

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 781 978**

51 Int. Cl.:

C07D 211/78 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
C07C 227/22 (2006.01)
C07C 229/08 (2006.01)
C07C 269/04 (2006.01)
C07C 271/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.03.2016 PCT/EP2016/056244**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.09.2016 WO16150953**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.03.2016 E 16710993 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.02.2020 EP 3274331**

54 Título: **Fabricación de 4,5,6,7-tetrahidroisozaxolo[5,4-c]piridin-3-ol**

30 Prioridad:

24.03.2015 DK 201500181

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

09.09.2020

73 Titular/es:

**H. LUNDBECK A/S (100.0%)
 Ottiliavej 9
 2500 Valby, DK**

72 Inventor/es:

**DE FAVERI, CARLA y
 HUBER, FLORIAN, ANTON, MARTIN**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 781 978 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

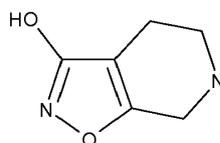
Fabricación de 4,5,6,7-tetrahidroisoxazolo[5,4-c]piridin-3-ol

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la síntesis de 4,5,6,7-tetrahidroisoxazolo[5,4-c]piridin-3-ol abreviado THIP, que tiene el nombre INN de gaboxadol, a partir de pirrolidin-2-ona. El procedimiento comprende un nuevo procedimiento directo para obtener el compuesto intermedio 5-hidroxi-3,6-dihidropiridin-1,4(2H)-dicarboxilato de dimetilo o el compuesto intermedio 5-hidroxi-3,6-dihidropiridin-1,4(2H)-dicarboxilato de dietilo.

Antecedentes

10 El compuesto 4,5,6,7-tetrahidroisoxazolo[5,4-c]piridin-3-ol abreviado THIP, que tiene el nombre INN de gaboxadol, se describió por primera vez en la patente EP n.º 0000338 y tiene la estructura molecular representada a continuación.



(gaboxadol)

15 El gaboxadol es un agonista del receptor GABAA con selectividad funcional por el delta que contiene el receptor GABAA. Se ha sugerido el gaboxadol para su uso en el tratamiento de una variedad de trastornos neurológicos y psiquiátricos tales como la epilepsia, la enfermedad de Parkinson, la esquizofrenia y la corea de Huntington. El documento WO 97/02813 describe el uso de gaboxadol para el tratamiento de trastornos del sueño, y se han obtenido resultados positivos en modelos preclínicos de depresión (documento WO 2004/112786).

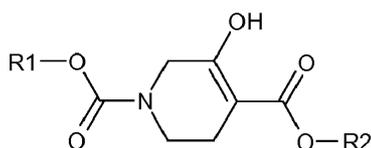
20 Puede prepararse gaboxadol usando métodos que son bien conocidos en la técnica. Los documentos EP 0000338 y Krogsgaard-Larsen, Acta Chem. Scand B, (1977), 31: 584-588 describen un procedimiento en donde se prepara gaboxadol a partir de 1-bencil-3-oxopiperidin-4-carboxilato de etilo. Rong y Chang, Chin. J. Med. Chem (2007), 17: 166-169 describen un procedimiento para la fabricación de gaboxadol a partir de clorhidrato de éster de glicina, cloruro de bencilo y butirrolactona. El documento WO 2005/023820 describe un procedimiento para la fabricación de gaboxadol a partir de 3,N-dihidroxi-isonicotinamida como producto de partida a través del compuesto intermedio isoxazolo 5,4-c piridin-3-ol (HIP).

25 Existe la necesidad de una alternativa superior a los procedimientos de fabricación actuales de gaboxadol con respecto a parámetros tales como la rentabilidad, seguridad, robustez y aplicabilidad a escala industrial.

Compendio de la invención

30 Los presentes inventores han encontrado un nuevo procedimiento para la síntesis de gaboxadol que comprende un procedimiento directo para obtener 5-hidroxi-3,6-dihidropiridin-1,4(2H)-dicarboxilato de dimetilo, un compuesto intermedio clave en la síntesis de gaboxadol. El procedimiento tiene las ventajas de ser un procedimiento industrial rentable con una buena economía de átomos (evitando el uso de un grupo de protección voluminoso) a partir de productos de partida baratos y fácilmente disponibles. Una ventaja adicional del procedimiento es que es adecuado para el escalado industrial.

