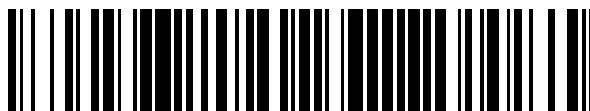


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 659 577**

51 Int. Cl.:

**C07D 211/24** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.10.2005 PCT/EP2005/011020**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.04.2006 WO06040155**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.10.2005 E 05793645 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.09.2016 EP 1802573**

54 Título: **Proceso para la síntesis de 4-(3-metanosulfonilfenil)-1-N-propil-piperidina**

30 Prioridad:

**13.10.2004 US 618196 P**

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

**16.03.2018**

73 Titular/es:

**TEVA PHARMACEUTICALS INTERNATIONAL  
GMBH (100.0%)  
Schlüsselstrasse 12  
8645 Jona, CH**

72 Inventor/es:

**GAUTHIER, DONALD R.;  
DESMOND, RICHARD y  
DEVINE, PAUL N.**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**Observaciones :**

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

ES 2 659 577 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 de 4-(3-metanosulfonilfenil)-1-N-propil-piperidina

### ANTECEDENTES DE LA INVENCION

5 La 4-(3-metanosulfonilfenil)-1-n-propilpiperidina es útil como moduladora de la neurotransmisión por dopamina y tiene aplicación terapéutica, por ejemplo en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y la esquizofrenia. Los métodos de síntesis para preparar la 4-(3-metanosulfonilfenil)-1-n-propilpiperidina se han descrito en la Publicación de Patente WO 01/46145.

10 De acuerdo con la presente invención, se proveen procesos para la preparación de 4-(3-metanosulfonilfenil)-1-n-propilpiperidina, y sales farmacéuticamente aceptables de la misma. El proceso objeto provee 4-(3-metanosulfonilfenil)-1-N-propilpiperidina con un alto rendimiento y pureza a la vez que se minimiza el número de pasos de síntesis.

Sato K., y col. (Tetrahedron, vol. 57, pp. 2469-2476) describen la oxidación de sulfuros aromáticos y alifáticos a sulfóxidos o sulfonas con peróxido de hidrógeno al 30% en condiciones libres de solvente orgánico y de halógenos.

15 El documento WO 01/46144 divulga compuestos de 4-(fenil-N-alkil)-piperazina o 4-(fenil-N-alkil)-piperidina 3-sustituídos y su uso para el tratamiento de trastornos mediados por dopamina.

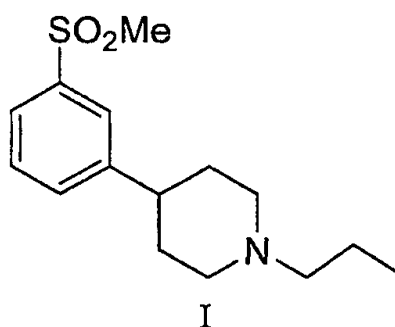
### RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención está dirigida a procesos para la preparación de 4-(3-metanosulfonil-fenil)-1-n-propilpiperidina y sales farmacéuticamente aceptables de la misma.

### 20 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con procesos para la preparación de 4-(3-metanosulfonilfenil)-1-n-propilpiperidina, la cual es útil como agente farmacológico.

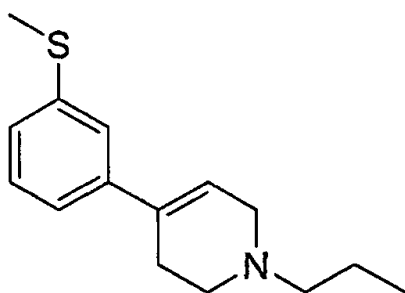
La presente invención está dirigida a un proceso para la preparación de 4-(3-metanosulfonilfenil)-1-n-propilpiperidina de fórmula I:



25

o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, que comprende:

