

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 637 744**

51 Int. Cl.:

C07D 417/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.10.2014 PCT/IB2014/065361**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.04.2015 WO15056205**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.10.2014 E 14798999 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.07.2017 EP 3057966**

54 Título: **Proceso para la síntesis industrial de lurasidona**

30 Prioridad:

17.10.2013 IT MI20131737

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

16.10.2017

73 Titular/es:

**PROCOS S.P.A. (100.0%)
Via Matteotti 249
28062 Cameri (NO), IT**

72 Inventor/es:

**ANGELINI, TOMMASO;
BETTONI, PIERGIORGIO;
ROLETTO, JACOPO y
PAISSONI, PAOLO**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 637 744 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 síntesis industrial de lurasidona

Sumario de la invención

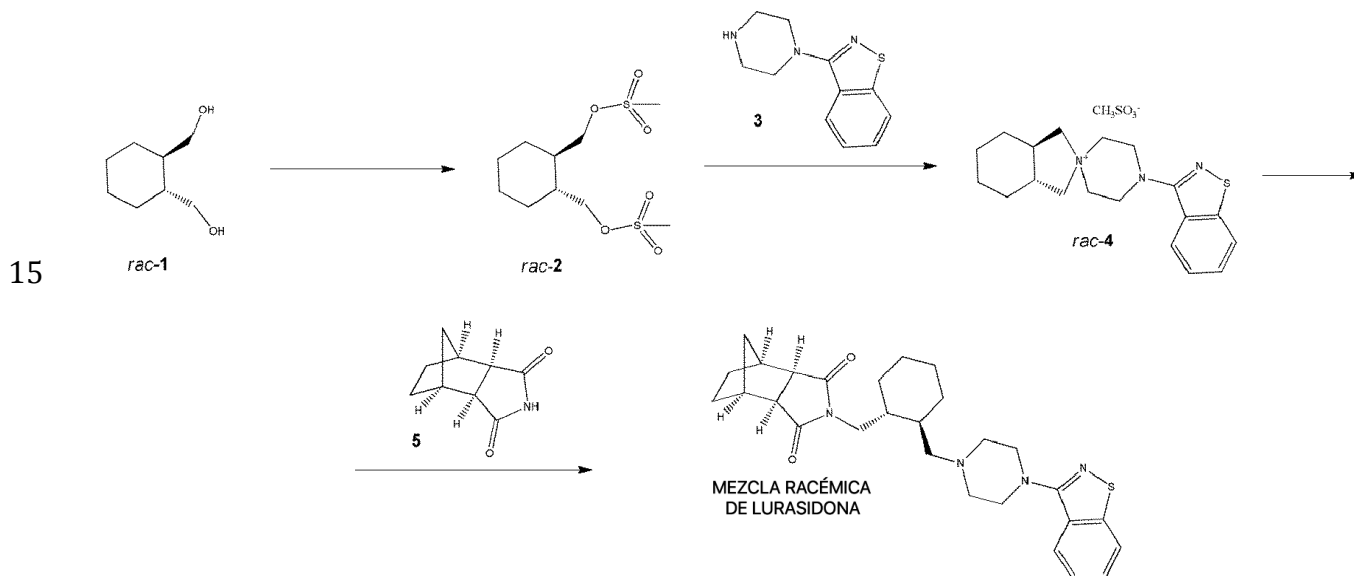
5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la síntesis industrial de lurasidona a partir de (1R,2R)-ciclohexano-1,2-diildimetanol (1), 3-(piperazin-1-il)benzo[d]isotiazol (3) y (3aR, 4R, 7R, 7aS)-3a,4,7,7a-tetrahydro-4,7-metanoisobenzofuran-1,3-diona (6).

Antecedentes de la invención

10 Lurasidona, [(3aR,4S,7S,7aS)-2-((1R,2R)-2-((4-(benzo[d]isotiazol-3-il)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)metil)hexahidro-1H-4,7-metanoisindol-1,3(2H)-diona], es un fármaco antipsicótico atípico de nueva generación utilizado en el tratamiento de la esquizofrenia, el trastorno bipolar y otras condiciones psiquiátricas. La lurasidona actúa como antagonista del receptor de serotonina/dopamina (5-HT_{2A/D2}).

La patente estadounidense No. 5.532.372 divulga la síntesis de lurasidona racémica a partir de trans-ciclohexano-1,2-diildimetanol (rac-1) (Esquema 1).

Síntesis de lurasidona (a partir del documento de patente estadounidense No. 5.532.372)



Esquema 1

La lurasidona se puede obtener como un enantiómero único después de resolución quiral por cristalización con ácido L-tartárico.