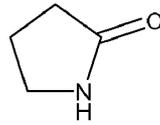
En una realización, la invención se refiere a un procedimiento para la fabricación de gaboxadol, o para la fabricación del compuesto de fórmula VI a continuación,



VI

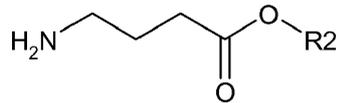
35 en donde tanto R1 como R2 son metilo o etilo, comprendiendo dicho procedimiento la siguiente etapa,

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula I,



I

con un ácido anhidro y alcohol metílico o alcohol etílico para obtener un compuesto de fórmula II,

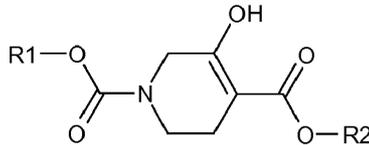


II

5

en donde R2 es metilo cuando se aplica alcohol metílico en la reacción, y etilo cuando se aplica alcohol etílico en la reacción.

En otra realización, la invención se refiere a un procedimiento para la fabricación de gaboxadol, o para la fabricación del compuesto de fórmula VI a continuación,

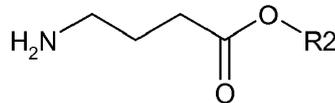


VI

en donde tanto R1 como R2 son o metilo o etilo, comprendiendo dicho procedimiento las siguientes etapas,

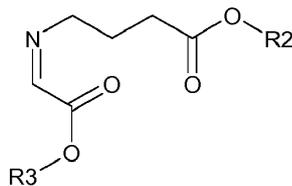
10

b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula II



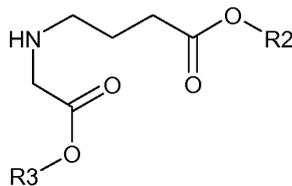
II

con una base y glioxilato de metilo o etilo para obtener un compuesto de fórmula III,



III

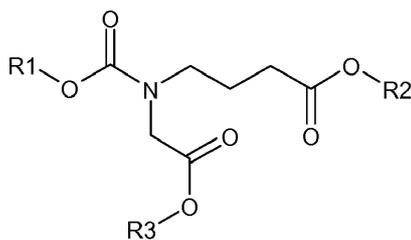
c) convertir el compuesto de fórmula III en un compuesto de fórmula IV mediante hidrogenación



IV

15

d) hacer reaccionar el compuesto de fórmula IV con cloroformiato de metilo o etilo para obtener el compuesto de fórmula V



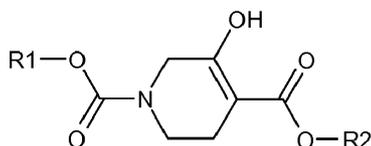
V

en donde R1 es metilo cuando se aplica cloroformiato de metilo en la reacción, o etilo cuando se aplica cloroformiato de etilo en la reacción, y

en donde R2 representa independientemente metilo o etilo, y

- 5 en donde R3 es metilo cuando se aplica glioxilato de metilo en la reacción, o etilo cuando se aplica glioxilato de etilo en la reacción.

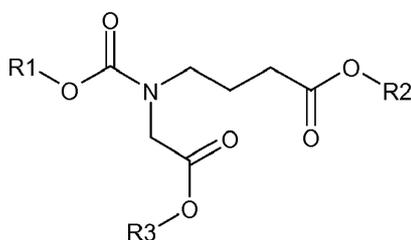
En otra realización, la invención se refiere a un procedimiento para la fabricación de gaboxadol, o para la fabricación del compuesto de fórmula VI a continuación,



VI

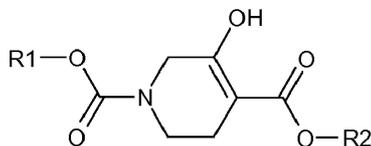
- 10 comprendiendo dicho procedimiento la siguiente etapa,

e) hacer reaccionar el compuesto de fórmula V



V

con metóxido de sodio en metanol o etóxido de sodio en etanol para obtener el compuesto de fórmula VI,



VI

- 15 en donde R1, R2 y R3 del compuesto de fórmula V representa independientemente metilo o etilo, y en donde R1 y R2 del compuesto de fórmula VI son ambos metilo cuando se aplica metóxido de sodio en metanol en la reacción, o R1 y R2 del compuesto de fórmula VI son ambos etilo cuando se aplica etóxido de sodio en etanol en la reacción.

En una realización, la invención se refiere a un procedimiento para la fabricación de gaboxadol, o para la fabricación del compuesto de fórmula VI, comprendiendo dicho procedimiento todas las etapas del procedimiento a), b), c), d) y e) presentadas anteriormente.