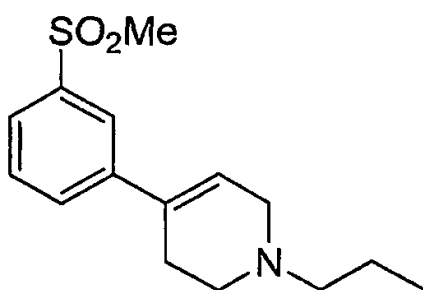
oxidar un sulfuro de fórmula II:



II

con un agente catalizador de la oxidación y un oxidante;

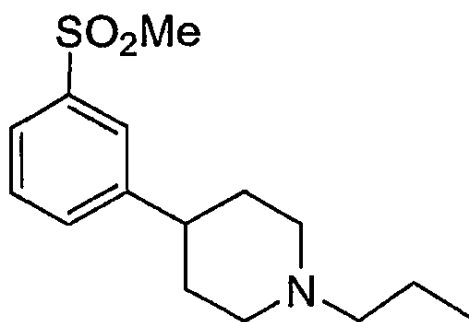
para dar un compuesto de fórmula III:



III

5 seguido por la reducción catalítica del compuesto de fórmula III;

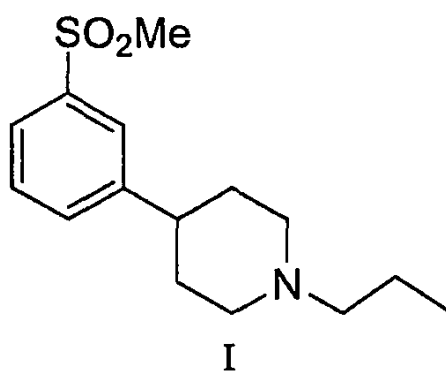
para dar el compuesto de fórmula (I):



I

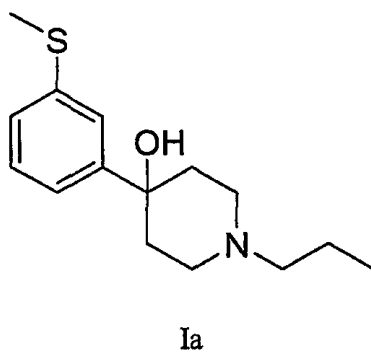
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 Una forma de realización de la presente invención está dirigida a un proceso para la preparación de 4-(3-metanosulfonil-fenil)-1-n-propilpiperidina de fórmula (I):



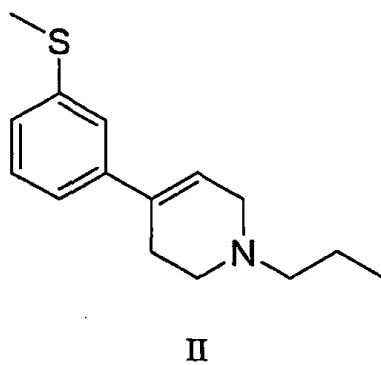
o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, que además comprende:

deshidratar un alcohol de fórmula Ia:



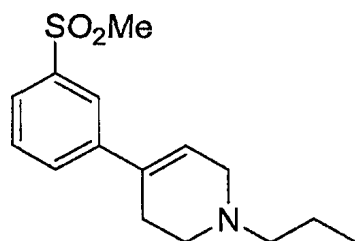
5 con un ácido fuerte;

para dar un sulfuro de fórmula II:



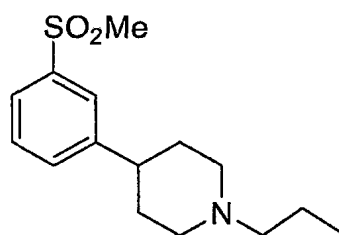
oxidar el sulfuro de fórmula II con un agente catalizador de la oxidación y un oxidante;

para dar un compuesto de fórmula III:



III

seguido por la reducción catalítica del compuesto de fórmula III; para dar el compuesto de fórmula (I):



I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 En una forma de realización de la presente invención, el ácido fuerte es un ácido fuerte inorgánico o un ácido fuerte orgánico. En una forma de realización de la presente invención el ácido fuerte se selecciona de ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido fluorhídrico, ácido nítrico y ácido trifluoroacético. Opcionalmente, la deshidratación del alcohol de fórmula Ia con un ácido fuerte se lleva a cabo en un solvente. En una forma de realización de la presente invención el solvente se selecciona de tolueno, xileno, hexanos y agua.
- 10 En una forma de realización de la presente invención el agente catalizador de la oxidación es un agente oxidante de tungsteno, rutenio, molibdeno, osmio o cromo.  
  
