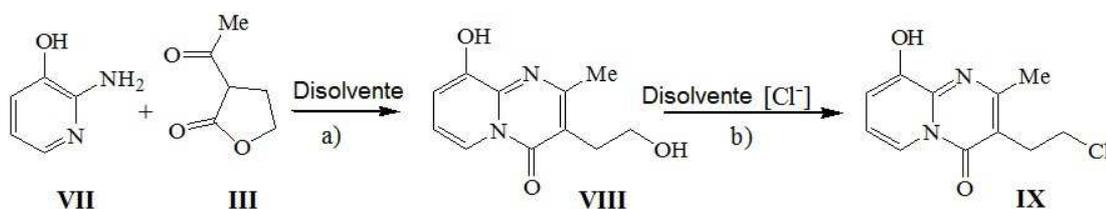
Puesto que se utiliza un agente de cloración en la etapa b), el compuesto **IX** se obtiene probablemente en forma de sal hidrocioruro. Otras sales tales como sulfato, hidrogenosulfato, oxalato o acetato también pueden formarse a partir de la base libre y utilizarse para el propósito de la presente invención.

40

Los siguientes ejemplos no limitativos ilustrarán todavía más realizaciones específicas de la invención. Sin embargo, estos ejemplos no son de ninguna forma limitativos del alcance de la presente invención.

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Hidrocioruro de 3-(2-cloroetil)-2-metil-9-hidroxi-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona, IX·HCl



5,0 g (45,41 mmol) de 2-amino-3-hidroxipiridina, **VII**, se suspenden en xileno (35 ml) y *N*-metilpirrolidona (5 ml). A continuación, se añadieron ácido metanosulfónico (0,021 ml; 0,31 mmol) y 2-acetilbutirolactona, **III**, (2,9 ml, 26,93 mmol). La suspensión resultante se llevó a reflujo recogiendo el agua evolucionada en un receptor *Dean-Stark* durante dos horas. A continuación, se añadió una segunda porción de la 2-acetilbutirolactona, **III**, (2,4 ml, 22,29 mmol) a la mezcla de reacción y el reflujo se mantuvo hasta desaparecer los reactivos.

La mezcla se dejó enfriar hasta 70-75 °C y se añadió POCl_3 (12,5 ml, 136,55 mmol), a continuación, la mezcla se calentó a 90-95 °C y se mantuvo hasta desaparecer los reactivos. A continuación, la mezcla se dejó enfriar y se añadió agua y la mezcla se enfrió a 10 °C y precipitó un sólido blanquecino que se filtró y se lavó con agua. Se obtuvieron 9,4 g (34,4 mmol, 75% rendimiento) de **IX·HCl**.

Datos analíticos:

RMN ^1H (D_2O) δ (ppm): 2,70 (s, CH_3); 3,21 (t, CH_2); 3,87 (t, CH_2Cl); 7,58 (t, *ar*CH); 7,75 (d, *ar*CH); 8,71 (d, *ar*CH).

p.f.: 213 - 218 °C

DSC: p.f. = 212,9 °C

K.F. = 5,6 % of H_2O

IR: 2844,8, 1703,5, 1641,4, 1584,10, 1515,9, 1406,8, 1297,7, 1227,0, 1162,2, 1142,3, 999,8, 877,2, 815,6, 778; 756,6; 722; 686 cm^{-1}

Lista de picos XRD: 8,68, 12,25, 13,71, 16,01, 16,58, 19,39, 20,67, 23,67, 25,58, 25,99, 28,02, 28,21, 31,02.

Purificación de **IX·HCl**

El producto **IX·HCl** (3-(2-cloroetil)-2-metil-9-hidroxi-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona monohidrocloruro) así obtenido (9,4 g; 34,15 mmol), se situó en un matraz aforado y se añadió 47 ml de alcohol isopropílico. La suspensión se llevó a 60 °C y se añadió agua hasta obtener una solución clara. Entonces, la solución se dejó enfriar y se llevó a 0 °C. El precipitado blanquecino se filtró y se lavó con alcohol isopropílico y se secó. Se obtuvo 7,01 g (75% rendimiento de un 99% HPLC pureza producto puro) del compuesto **IX**.

*Datos analíticos de **IX·HCl**:*

RMN ^1H (D_2O) δ (ppm): 2,70 (s, CH_3); 3,21 (t, CH_2); 3,87 (t, CH_2Cl); 7,57 (t, *ar*CH); 7,74 (d, *ar*CH); 8,70 (d, *ar*CH).

DSC: p.f. = 228 °C

K.F.: 4,7 % de H_2O

IR: 3493; 3290; 1692,3; 1644,5; 1619,1; 1589,4; 1511,6, 1411,7; 1304,02; 1230,6; 1174,4; 1146,7; 1075,1; 914,1, 874,7, 811,1, 781,7, 760,9; 739,7; 721; 686,

Lista de picos XRD: 10,49, 11,08, 11,91, 16,54, 22,47, 23,23, 23,94, 26,08, 26,77, 27,00, 28,01, 35,07.