20 De acuerdo con dicha patente, se aísla cada compuesto intermedio individual; el procedimiento implica el uso de disolventes costosos, tales como acetonitrilo, o disolventes que no son adecuados industrialmente, tales como éter dietílico. Dicho procedimiento también implica el uso de catalizadores costosos tales como éteres corona, y purificación cromatográfica que es difícil de aplicar a escala industrial. La etapa de mesilación usada para producir el compuesto intermedio rac-2 presenta un bajo rendimiento, y el compuesto intermedio rac-2 se utiliza en la reacción posterior en exceso, implicando un aumento en los costes. La patente reporta un rendimiento cuantitativo en la etapa de formación del compuesto intermedio rac-4, pero los rendimientos reportados en la literatura posteriormente (véase más adelante) y ensayos experimentales demuestran que se obtienen rendimientos más bajos (80-88%) bajo las mismas condiciones de reacción debido a la descomposición de rac-2 promovida por bases fuertes tales como carbonato de potasio usado en exceso, para obtener productos de descomposición indetectables por detectores UV.

30 Otro inconveniente evidente de este procedimiento es que el enantiopuro lurasidona tiene que aislarse al final del proceso a partir de una mezcla racémica con una resolución por cristalización, seguido por una salificación y cristalización adicionales, aumentando considerablemente los costes y el impacto medioambiental del proceso.

La patente no divulga la síntesis del compuesto intermedio imida 5 utilizado en la última etapa de la síntesis, en reacción con el compuesto intermedio rac-4, para obtener el racemato de lurasidona.

35 La síntesis de lurasidona a partir de compuestos enantiopuros se divulga en los documentos WO 2012131606 e

IPCOM000204532, IP.com Journal (2011), 11 (3B), 4, utilizando los procedimientos y reactivos reportados en la patente estadounidense No. 5.532.372 y sufriendo de este modo las mismas limitaciones y menores rendimientos en la formación del compuesto intermedio 4 (88%).

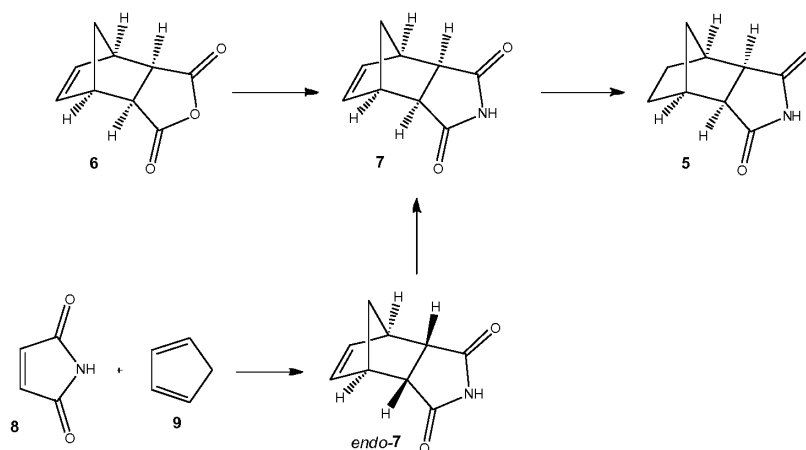
5 Otras patentes divulgan, en particular, la etapa que implica la formación del compuesto intermedio 4, que es una etapa crítica en la síntesis de lurasidona.

10 El documento US2011003994 reporta de la preparación del compuesto intermedio 4 en acetonitrilo en presencia de carbonato de potasio, con el mismo procedimiento que el usado en la patente estadounidense No. 5.532.372. Un procedimiento similar, en el que se utiliza acetonitrilo como disolvente y carbonato de potasio como base, se describe en IPCOM000205160D. En ambos casos, el compuesto intermedio más costoso, mesilato 2, se utiliza en un ligero exceso (se hacen reaccionar 1,02 a 1,05 equivalentes molares del compuesto intermedio 2 con 1,00 equivalentes molares del compuesto intermedio 3) y los rendimientos son bajos (80%).

15 El documento US20110263847, presentado por el propietario de la patente estadounidense No. 5.532.372, describe la preparación del compuesto intermedio 4 y su posterior reacción con el compuesto intermedio imida 5 para producir lurasidona. Este documento indica el bajo rendimiento y la presencia de impurezas en los métodos informados anteriormente. De acuerdo con la invención reivindicada en el documento US20110263847, se hace reaccionar el mesilato 2 en tolueno con un gran exceso (1,5 a 15 equivalentes) de amina 3. El uso de este exceso se justifica por los mayores rendimientos y de pureza que los métodos anteriores, aunque ningún procedimiento implica el aislamiento de productos, sólo un estudio de las mezclas de reacción usando análisis de HPLC. Sin embargo, el uso de un gran exceso de 3, tanto como nucleófilo como una base para neutralizar el ácido metanosulfónico formado, implica un coste económico considerable, y el exceso permanece en la mezcla de reacción como sal de amonio, que es susceptible de contaminar el producto final.