En una forma de realización de la presente invención el agente catalizador de la oxidación es un agente oxidante de tungsteno. En un aspecto de esta forma de realización, el agente oxidante de tungsteno es tungstato de sodio.
- 15 En una forma de realización de la presente invención el oxidante es un peróxido. En un aspecto de esta forma de realización, el peróxido es peróxido de sodio, peróxido de hidrógeno, hipoclorito de sodio, bromato de sodio, periodato de sodio, ácido peroxiacético o ácido peroxibenzoico. En un aspecto adicional de esta forma de realización, el peróxido es peróxido de sodio. Dentro de esta forma de realización, el peróxido es una solución acuosa de peróxido de sodio.
- 20 En una forma de realización de la presente invención el paso de oxidar el sulfuro de fórmula II se lleva a cabo a un pH menor que 3. Dentro de esta forma de realización, el paso de oxidar el sulfuro de fórmula II se lleva a cabo a un pH menor que 2. Además dentro de esta forma de realización, el paso de oxidar el sulfuro de fórmula II se lleva a cabo un pH menor que 1.
- 25 En una forma de realización de la presente invención el paso de oxidar el sulfuro de fórmula II se lleva a cabo a una temperatura mayor que 30°C (inclusive). Dentro de esta forma de realización, el paso de oxidar el sulfuro de fórmula II se lleva a cabo a una temperatura mayor que 40°C (inclusive). Además dentro de esta forma de realización, el paso de oxidar el sulfuro de fórmula II se lleva a cabo a una temperatura entre 40°C y 60°C (inclusive). Además dentro de esta forma de realización, el paso de oxidar el sulfuro de fórmula II se lleva a cabo a una temperatura entre 50°C y 55°C (inclusive ).
- 30 Los solventes preferidos para llevar a cabo el paso de oxidar el sulfuro de fórmula II comprenden una solución acuosa con un solvente orgánico que se selecciona de tolueno, tetrahidrofurano (THF), éter dietílico, diglima y metil-t-butil éter. El solvente orgánico más preferido es el tolueno.

En una forma de realización de la presente invención el paso de la reducción catalítica del compuesto de fórmula III comprende una hidrogenación catalítica. Dentro de esta forma de realización, el paso de la reducción catalítica del compuesto de fórmula III comprende una hidrogenación catalítica con un catalizador de paladio, un catalizador de platino o un catalizador de rutenio. Dentro de esta forma de realización, el paso de la reducción catalítica del compuesto de fórmula III comprende una hidrogenación catalítica con un catalizador de paladio. Dentro de esta forma de realización, el paso de la reducción catalítica del compuesto de fórmula III comprende una hidrogenación catalítica con un catalizador de paladio sobre carbono. Además dentro de esta forma de realización, el paso de la reducción catalítica del compuesto de fórmula III comprende una hidrogenación catalítica con un catalizador de paladio sobre carbono al 10% o un catalizador de paladio sobre carbono al 5%.