20

Definiciones

A lo largo de la descripción, el término gaboxadol pretende incluir cualquier forma del compuesto, tal como la base libre (zwitterión) y sales farmacéuticamente aceptables. El zwitterión y las sales farmacéuticamente aceptables

5 incluyen anhidratos y solvatos tales como hidratos. La base libre y las sales y anhidratos y solvatos de las mismas, incluyen formas amorfas y cristalinas. En una realización particular, el gaboxadol está en forma de un monohidrato. En otra realización particular, el gaboxadol o sales farmacéuticamente aceptables del mismo son cristalinos, tales como la sal de ácido clorhídrico cristalina, la sal de ácido bromhídrico cristalina, o el monohidrato de zwitterión cristalino.

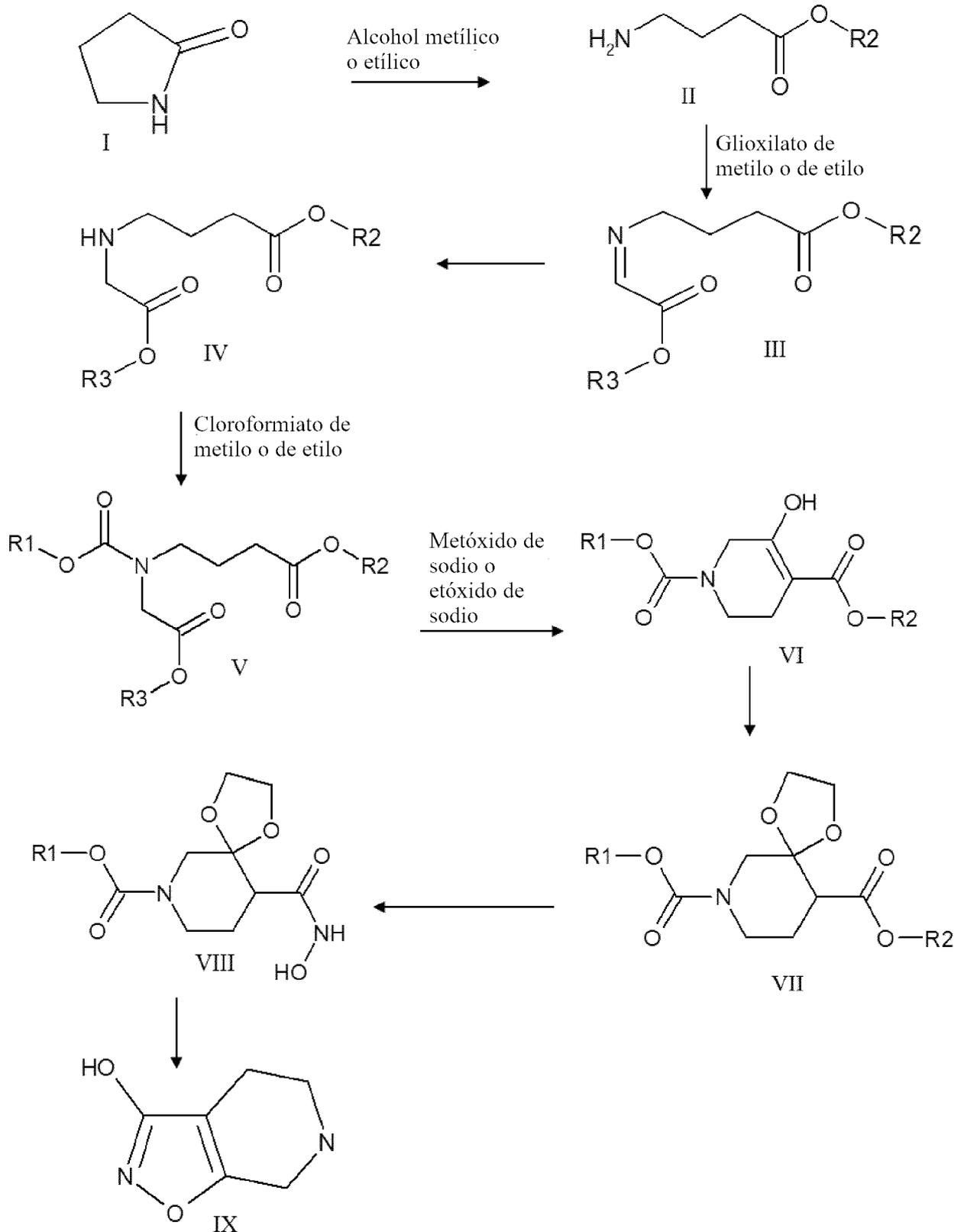
Descripción detallada de la invención

El objetivo de la presente invención es encontrar un procedimiento robusto, seguro y rentable para la síntesis de gaboxadol.