El producto obtenido tal y como se describe más arriba puede además secarse en un horno de vacío a 60 °C durante 24 horas.

Datos analíticos:

K.F.: 0,1 % de H_2O

DSC: p.f. = 227 °C

IR: 2650, 2603, 2523, 1701, 1636, 1616, 1580, 1508, 1441, 1403, 1358, 1334, 1302, 1229, 1189, 1172, 1160, 1138, 1101, 1074, 1039, 1014, 998, 938, 918, 888, 874, 825, 800, 789, 755, 708, 678;

Lista de picos XRD: 7,85, 10,51, 13,25, 14,60, 16,65, 17,20, 19,50, 21,04, 22,63, 23,13, 23,29, 24,00, 24,97, 25,91, 26,30, 26,68, 27,09, 29,21, 29,72, 30,51, 32,74, 33,39.

Procedimiento de purificación alternativa de IX.HCl

3-(2-cloroetil)-2-metil-9-hidroxi-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona monohidrocloruro, **IX.HCl**, (15,0g; 54,5mmol) se situó en un matraz aforado y se añadió alcohol isopropílico. La suspensión se llevó a reflujo y se mantuvo durante 30 minutos. A continuación, la mezcla de reacción se dejó enfriar y se llevó a 0 °C. El precipitado blanquecino se filtró y se lavó con alcohol isopropílico y se secó. Se obtuvieron 13,3g (88,7% rendimiento de un 98% HPLC pureza de producto puro) del compuesto **IX.HCl**.

Datos analíticos:

K.F= 0,1% of H₂O

DSC: p.f.= 227,6 °C.

RMN ¹H (D₂O) δ (ppm): 2,70 (s, CH₃); 3,22 (t,CH₂); 3,88 (t,CH₂Cl); 7,59 (t, arCH); 7,75 (d, arCH); 8,71(d, arCH).

IR: 1709,7; 1642,6; 1620,4; 1583,2; 1514,2; 1410,73; 1303,02; 1228,6; 1171,1; 1144,7; 1076,7; 919,1; 876,6; 815,2; 781,65; 736,7; 719,9; 679,9 cm⁻¹.

Lista de picos XRD: 7,94, 10,57, 13,37, 14,64, 16,45, 17,28, 19,55, 21,11, 22,26, 22,70, 23,54, 24,08, 25,03, 26,00, 26,20, 26,39, 26,83, 27,21, 28,85, 29,43, 30,59, 32,67. El patrón XRD obtenido fue el mismo que el obtenido en las realizaciones anteriores.

El producto obtenido tal y como se ha descrito más arriba puede además secarse en un horno de vacío a 60 °C durante 24 horas. El producto se caracterizó por IR y DSC:

DSC: p.f.= 222,7-230,74 °C

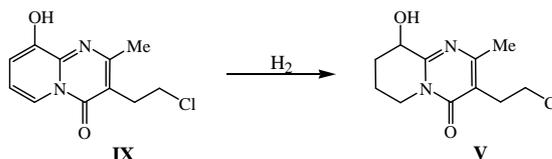
IR: 2439,4; 1712,5; 1640,6; 1618,3; 1578,9; 1522,4; 1442,6; 1410,4; 1356; 1333,3; 1300,9; 1270,1; 1228,33; 1189,4; 1169; 1140,8; 1076,1; 1039,5; 1020,9; 921,47; 876,6; 849,9; 789,9; 755,9; 736,0; 705,73; 676,8 cm⁻¹.

Ejemplo 2: 3-(2-cloroetil)-2-metil-9-hidroxi-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona monohidrocloruro, IX.

5,0 g (45,41 mmol) de 2-amino-3-hidroxipiridina, **VII**, se suspendieron en xileno (35 ml) y *N*-metilpirrolidona (5 ml). A continuación, se añadió ácido metanosulfónico (0,021ml; 0,31mmol) y 2-acetilbutirolactona, **III**, (2,9 ml, 26,93 mmol) a la suspensión. La suspensión resultante se llevó a reflujo recogiendo el agua evolucionada en un receptor Dean-Stark durante dos horas. A continuación una segunda porción de la 2-acetilbutirolactona, **III**, (2,4 ml, 22,29 mmol) se añadió a la mezcla de la reacción y el reflujo se mantuvo hasta desaparecer los reactantes.