En una forma de realización alternativa de la presente invención, el paso de la reducción catalítica del compuesto de fórmula III comprende una hidrogenación de transferencia catalítica. Dentro de esta forma de realización, el paso de la reducción catalítica del compuesto de fórmula III comprende una hidrogenación de transferencia catalítica con un catalizador de rodio o un catalizador de rutenio y una fuente de transferencia de hidrógeno. Dentro de esta forma de realización, el catalizador de rodio se puede seleccionar de bis(cloruro de (pentametilciclopentadienil)rodio) y bis(cloruro de (ciclopentadienil)rodio), opcionalmente en presencia de ligandos alternativos. Dentro de esta forma de realización, el catalizador de rutenio se puede seleccionar de bis(cloruro de (4-isopropil-toluenil)rutenio) y bis(cloruro de (ciclopentadienil)rutenio), opcionalmente en presencia de ligandos alternativos. Dentro de esta forma de realización, la fuente de transferencia de hidrógeno puede ser un ácido o un alcohol, tal como ácido fórmico, metanol, etanol, isopropanol, isobutanol o n-butanol. En esta forma de realización, opcionalmente hay presente una base con la fuente de transferencia de hidrógeno. La base puede ser una base inorgánica tal como una base que se selecciona de hidróxido de potasio o de sodio, carbonato de potasio o de sodio, bicarbonato de potasio o de sodio, alcóxidos de potasio o de sodio, y similares. Los alcóxidos pueden derivar de alcoholes primarios, secundarios o terciarios inferiores ( $C_1-C_5$ ) o superiores ( $>C_6$ ).

Los solventes para llevar a cabo el paso de la reducción catalítica del compuesto de fórmula III incluyen una solución acuosa con un alcohol, tal como un alcohol que se selecciona de metanol, etanol, isopropanol, isobutanol o n-butanol. Dentro de esta forma de realización, el alcohol puede ser metanol.

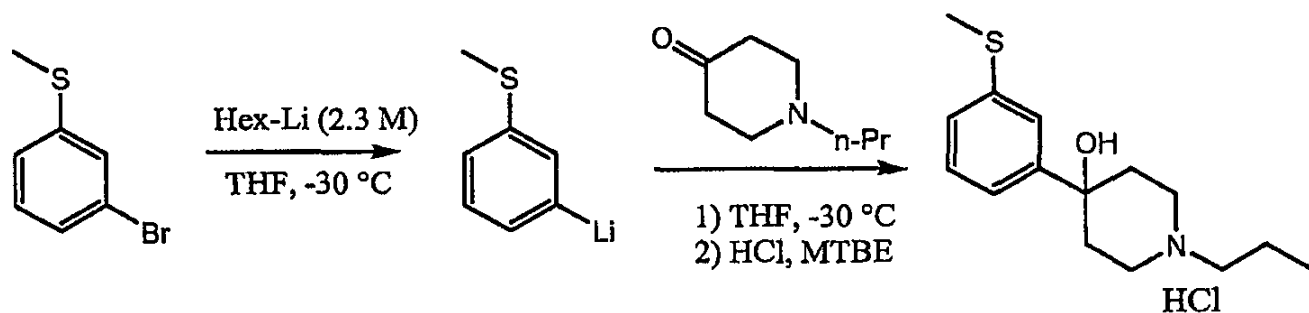
El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables que incluyen a bases inorgánicas u orgánicas y ácidos inorgánicos u orgánicos. Las sales se pueden preparar a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos inorgánicos y orgánicos. Dichos ácidos incluyen a ácido acético, bencenosulfónico, benzoico, camforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, mícico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluenosulfónico, y similares. Los preferidos son los ácidos bencenosulfónico, cítrico, bromhídrico, clorhídrico, maleico, fumárico, succínico y tartárico. Ha de comprenderse que, como se usa en la presente, las referencias a los compuestos de la presente invención también incluyen a las sales farmacéuticamente aceptables.

Los materiales de partida y los reactivos para los procesos objeto están comercialmente disponibles o se conocen de la literatura o bien se pueden preparar siguiendo los métodos de la literatura que están descritos para compuestos análogos. Las habilidades para llevar a cabo la reacción y la purificación de los productos de reacción resultantes son conocidas en el arte. Los procedimientos de purificación incluyen cristalización, destilación, cromatografía en fase normal o en fase reversa.

Los siguientes ejemplos se proveen solo a modo de ilustración, y de ninguna manera limitan el alcance de la invención.