20 En forma similar, el documento US20110263848, también presentada por el propietario de la patente estadounidense No. 5.532.372, divulga la preparación del compuesto intermedio 4 y su posterior reacción con el compuesto intermedio imida 5 para producir lurasidona. Ese documento indica el bajo rendimiento y la presencia de impurezas en los métodos reportados anteriormente. De acuerdo con la invención reivindicada en el documento US20110263848, se hace reaccionar el mesilato 2 con amina 3 en tolueno, en presencia de un fosfato dibásico o tribásico y una pequeña cantidad de agua. Una vez más, el procedimiento para aislar los productos no se describe, y los rendimientos y pureza se calculan mediante análisis por HPLC de las mezclas de reacción. Aunque también en este caso la pureza por HPLC de las mezclas de reacción es mayor que las de los procedimientos previamente descritos, dicho método todavía utiliza un exceso de mesilato 2 para completar la reacción. El uso de dicho exceso no es sólo un inconveniente desde el punto de vista económico, sino que también implica la contaminación potencial del producto con mesilato 2 y otras impurezas indetectables por los detectores UV normales de los instrumentos de HPLC. Continuar la síntesis de lurasidona en el mismo disolvente de reacción, sin aislar el compuesto intermedio 4, implica por lo tanto contaminación potencial por sustancias indetectables por los detectores UV.

35 La preparación del compuesto intermedio 5 de imida no se describe en ninguna patente de procedimiento para la síntesis de lurasidona. Se puede preparar por hidrogenación del compuesto intermedio 7, derivado del anhídrido 6, o de la maleimida 8 por reacción con ciclopentadieno 9 (Esquema 2).

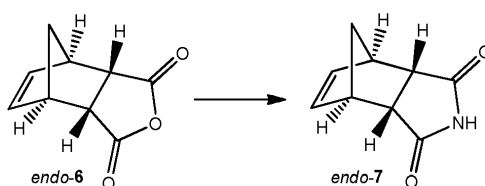


Esquema 2

40 El documento WO2011062284 informa de la preparación del compuesto intermedio 7 a partir del anhídrido 6 en amoniaco acuoso al 30%. Este procedimiento requiere tiempos de reacción muy largos (aproximadamente 5 días), la evaporación de grandes cantidades de agua y una cristalización, y proporciona rendimientos bastante bajos, todo ello en detrimento de la economía y la productividad del proceso.

La publicación J. Am. Chem. Chem. Soc., 1944, 66, 404-407 describe la síntesis del compuesto intermedio 7 haciendo reaccionar 6 con un exceso de carbonato de amonio a altas temperaturas (200°C) para obtener la imida después de la cristalización, con un rendimiento por debajo del 50%. La reacción implica la producción de una gran cantidad de gas que, junto con las elevadas temperaturas requeridas, hace que este procedimiento no sea adecuado para la producción industrial tanto desde el punto de vista económico como en términos de seguridad. El mismo artículo describe la preparación del compuesto intermedio 7 por reacción directa entre el anhídrido fundido 6 y amoníaco gaseoso, seguido por cristalización para obtener el producto deseado con rendimientos bajos (<50%). Dicha reacción también tiene dificultades técnicas y de seguridad cuando se escala para la producción industrial.

Beilstein J. Org. Chem. 2009, 5, No. 81, describe la preparación del diastereoisómero endo del compuesto intermedio 7 (endo-7) en presencia de un exceso de acetato de amonio en ácido acético como disolvente (Esquema 3). La reacción se lleva a cabo a 140°C durante cuatro días y el producto se aísla por extracción después de la evaporación completa del disolvente. Este procedimiento no sólo implica tiempos muy largos, sino también problemas relacionados con la evaporación del disolvente y su posterior gestión de los residuos, lo que la hace poco atractivo desde el punto de vista industrial.