La mezcla se dejó enfriar a 70-75 °C y se añadió POCl₃ (12,5 ml, 136,55 mmol), a continuación la mezcla se calentó a 90-95 °C y se mantuvo hasta desaparecer los reactantes. A continuación, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se añadió agua. La mezcla se neutralizó con NH₃acuoso y el producto se extrajo con (3x 100ml). El disolvente se evaporó bajo presión reducida y se obtuvo un residuo oleoso. A continuación, se añadió IPA y HClacuoso hasta pH 2-3. Un sólido blanquecino precipitó durante la adición. La suspensión se dejó enfriar y el sólido se filtró y se lavó con IPA. Se obtuvo 9,4 g (34,4 mmol, 75% rendimiento de un 98% HPLC producto puro) de **IX**.

Ejemplo 3: 3-(2-cloroetil)-6,7,8,9-tetrahidro-2-metil-9-hidroxi-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona, V



Se disolvieron 25,0 g (90,86 mmol) de compuesto hidrocloreto **IX** en metanol (225ml) y a continuación la solución se trató con carbón y Celite durante 1h a 40 °C. A continuación, la mezcla se filtró y la pasta se lavó con metanol caliente. La solución se colocó en un reactor de hidrogenación y se añadieron 3,75 mg de Pd/C a la mezcla. A continuación, el reactor se purgó con nitrógeno una vez y tres veces con H₂. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C y la reacción se controló hasta desaparecer los reactantes a presión atmosférica.

Cuando la reacción ha finalizado se filtra el catalizador y se evapora el disolvente hasta obtener un residuo aceitoso. A continuación, se añade agua y se añade una solución de acetato de potasio en agua gota a gota a la solución anterior. El compuesto precipita y se filtra y se lava con agua. Se obtuvo 19,7 g, (81,17 mmol; 89,5% rendimiento) del producto deseado **V**.

Datos analíticos de V:

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 1,72-2,33 (m, CH₂-CH₂); 2,37 (s, CH₃); 3,01 (t, CH₂); 3,77 (t, CH₂Cl); 3,94 (dt, CH₂); 4,52 (t, CH-OH).
p.f.: 102-106 °C
IR: 1651,6, 1597,0, 153,9, 1486,4, 1447,2, 1326,0, 1270,4, 1182,1, 1118,8, 1074,2, 1020,7, 981,0, 951,1, 907,6, 802,1, 736,0, 706,5, 659,7.

Preparación de V.HCl

0,500 g (2,06mmol) de compuesto **V**, obtenidos de acuerdo con el procedimiento descrito más arriba se disolvieron en 2-butanona (3,5 ml) y se añadió ácido clorhídrico concentrado a la solución hasta obtener pH 2. A continuación, el disolvente se eliminó bajo vacío hasta obtener un residuo oleoso. Se añadió 2-butanona al residuo y se evaporó bajo vacío. Este procedimiento se repitió tres veces.

Se añadió 2-butanona al residuo oleoso y el producto se dejó precipitar. A continuación, la suspensión se enfrió a 0 °C. El producto precipitado se filtró y se lavó con 2-butanona. Se obtuvo 0,263 g (0,942 mmol; 46% rendimiento) del producto deseado **V.HCl**.

Datos analíticos de V.HCl:

RMN ¹H (D₂O) δ (ppm): 1,91-2,37 (m, CH₂-CH₂); 2,53 (s, CH₃); 3,07 (t, CH₂); 3,80 (t, CH₂Cl); 4,01 (dt, CH₂); 4,97 (t, CH-OH).
p.f.: 118-121 °C

IR: 1691,5, 1661,8, 1591,8, 1548,8, 1454,4, 1432,4, 1388,5, 1329,8, 1188,3, 1113,0, 1058,0, 1025,6, 906,1, 832,3, 789,5, 728,8.

Ejemplo 4: 3-(2-cloroetil)6,7,8,9-tetrahidro-2-metil-9-hidroxi-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona, V

Se colocaron 2,75 g (10 mmol) de IX.HCl, 40 ml de IPA/H₂O (19:1 v/v, 0,25 M) y 404 mg de catalizador Pd/C (5% w/w (seco), conteniendo 66,20% agua) en el recipiente de reacción y se purgó con nitrógeno (~40 psi) cinco veces a temperatura ambiente. Después, el recipiente de reacción se purgó cinco veces extra con hidrógeno (50-60 psi) y se calentó hasta 55°C bajo hidrógeno (a presión atmosférica) durante 20 minutos. Después de esto, el recipiente se presurizó con hidrógeno (15 psi) y se suministró agitación mecánica (1500 rpm) a 55°C durante 3 horas. El recipiente de reacción a continuación se enfrió a temperatura ambiente y se ventiló cuidadosamente.

Análisis del supernadante por HPLC mostró que se consiguió elevadas conversiones, por encima de 98 %, y se obtuvo menos del 1% de subproductos clorados.