## EJEMPLOS

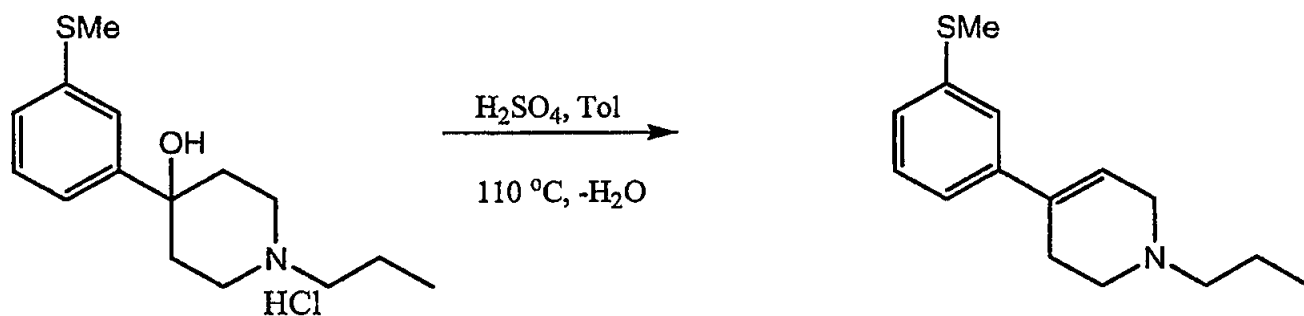
### EJEMPLO 1



| Materiales        | PM     | Cantidad        | Moles | Densidad |
|-------------------|--------|-----------------|-------|----------|
| 3-Bromo-tioanisol | 203,10 | 2500 g (1,66 L) | 12,31 | 1,51     |
| Hexilitio 2,3 M   |        | 5,6 L           | 12,93 |          |
| THF               |        | 12,5 L          |       |          |
| 1-Pr-4-piperidona | 141,21 | 1826 g (1,95 L) | 12,93 | 0,936    |
| HCl 5 N           |        | 5,9 L           | 29,5  |          |
| MTBE              |        | 15 L            |       |          |

A una solución a  $-45\text{ }^\circ\text{C}$  de 3-Br-tioanisol en THF se agregó Hex-Li en 1 h manteniendo la temperatura de reacción a  $< -35\text{ }^\circ\text{C}$  a lo largo del agregado. Al fin alizar el agregado, se ensayó el lote para ver la conversión del material de partida a aril-litio. Se mantuvo el lote entre  $-35$  y  $-45\text{ }^\circ\text{C}$  hasta llegar a  $<0,5\text{ A\%}$  de 3-Br-tioanisol. Se agregó lentamente 1-propil-4-piperidona al lote a  $-45\text{ }^\circ\text{C}$  manteniendo la temperatura de reacción a  $< -35\text{ }^\circ\text{C}$  a lo largo del agregado. Al finalizar el agregado, se lavó el embudo de agregado con THF y se dejó asentar la reacción durante 10 min a  $< -35\text{ }^\circ\text{C}$ . Se extinguió la reacción con HCl 5N manteniendo la temperatura a  $<20\text{ }^\circ\text{C}$  durante la extinción. Se agregó MTBE a la lechada que se formó y se enfrió la mezcla a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  y se dejó asentar durante 30 min. Se filtró la lechada y se lavaron los sólidos con MTBE ( $1 \times 5\text{ mL/g}$  vs. el Br-tioanisol inicial). La sal de la torta del filtro se secó bajo  $\text{N}_2$ .