Esquema 3

La preparación de compuestos similares al compuesto intermedio 7 se describe en Heterocycles, 2006, 88, 2259-2267. Los autores declaran que las imidas cíclicas pueden prepararse a partir de los correspondientes anhídridos por reacción con cloruro de amonio en presencia de cantidades considerables de N,N-dimetilaminopiridina (DMAP), que actúa como catalizador (aproximadamente 20-50% molar en comparación con el sustrato a convertir), o con acetato de amonio, bajo el efecto de microondas, demostrando también que la reacción no tiene lugar cuando se utiliza un sistema de calefacción convencional. Los autores describen solamente el procedimiento experimental que utiliza cloruro de amonio en presencia de DMAP; la reacción con acetato de amonio no se describe. La reacción con NH₄Cl/DMAP proporciona rendimientos medio-altos (aproximadamente 80-90%), pero la tecnología de microondas, las purificaciones por cromatografía en columna y el uso de grandes cantidades de DMAP como catalizador, que implica considerables desventajas en términos de costes y purificación del producto, hacen que el procedimiento sea poco atractivo a nivel industrial, debido a su costo e impacto ambiental.

El Intermedio 7 puede obtenerse mediante la reacción de Diels-Alder entre la maleimida 8 y el ciclopentadieno 9, que produce principalmente el isómero endo-7, y numerosas isomerizaciones sucesivas con enriquecimiento gradual del isómero exo mediante cristalizaciones a expensas del rendimiento final y los tiempos de producción. La ruta de síntesis se reporta en IPCOM000204532D, pero sin datos experimentales. La isomerización de compuestos similares se reporta en el documento EP0297078, e implica el uso de altas temperaturas.

Descripción de la invención

En la presente invención se divulga el uso de bases inorgánicas insolubles en el medio de reacción capaces de promover la formación completa del compuesto intermedio 4, neutralizando el equivalente de ácido que se forma durante la reacción entre 2 y 3. El uso de bases inorgánicas insolubles que, puesto que no están presentes en solución, son incapaces de promover la descomposición del producto intermedio 2, permite emplear cantidades estequiométricas de reactivos, garantizando altos rendimientos y reduciendo considerablemente la presencia de impurezas indetectables por detectores UV. Entre las bases inorgánicas, los óxidos e hidróxidos de magnesio y de calcio tienen características adecuadas de uso para neutralizar el ácido que se forma en la reacción de formación del compuesto intermedio 4, ya que son insolubles y económicos.

La preparación del compuesto intermedio 7 a partir del correspondiente anhídrido 6 en presencia de un carboxilato de amonio como sintón de amoníaco en ausencia de disolvente, y la subsiguiente hidrogenación de 7 para producir el compuesto intermedio 5, también se divulgan en la presente invención.

El uso de carboxilatos de amonio en ausencia de disolvente proporciona altos rendimientos y pureza, evitando que se formen subproductos durante la etapa de aislamiento del producto y el uso de disolventes orgánicos. El uso de carboxilatos de amonio en la síntesis de 7 permite un ahorro de costes y un menor impacto ambiental con un procedimiento simple y rápido adecuado para uso industrial.

Descripción detallada de la invención

El objeto de la presente invención es un procedimiento para la preparación de lurasidona a partir de (1R,2R)-

ciclohexano-1,2-diildimetanol 1, que comprende las siguientes etapas:

a) mesilación de 1 para producir (1R,2R)-1,2-bis(metanosulfoniloximetil)ciclohexano 2;

b) reacción de 2 con 3-(piperazin-1-il)benzo[d]isotiazol 3 en un disolvente orgánico, para producir sulfonato de (3aR,7aR)-4'-(benz[d] isotiazol-3-il)octahidroespiro[2H-isoindol-2,1'-piperazinio]metano 4;

5 c) reacción de 4 obtenido en la etapa b) con (3aR,4S,7R,7aS)hexahidro-1H-4,7-metanoisoidolo-1,3(2H)-diona 5 para producir lurasidona,

caracterizado porque la etapa b) se lleva a cabo en presencia de un óxido o hidróxido de calcio o magnesio.

10 En la etapa a), el compuesto intermedio 2 se prepara en presencia de un disolvente orgánico, tal como diclorometano, acetonitrilo, acetona, metilisobutilcetona, acetato de etilo o tolueno, preferiblemente diclorometano o metilisobutilcetona, en presencia de una amina terciaria, preferiblemente trietilamina, diisopropilamina, piridina o lutidina. El anhídrido metanosulfónico y el cloruro de mesilo, preferiblemente el cloruro de mesilo, se pueden usar como agentes mesilantes.

15 La etapa b) tiene lugar en presencia de un disolvente orgánico tal como acetonitrilo, etanol, propanol o isopropanol, preferiblemente isopropanol, o de una mezcla de metilisobutilcetona, isopropanol y acetonitrilo, en presencia de un óxido o hidróxido de calcio o de magnesio, tal como óxido de calcio, óxido de magnesio, hidróxido de calcio o hidróxido de magnesio, preferiblemente hidróxido de calcio. El compuesto intermedio 4 se aísla en presencia de un disolvente tal como heptano, éter diisopropílico, tolueno o xileno, preferiblemente tolueno.