La solución de reacción se filtró sobre celite, la pasta filtrada se lavó con MeOH y los filtrados combinados se evaporaron a sequedad para dar V.HCl, en forma de sólido blanquecino. Se añadió gota a gota una solución de acetato potásico en agua, hasta completar la precipitación del compuesto V. El precipitado obtenido se filtró y se lavó con agua, dando un rendimiento de 2,23g (92% rendimiento) del compuesto V.

Datos analíticos de V.HCl:

RMN ¹H (D₂O) δ (ppm): 1,91-2,37 (*m*, CH₂-CH₂), 2,53 (*s*, CH₃); 3,07 (*t*, CH₂); 3,80 (*t*, CH₂Cl); 4,01 (*dt*, CH₂); 4,97 (*t*, CH-OH).

Datos analíticos de V:

5

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 1,72-2,33 (*m*, CH₂-CH₂), 2,37 (*s*, CH₃); 3,01 (*t*, CH₂); 3,77 (*t*, CH₂Cl); 3,94 (*dt*, CH₂); 4,52 (*t*, CH-OH).

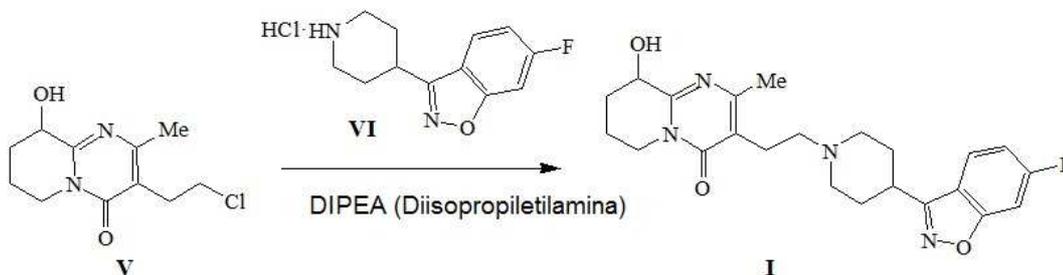
10

Ejemplo 5: Preparación de Paliperidona, I

15

Se situó 5,7 g (23,49 mmol) del compuesto **V** en un recipiente de reacción y se añadió metanol (29 ml). A esta suspensión, se añadió 6,0 g (23,41 mmol) del compuesto **VI** y, a continuación, Et₃N (9,8 ml; 70,41 mmol). La mezcla de reacción resultante se llevó a continuación a refluxo y se mantuvo a esta temperatura durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió a continuación hasta 0 °C y el sólido precipitado se filtró y se lavó con MeOH. Se obtuvo 7,4 g (17,35 mmol, 74%) de Paliperidona **I**.

Ejemplo 6: Preparación de Paliperidona, I.



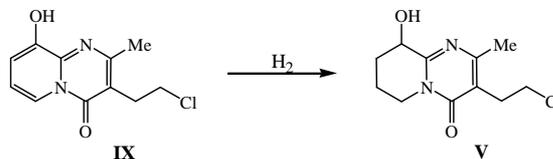
20

Se situaron 10,0 g (41,20 mmol) del compuesto **V** y 50 ml de metanol en un recipiente de reacción. Después, se añadió 10,6 g (41,33 mmol) del compuesto **VI** y 17,6 ml de DIPEA (102,81 mmol). La suspensión resultante se calentó bajo refluxo durante toda la noche. La mezcla de reacción a continuación se dejó enfriar hasta 0 °C y el sólido precipitado se filtró y lavó primero con MeOH y a continuación con agua. Se obtuvo 16,3 g (38,22 mmol, 93% rendimiento) de Paliperidona **I**.

25

REIVINDICACIONES

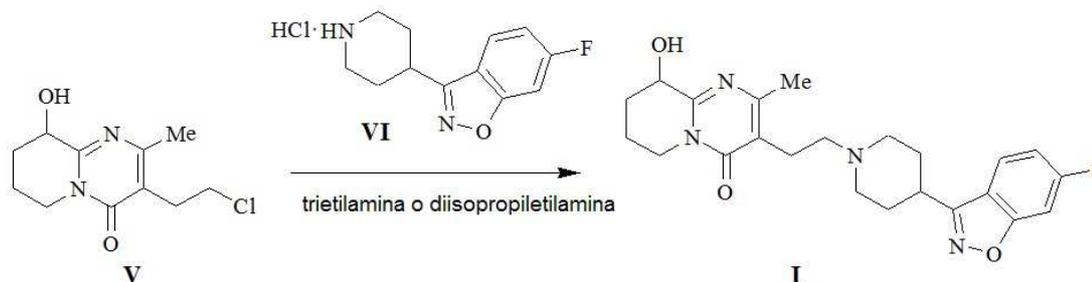
1. Procedimiento para la obtención de Paliperidona, I, que comprende:
 - hidrogenación del compuesto IX, o una sal del mismo en una solución alcohólica,



donde la solución alcohólica consiste en una mezcla de un alcohol con agua a una relación de 1:0,01 a 1:1 (v/v), para obtener el compuesto V, o una sal del mismo,