## EJEMPLO 2

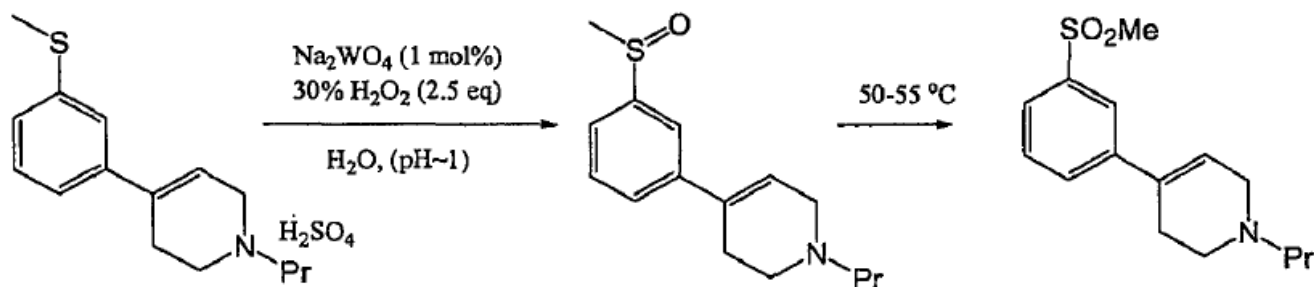


| Materiales      | PM     | Cantidad | Moles |
|-----------------|--------|----------|-------|
| Alcohol         | 301,88 | 3,87 kg  | 12,8  |
| Ácido sulfúrico | 18 M   | 710 ml   | 12,8  |
| Tolueno         |        | 20 L     |       |
| Agua            |        | 20 L     |       |

|                 |        |                    |  |
|-----------------|--------|--------------------|--|
| Sulfona-alqueno | 247,41 | (teórico= 3,17 kg) |  |
|-----------------|--------|--------------------|--|

5

### EJEMPLO 3



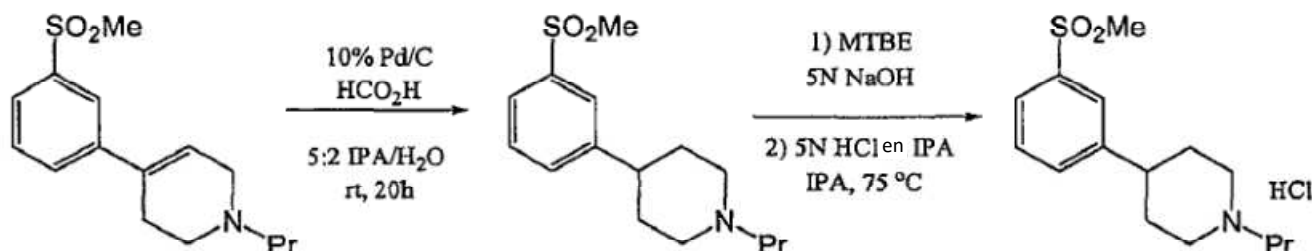
| <b>Materiales</b>                                  | <b>PM</b> | <b>Cantidad</b>    | <b>Moles</b> | <b>Densidad</b> |
|----------------------------------------------------|-----------|--------------------|--------------|-----------------|
| Sulfuro-alqueno                                    | 247,41    | 3,30 kg            | 13,34        |                 |
| Na <sub>2</sub> WO <sub>4</sub> x H <sub>2</sub> O | 329,85    | 43,9 g             | 0,133        |                 |
| H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> al 30%               | 34,01     | 3,78 kg (3,41 L)   | 33,35        | 1,110           |
| NaOH 5 N (1,5 ml/g Teórico)                        |           | 5,6 L              | 12,0         |                 |
| NaOH 1 N                                           |           | 5,6 L              |              |                 |
| Solución salina al 20%                             |           | 5,6 L              |              |                 |
| Tolueno (5 ml/g Teórico)                           |           | 19 L               |              |                 |
| n-hetano                                           |           | 22,4 L             |              |                 |
| Sulfona-alqueno                                    | 279,41    | (Teórico: 3,73 kg) | 13,34        |                 |
| Na <sub>2</sub> SO <sub>3</sub>                    | 126,04    | 0,84 kg            | 6,67         |                 |

10

15



temperatura entre 50 y 55 °C en 1 hora. La lechada resultante se enfrió a 23 °C en un periodo de entre 0,5 y 1h, se dejó asentar durante 0,5 h y se filtró a temperatura ambiente. La torta del filtro se lavó con 1:3 tolueno/heptano (4 mL/g, 12 L) y luego se secó a 50 °C al vacío con una purga de N<sub>2</sub>. El rendimiento típico fue entre 75 y 80 %, con >99 % en peso y 99 A% de pureza. Sobre las fases acuosas combinadas (capa acuosa después de NaOH 5 N, después de lavar con NaOH 1 N, después de lavar con solución salina al 20%) a 23 °C se agregó Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> sólido hasta que la prueba de peróxidos dio negativa mediante tiras reactivas Quantofix. Se registra una exoterma de ~3 °C.