La etapa c) se lleva a cabo en presencia de un disolvente orgánico tal como heptano, tolueno o xileno, preferiblemente tolueno, en presencia de una base inorgánica tal como carbonato de potasio o carbonato de sodio, preferiblemente carbonato de potasio. Luego se aísla la lurasidona mediante los métodos previamente descritos en la literatura.

20 En una realización de la invención, el compuesto intermedio 5 usado en la etapa c) se obtiene mediante un proceso que comprende las siguientes etapas:

d) hacer reaccionar (3aR, 4R,7R,7aS)-3a,4,7,7a-tetrahydro-4,7-metanoisobenzofuran-1,3-diona 6 en presencia de uno o más carboxilatos de amonio C1-C6 en ausencia de disolventes, a la temperatura de fusión de la mezcla, para producir el compuesto intermedio (3aR,4S,7R,7aS)tetrahydro-1H-4,7-metanoisoidolo-1,3(2H)-diona 7;

25 e) hidrogenación de 7 para producir 5.

En la etapa d), el acetato de amonio se usa preferiblemente como carboxilato de amonio C1-C6.

30 En la etapa e), el compuesto intermedio 5 se prepara en un disolvente orgánico o mezclas de disolventes seleccionados entre metanol, etanol y acetato de etilo, preferiblemente metanol o etanol, en presencia de hidrógeno y un catalizador heterogéneo a base de paladio o platino, preferiblemente paladio, más preferiblemente paladio soportado sobre carbono.

De acuerdo con una realización preferida de la invención, la lurasidona se prepara como se describe a continuación.

35 Típicamente, se hace reaccionar 1 equivalente molar de 1 con 1,8-3,0 equivalentes molares de cloruro de mesilo, preferiblemente 2,0-2,2 equivalentes molares, en presencia de una amina terciaria, preferiblemente trietilamina, en una cantidad que varía entre 1,8-5,0 equivalentes molares, preferiblemente entre 2,0-3,0 equivalentes molares. La reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico seleccionado entre acetonitrilo, acetona, metilisobutilcetona, diclorometano y tolueno, preferiblemente metilisobutilcetona, en el intervalo de temperaturas de -5°C a 15°C, preferiblemente a la temperatura de 0°C-5°C. Se utilizan 20-50 volúmenes de disolvente, preferiblemente 20-30 volúmenes en comparación con la cantidad de 1. La reacción se controla por análisis de GC. Cuando la reacción se completa, se añade agua, típicamente 1-2 volúmenes de agua en comparación con el volumen de disolvente, a la mezcla de reacción que contiene el compuesto intermedio 2. La solución orgánica se separa de la fase acuosa y se concentra hasta 3-5 volúmenes, preferiblemente 4 volúmenes. Se añaden 0,9-1,1 equivalentes molares de 3, preferiblemente 1,0 equivalentes molares comparado con la cantidad de 2, se disuelven en 5-20 volúmenes de un disolvente orgánico tal como acetonitrilo, etanol, propanol o isopropanol, preferiblemente isopropanol, o de una mezcla de metilisobutilcetona, isopropanol y acetonitrilo, preferiblemente 5-10 volúmenes de disolvente en comparación con la cantidad de 3. Se añaden 0,9-5,0 equivalentes molares de un óxido o hidróxido de calcio o magnesio, tal como óxido de calcio, óxido de magnesio, hidróxido de calcio o hidróxido de magnesio, preferiblemente 2,0-3,0 equivalentes molares de hidróxido cálcico, a la mezcla resultante. La mezcla se calienta luego a reflujo y se deja a esa temperatura durante 12-24 horas, preferiblemente 18 horas, controlando la reacción mediante análisis por UPLC. Cuando se completa la reacción, se filtra el sólido en suspensión y la solución resultante se concentra hasta un volumen pequeño. La adición de un disolvente apolar tal como tolueno, xileno, heptano o éter diisopropílico, preferiblemente tolueno, provoca la precipitación del compuesto intermedio 4, que se aísla con alto rendimiento y alta pureza (> 98%) por filtración.