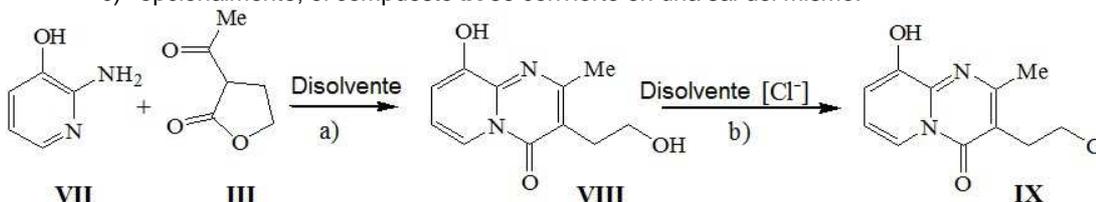
y

- alquilación del compuesto VI con V, o una sal del mismo



utilizando trietilamina o diisopropiletilamina y, opcionalmente, un disolvente.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, donde el disolvente es un alcohol tal como metanol, etanol, isopropanol, agua o una mezcla de los mismos.
3. Procedimiento según la reivindicación 1 que tiene lugar desde una temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente, preferiblemente desde 50 °C hasta la temperatura de reflujo del disolvente.
4. Procedimiento según la reivindicación 1, donde la reacción de alquilación tiene lugar utilizando diisopropiletilamina.
5. Procedimiento según la reivindicación 1, donde el compuesto IX se hidrogena utilizando un catalizador de hidrogenación de paladio.
6. Procedimiento según la reivindicación 1, donde el alcohol en la solución alcohólica se selecciona entre metanol, etanol o isopropanol.
7. Procedimiento según la reivindicación 1, donde la preparación del compuesto IX o una sal del mismo comprende las siguientes etapas:
- 25
- a) reacción de 2-amino-3-hidroxipiridina, VII, y 2-acetilbutirolactona, III, en un disolvente y un co-solvente para obtener el diol VIII,
- b) el diol VIII se hace reaccionar con un agente de cloración, [Cl⁺], para obtener de forma selectiva el compuesto IX, y
- c) opcionalmente, el compuesto IX se convierte en una sal del mismo.



8. Procedimiento según la reivindicación 7, donde el disolvente es un hidrocarburo aromático o una mezcla del mismo tal como benceno, tolueno o xileno.
9. Procedimiento según la reivindicación 7, donde el co-solvente es un disolvente polar aprótico tal como *N*-metilpirrolidona, DMSO o DMF.
- 5 10. Procedimiento según la reivindicación 7, donde en la etapa a) se utiliza un catalizador ácido, siendo el ácido preferido el ácido metanosulfónico.
11. Procedimiento según la reivindicación 7, donde la etapa a) se lleva a cabo a temperatura de reflujo.
- 10 12. Procedimiento según la reivindicación 7, donde el agente de cloración, [Cl[□]], en la etapa b) es POCl₃.
13. Procedimiento según la reivindicación 7, donde la etapa b) se lleva a cabo a 80-120 °C, preferiblemente a 90-100 °C.
14. Procedimiento según la reivindicación 7, que se lleva a cabo con medios para eliminar el agua evolucionada, tal como un receptor Dean-Stark o tamices moleculares.
- 15 15. Procedimiento según la reivindicación 7, que se lleva a cabo como una reacción en un único recipiente de reacción.
16. Procedimiento según la reivindicación 7, donde el compuesto **IX** se obtiene en forma de una sal hidrocioruro.