**EJEMPLO 4**

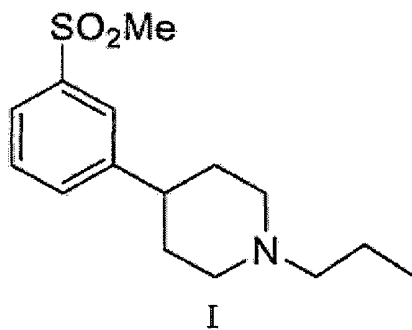
| Material                  | PM     | Cantidad            | Moles           | Densidad |
|---------------------------|--------|---------------------|-----------------|----------|
| Sulfona-alqueno           | 279,41 | 3,00 kg             | 10,74           |          |
| Pd/C al 10%               |        | 600 g               |                 |          |
| HCO <sub>2</sub> H        | 46,02  | 2,47 kg (2,03 L)    | 53,68 (5 eq.)   | 1,22     |
| IPA                       |        | 15 L                |                 |          |
| H <sub>2</sub> O          |        | 6 L                 |                 |          |
| Base libre                | 281,41 | (Teórico = 3,02 kg) | 10,74           |          |
| NaOH 5 N                  |        | 7,5 L               | 37,58 (3,5 eq.) |          |
| MTBE (10 ml/g)            |        | 30 L                |                 |          |
| H <sub>2</sub> O (3 ml/g) |        | 9,0 L               |                 |          |
| HCl 5N en IPA             |        | 2,58 L              | 12,88 (1,2 eq.) |          |
| IPA (9,2 mL/g)            |        | 27,6 L              |                 |          |
| sal de HCl                | 317,88 | (Teórico = 3,41 kg) | 10,74           |          |

Se agregó HCO<sub>2</sub>H (5 eq.) a una lechada de sulfona-alqueno en IPA. A la solución resultante se agregó una suspensión de Pd/C al 10% en agua (5 ml/g). Se dejó asentar la suspensión a RT entre 16 y 24 h hasta que la sulfona-alqueno fue <0,10 A%. Se filtró el lote a través de una almohadilla de solka flocc y se lavó la torta del filtro con 1:1 IPA/agua (2 mL/g). El ensayo típico de la combinación de filtrado y lavado tuvo entre 95 y 98 % de rendimiento. Se transfirió el filtrado a un recipiente de extracción de 100 L conteniendo NaOH 5 N y MTBE preenfriado a 15 °C. Se separó la fase acuosa y se lavó la fase de MTBE con H<sub>2</sub>O (3 mL/g). La capa de MTBE se concentró a 4 mL/g de volumen total (12 L), se lavó rápidamente con IPA (2 x 5 mL/g) para eliminar el MTBE y el agua, luego se diluyó a 9 mL/g en IPA (contenido de H<sub>2</sub>O típico de entre 0,5 y 1%). Se entibió el filtrado a 65 °C y se agregó HCl 5 N en IPA. La lechada resultante se calentó a entre 75 y 80 °C hasta que todos los sólidos estén disueltos. Se enfrió lentamente la solución se le agregó sal de HCl pura a entre 65 y 70 °C. Se

dejó asentar la lechada a entre 65 y 70 °C durante 1 hora y luego se enfrió lentamente a 23 °C en 1 h. Se filtró la lechada, se lavó con IPA (3 ml/g), y se secó sobre N<sub>2</sub>.