50 El compuesto intermedio 4 se suspende después en un disolvente orgánico tal como tolueno, xileno o heptano, preferiblemente tolueno, y se añaden 0,9-1,8 equivalentes molares del compuesto intermedio 5, preferiblemente 1,0-1,2 equivalentes molares del compuesto intermedio 5 en comparación con el compuesto intermedio 4, y 1,0-2,0

5 equivalentes molares de una base inorgánica tal como carbonato de potasio o carbonato de sodio, preferiblemente 1,1-1,3 equivalentes molares de carbonato de potasio. La mezcla se calienta entonces a una temperatura comprendida entre 95°C y el punto de ebullición de la mezcla, preferiblemente 105°C, y se deja a esa temperatura durante 8-18 horas, preferiblemente 15 horas, controlando la reacción mediante análisis por UPLC. Cuando se completa la reacción, se añade agua, típicamente 0,2-0,5 volúmenes de agua en comparación con el volumen de disolvente, a la mezcla de reacción, y se separa la mezcla. Luego se concentra la solución orgánica y se trata el residuo con un disolvente tal como etanol, propanol o isopropanol, típicamente isopropanol, para producir lurasidona, o se trata con una solución de HCl para producir clorhidrato de lurasidona, con rendimientos superiores al 98% y pureza, medida por HPLC, superior al 99%.

10 De acuerdo con una realización preferida de la invención, el compuesto intermedio 5 se prepara como se describe a continuación.

15 Típicamente, se calientan 1 equivalente molar de anhídrido 6 y 0,9-10 equivalentes molares de uno o más carboxilatos de amonio C1-C6, preferiblemente 1,0-5,0 equivalentes molares de acetato de amonio, a la temperatura de fusión de la masa y hasta la disolución completa del anhídrido 6. La reacción se controla por análisis de GC. Cuando se completa la reacción, se añade agua a la mezcla, preferiblemente 2-3 volúmenes en comparación con la cantidad de carboxilato de amonio, y se aísla el sólido que precipita por filtración, para obtener el compuesto intermedio 7 con rendimientos cuantitativos (> 98%) y alta pureza (> 98%).

20 El compuesto intermedio 7 se disuelve a continuación en 5-50 volúmenes de un disolvente orgánico tal como metanol, etanol, isopropanol y acetato de etilo, preferiblemente 8-10 volúmenes de metanol. Se añade un catalizador metálico heterogéneo tal como PdO, Pd soportado sobre carbono, Pd soportado sobre sílice, PtO₂, Pt soportado sobre carbono o Pt soportado sobre sílice, preferiblemente 0,01-0,03 pesadas de Pd soportadas sobre carbono en comparación con la cantidad de compuesto intermedio 7 a esta solución. Luego se hace reaccionar la mezcla en atmósfera de hidrógeno, y se controla la reacción mediante análisis por GC. Cuando se completa la reacción, se concentra la mezcla de reacción y se aísla el producto 5 con rendimientos cuantitativos (> 98%) y alta pureza (> 98%) por precipitación, añadiendo agua, típicamente 2-5 volúmenes de agua en comparación con la cantidad inicial del compuesto intermedio 7.

25 El procedimiento de acuerdo con la invención es particularmente ventajoso ya que se caracteriza por altos rendimientos y alta pureza tanto de los compuestos intermedios como del producto final (lurasidona o clorhidrato de lurasidona).

30 El procedimiento de la invención hace uso de reactivos muy económicos de baja toxicidad, tales como acetato de amonio e hidróxido de calcio, permitiendo así el fácil aislamiento de los compuestos intermedios de síntesis y la reducción del impacto ambiental del proceso.

35 En la preparación del compuesto intermedio 5 a través del compuesto intermedio 7, usando un carboxilato de amonio como medio de reacción, se incrementan los rendimientos y la pureza y se reducen los tiempos de preparación del compuesto intermedio, evitando el uso de amoníaco gaseoso o autoclaves de alta presión o el uso de disolventes orgánicos costosos y/o contaminantes, simplificando así considerablemente las etapas de elaboración y de aislamiento del producto. La sencillez y rapidez del procedimiento lo hacen apto para uso industrial.

40 La síntesis del compuesto intermedio 4, realizada en presencia de una base inorgánica que es económica y poco soluble o reactiva, tal como hidróxido de calcio, permite el uso de cantidades estequiométricas de reactivos, a diferencia de los procedimientos publicados hasta la fecha, en los que se utiliza un exceso del compuesto intermedio 2 costoso o un exceso del derivado de piperazina 3, también relativamente costoso. La posibilidad de separar fácilmente la base inorgánica, utilizando una sal de calcio insoluble, y aislamiento del compuesto intermedio 4 (una sal de amonio cuaternario soluble en agua) con alta pureza, conduce a la producción de lurasidona o un clorhidrato de lurasidona con una pureza superior al 99% medida por HPLC.

La invención se ilustra con detalle en los siguientes ejemplos.