20

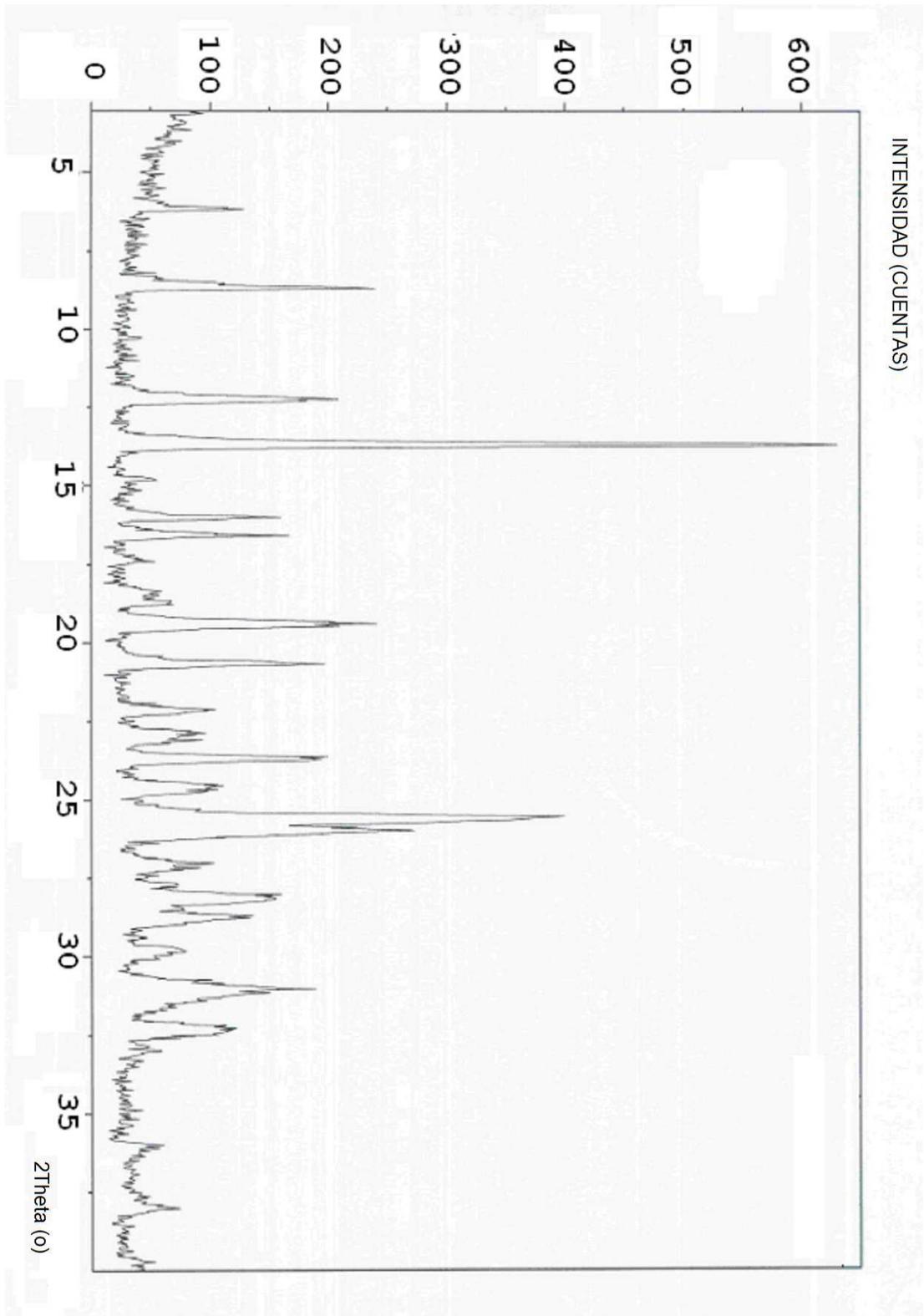


FIG.1