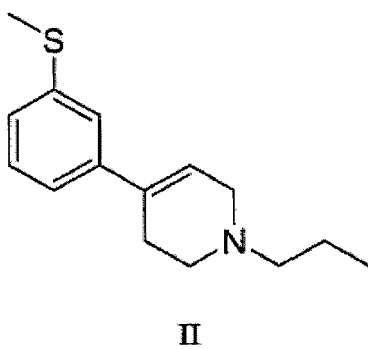
REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula I:



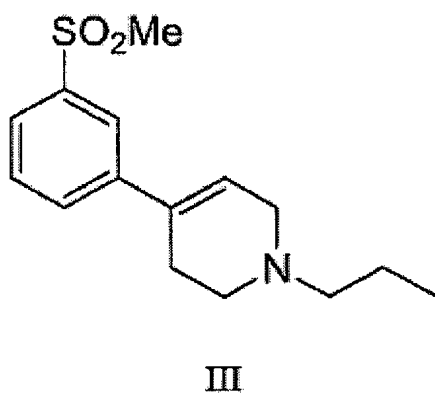
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende:

5 oxidar un sulfuro de fórmula II:

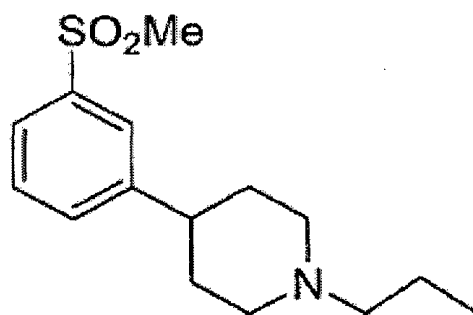


con un agente catalizador de la oxidación y un oxidante;

para dar un compuesto de fórmula III:



10 seguido por la reducción catalítica del compuesto de fórmula III; para dar el compuesto de fórmula I:

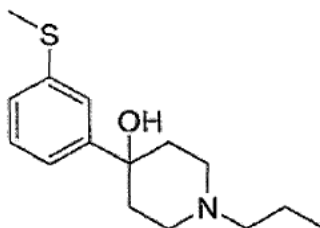


I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El proceso de la reivindicación 1 que además comprende:

deshidratar un alcohol de fórmula Ia:



Ia

5

con un ácido fuerte;

para dar el sulfuro de fórmula II.

10 3. El proceso de la reivindicación 2, en donde el ácido fuerte se selecciona de ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido fluorhídrico, ácido nítrico y ácido trifluoroacético.

4. El proceso de la reivindicación 2 o 3, en donde la deshidratación del alcohol de fórmula Ia con un ácido fuerte se lleva a cabo en un solvente que se selecciona de tolueno, xileno, hexanos y agua.

5. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el agente catalizador de la oxidación es un agente oxidante de tungsteno.

15 6. El proceso de la reivindicación 5, en donde el agente oxidante de tungsteno es tungstato de sodio.

7. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el oxidante es un peróxido.

8. El proceso de la reivindicación 7, en donde el peróxido es peróxido de sodio.

9. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el paso de oxidar el sulfuro de fórmula II se lleva a cabo a un pH menor que 3, preferiblemente a un pH menor que 2.

20 10. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el paso de oxidar el sulfuro de fórmula II se lleva a cabo a una temperatura entre 40°C y 60°C.

11. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde la reducción catalítica del compuesto de fórmula III comprende una hidrogenación catalítica con un catalizador de paladio, un catalizador

de platino o un catalizador de rutenio.

**12.** El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde la reducción catalítica del compuesto de fórmula III comprende una hidrogenación catalítica con un catalizador de paladio.

5 **13.** El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde la reducción catalítica del compuesto de fórmula III comprende una hidrogenación catalítica con un catalizador de paladio sobre carbono, preferiblemente con un catalizador de paladio sobre carbono al 10%.

**14.** El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde el paso de la reducción catalítica del compuesto de fórmula III se lleva a cabo en una solución acuosa con un alcohol.