Ejemplos

45 Ejemplo 1: síntesis de 7

50 Se calienta una mezcla de anhídrido 6 (39,56 g, 0,241 mol) y acetato de amonio (55,73 g, 0,723 mol) a 135°C. El líquido resultante se agita entonces a 135°C hasta que se completa la reacción. El líquido se enfría y se añade agua (200 ml) en aproximadamente media hora. Luego se enfría la suspensión resultante y se centrifuga el sólido blanco y se lava con 100 ml de agua para obtener la imida 7 en forma de un sólido blanco (peso seco 39,34 g, rendimiento del 100%, pureza [GC] 99,77%).

Ejemplo 2: síntesis de 5

55 En un autoclave, se suspenden en metanol (600 ml), 2 g de paladio sobre carbono (10% p/p en 50% de H₂O) e imida 7 (34,6 g, 0,212 moles). Se cierra luego el autoclave y se hace inerte con nitrógeno, y se introduce hidrógeno (8 atm). La reacción se controla mediante el consumo de hidrógeno y por GC. Cuando se completa la reacción, se concentra la solución hasta un volumen pequeño y se añade agua (200 ml) a la suspensión resultante en aproximadamente media

hora. Luego se enfría la suspensión y se filtra el sólido blanco y se lava con 25 ml de agua para obtener la imida 5 (peso seco 31,8 g, rendimiento del 91%, pureza [GC] 99,98%).

Ejemplo 3: síntesis de 4

5 Se disuelve el compuesto intermedio 1 (13,5 g, 96,3 mmol) en una mezcla de metil isobutil cetona (400 ml) y trietilamina (50 ml). La solución se enfría a continuación de 0°C a 5°C y se añade gota a gota cloruro de mesilo (14,9 ml, 192 mmoles). Después de la adición, se agita la masa hasta que se completa la reacción, y se añade agua (400 ml). Las dos fases se separan y se concentra la fase orgánica para obtener una solución que contiene 26,10 g de 2, rendimiento del 92,8%.

10 Se añade a esta solución una solución de 3 (19,1 g, 86,9 mmol) en alcohol isopropílico (300 ml) e hidróxido de calcio (19,2 g, 260 mmol). A continuación, se calienta la reacción a la temperatura de reflujo durante 20 horas y se controla mediante UPLC. Cuando se completa la reacción, se deja enfriar la mezcla a temperatura ambiente y se filtran las sales a través de un filtro Büchner y se lavan con alcohol isopropílico (55 ml). Después, se concentra la solución orgánica y se añade tolueno (85 ml) a la suspensión. El sólido se filtra a continuación a través de un embudo Büchner y se lava con tolueno (40 ml) para obtener 4 como un sólido blanco, 35,74 g, rendimiento del 97,1% a partir del compuesto intermedio 2, pureza [HPLC] 99,72%.

15

Ejemplo 4: síntesis de lurasidona

20 Se suspenden el compuesto intermedio 4 (32,2 g, 76,1 mmol), el compuesto intermedio 5 (13,83 g, 83,7 mmol) y carbonato de potasio (12,62 g, 91,3 mmol) en tolueno (300 ml), y la suspensión resultante se calienta a 105°C durante 15 h, siendo la reacción controlada por UPLC. Una vez completada la reacción, se deja enfriar la mezcla a temperatura ambiente y se añade agua (100 ml). Las fases se separan, la solución orgánica se concentra hasta un pequeño volumen, y se aísla lurasidona como el clorhidrato después de tratamiento con HCl en una solución alcohólica 39,6 gramos, rendimiento del 98,4%, pureza [HPLC] 99,2%).

Ejemplo 5: síntesis industrial de 7

25 Se calienta una mezcla de anhídrido 6 (70,0 kg, 426,4 moles) y acetato de amonio (98,6 kg, 1279,2 moles) a 135°C. El líquido resultante se agita entonces a 135°C hasta que se completa la reacción. El líquido se enfría y se añade agua (360 l) en aproximadamente media hora. A continuación, se enfría la suspensión resultante y el sólido blanco se centrifuga y se lava con 180 litros de agua para obtener la imida 7 en forma de un sólido blanco (peso seco 68,8 kg, rendimiento del 98,8%, pureza [GC] 99,84%).

Ejemplo 6: síntesis industrial de 5

30 En un autoclave, se suspenden 3,8 kg de paladio sobre carbono (10% p/p en 50% de H₂O) e imida 7 (68,8 g, 421,3 moles) en metanol (1.000 l). Se cierra luego el autoclave y se hace inerte con nitrógeno, y se introduce hidrógeno (8 atm). La reacción se controla mediante el consumo de hidrógeno y por GC. Cuando se completa la reacción, se concentra la solución hasta un volumen pequeño y se añade agua (200 ml) a la suspensión resultante en aproximadamente media hora. Luego se enfría la suspensión y se filtra el sólido blanco y se lava con 50 l de agua para obtener la imida 5 (peso seco 63,6 g, rendimiento del 91,4%, pureza [GC] 99,99%).