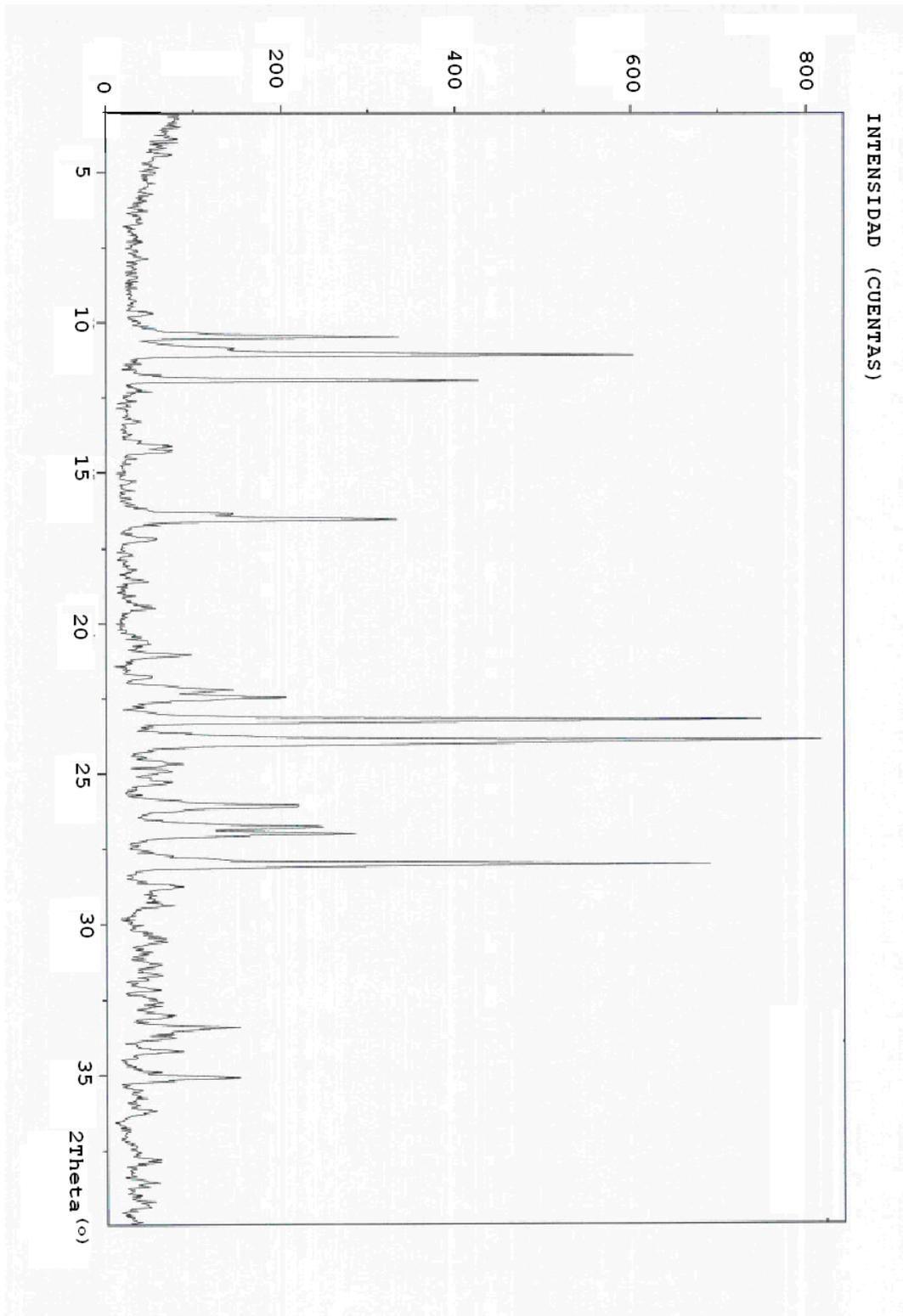


FIG.2

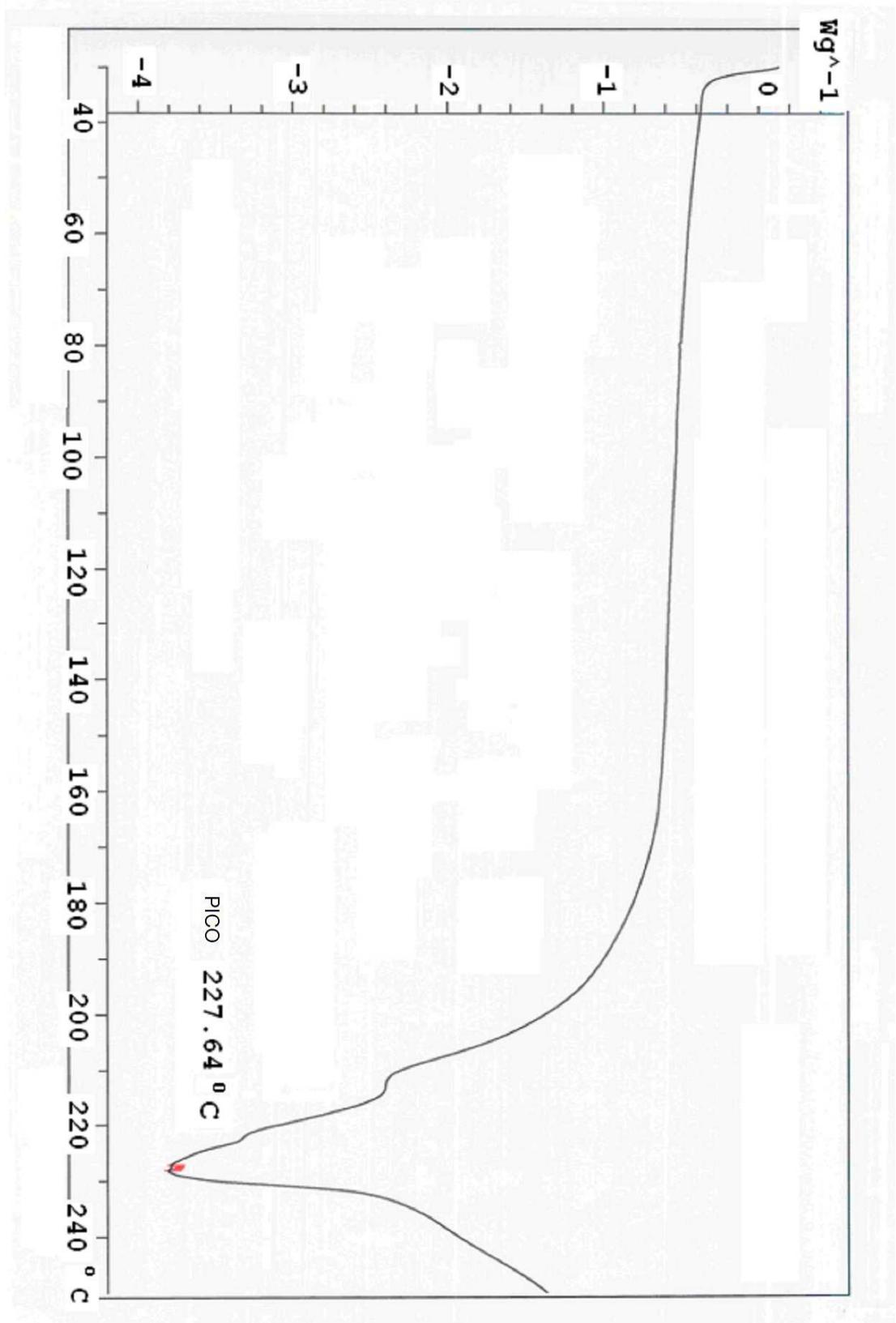