35

Ejemplo 7: síntesis industrial de 4

40 Se disuelve el compuesto intermedio 1 (10,6 kg, 73,5 moles) en una mezcla de metil isobutil cetona (315 l) y trietilamina (35 l). La solución se enfría a continuación entre 0°C y 5°C y se añade cloruro de mesilo (11,7 l, 151 moles) en 60 minutos. Después de la adición, la masa se agita hasta que se completa la reacción, y se añade agua (315 l). A continuación, se separan las dos fases y se concentra la fase orgánica para obtener una solución que contiene 20,44 kg de 2, rendimiento del 92,6%.

40

45 Se añade a esta solución una solución de 3 (14,9 kg, 68,1 moles) en alcohol isopropílico (235 l) e hidróxido de calcio (15,1 kg, 204,3 moles). A continuación, se calienta la reacción a la temperatura de reflujo durante 20 horas y se controla mediante UPLC. Cuando se completa la reacción, se deja enfriar la mezcla a temperatura ambiente, y se centrifugan las sales y se lavan con alcohol isopropílico (43 l). Después, se concentra la solución orgánica y se añade tolueno (65 l) a la suspensión. El sólido se centrifuga a continuación y se lava con tolueno (32 l) para obtener 4 como un sólido blanco, 28,8 kg, rendimiento del 97,3%, pureza [HPLC] 99,87%).

45

Ejemplo 8: síntesis industrial de lurasidona

50 Se suspenden el compuesto intermedio 4 (28,8 kg, 66,2 moles), el compuesto intermedio 5 (12,0 kg, 72,8 moles) y el carbonato de potasio (11,0 kg, 79,7 moles) en tolueno (270 l), y la suspensión resultante se calienta a 105°C durante 15 horas, controlando la reacción mediante UPLC. Cuando la reacción se completa, la mezcla se deja enfriar a temperatura ambiente y se añade agua (90 l). Las fases se separan, la solución orgánica se concentra hasta un pequeño volumen y se aísla lurasidona como el clorhidrato después de tratamiento con HCl en isopropanol (34,4 kg, rendimiento del 98,3%, pureza [HPLC] 99,49%).

50

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de lurasidona a partir de (1R,2R)-ciclohexano-1,2-diildimetanol 1 que comprende las siguientes etapas:
- a) mesilación de 1 para producir (1R,2R)-1,2-bis(metanosulfoniloximetil)ciclohexano 2;
- 5 b) reacción de 2 con 3-(piperazin-1-il)benzo[d]isotiazol 3 en un disolvente orgánico, para producir sulfonato de (3aR,7aR)-4'-(benz[d] isotiazol-3-il)octahidroespiro[2H-isoindol-2,1'-piperazinio]metano 4;
- c) reacción de 4 obtenido en la etapa b) con (3aR,4S,7R,7aS)hexahidro-1H-4,7-metanoisoindolo-1,3(2H)-diona 5 para producir lurasidona,
- caracterizado porque la etapa b) se lleva a cabo en presencia de un óxido o hidróxido de calcio o magnesio.
- 10 2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la etapa b) se efectúa en presencia de hidróxido cálcico.
3. El procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2, en el que en la etapa b) se utilizan 0,9-1,1 equivalentes molares, preferiblemente 1,0 equivalentes molares, de 3 con respecto a 2.
- 15 4. El procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1-3, en el que en la etapa b) el disolvente orgánico se selecciona del grupo que consiste en acetonitrilo, etanol, propanol, isopropanol, preferiblemente isopropanol, o una mezcla de metilisobutilcetona, isopropanol y acetonitrilo.
5. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto intermedio 5 utilizado en la etapa c) se obtiene con un procedimiento que comprende las siguientes etapas:
- 20 d) hacer reaccionar (3aR, 4R,7R,7aS)-3a,4,7,7a-tetrahidro-4,7-metanoisobenzofuran-1,3-diona 6 en presencia de uno o más carboxilatos de amonio C1-C6 en ausencia de disolventes, a la temperatura de fusión de la mezcla, para producir el compuesto intermedio (3aR,4S,7R,7aS)tetrahidro-1H-4,7-metanoisoindolo-1,3(2H)-diona 7;
- e) hidrogenación de 7 para producir 5.
6. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, en el que en la etapa d) se utilizan 0,9-10 equivalentes molares de uno o más carboxilatos de amonio C1-C6, preferiblemente 1,0-5,0 equivalentes molares de acetato de amonio, por 1
- 25 equivalente molar de 6.