FIG.3

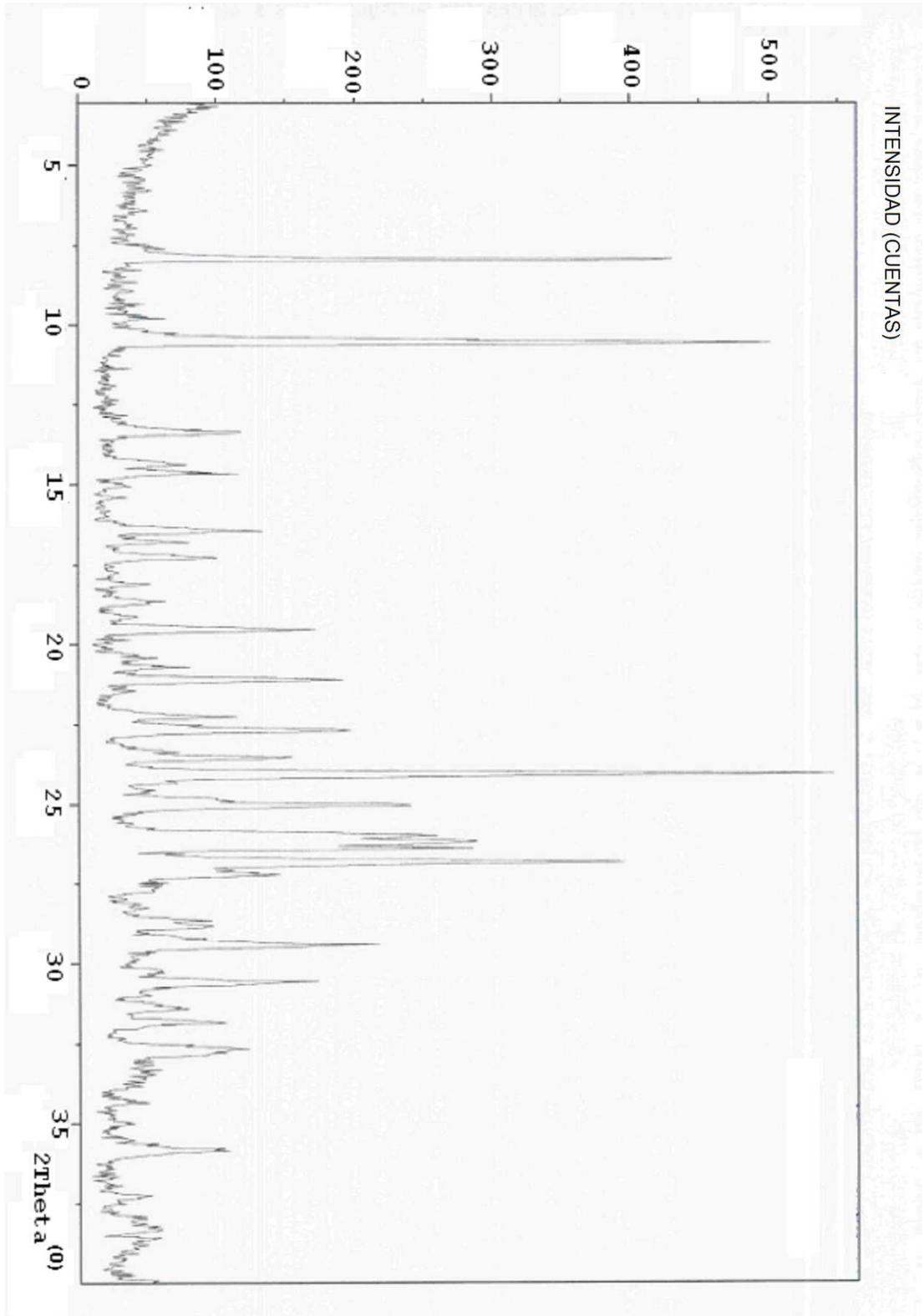


FIG.4