10 Los presentes inventores han encontrado un procedimiento directo para obtener el compuesto intermedio carbamato (Compuesto VI en el esquema 1 a continuación), que es un compuesto intermedio clave en la síntesis de gaboxadol. El procedimiento comienza partiendo de pirrolidin-2-ona, que es un producto de partida barato y fácilmente disponible. En comparación con los procedimientos descritos en la técnica anterior, el procedimiento de la presente invención tiene la ventaja de tener buena economía de átomos ya que el compuesto intermedio 5-hidroxi-3,6-dihidropiridin-1,4(2H)-dicarboxilato de dimetilo se obtiene directamente sin necesidad de usar un grupo protector de N-bencilo.

15 En resumen, la síntesis se describe en el esquema 1 a continuación.

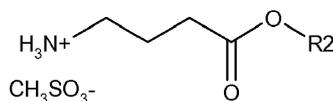
Esquema 1



R1, R2 y R3 representan independientemente metilo o etilo.

La primera etapa comprende una apertura simultánea del anillo y esterificación de pirrolidin-2-ona (Compuesto I) con alcohol metílico o etílico, usando un ácido anhídrido para proporcionar el compuesto de fórmula II, que se aísla como un sólido. Al usar un ácido anhídrido en la apertura del anillo del Compuesto I, esta parte del procedimiento tiene lugar en

condiciones exentas de agua, lo que proporciona el Compuesto II con buen rendimiento. En una realización, dicho ácido anhidro es ácido metanosulfónico. En una realización adicional, la apertura del anillo se realiza en una síntesis en un solo recipiente que proporciona la sal de ácido metanosulfónico del Compuesto II, representada como el compuesto IIb a continuación.



IIb

5

Las etapas posteriores (Compuestos II a V) son secuenciales sin aislamiento de los compuestos intermedios. En primer lugar, el Compuesto II se hace reaccionar con glioxilato de metilo o glioxilato de etilo en un disolvente no polar en presencia de una base, para formar la imina (Compuesto III). En una realización, dicha base es carbonato de potasio. En una realización preferida, dicha base es trietilamina. En una realización, dicho disolvente no polar es heptano. En una realización preferida, dicho disolvente no polar es tolueno. En una realización, la reacción se realiza con trietilamina y se forma una solución líquida iónica *in situ* en forma de metanosulfonato de trietilamonio. El metanosulfonato de trietilamonio absorbe toda el agua y la reacción puede continuar sin la necesidad de agentes deshidratantes adicionales. Además, el líquido iónico y el agua forman una fase independiente, que al final de la reacción puede separarse de la fase que contiene el producto.

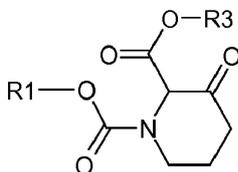
10

15 El Compuesto III se transforma en el Compuesto IV mediante hidrogenación catalítica, por ejemplo utilizando paladio sobre carbono.

El Compuesto IV se hace reaccionar con cloroformiato de metilo o etilo para formar el Compuesto V como un compuesto intermedio del procedimiento. El compuesto V puede purificarse mediante lavado con agua acidificada, mediante destilación o mediante una combinación de estas dos estrategias de purificación. En una realización, el Compuesto V se purifica mediante destilación de película delgada para obtener el Compuesto V como aceite incoloro.

20

El Compuesto V se convierte en el compuesto VI mediante un cierre de anillo (condensación de Dieckmann) mediante la adición de metóxido de sodio o etóxido de sodio, para proporcionar el Compuesto VI. Las condiciones aplicadas en la condensación de Dieckmann proporcionan el compuesto VI con alto rendimiento y evitan la formación de cantidades excesivas del compuesto no deseado representado a continuación.



25

El compuesto VI puede estar presente o como enol o como su forma ceto (tautomería ceto-enólica). Como cetona, puede reaccionar con metilen- o etilenglicol, preferiblemente etilenglicol para formar un grupo protector de acetal, proporcionando el compuesto VII.

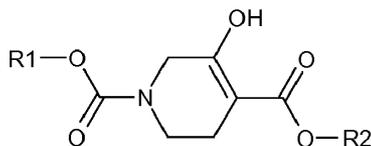
30 Posteriormente, el Compuesto VII se transforma en el ácido hidroxámico (Compuesto VIII) con hidroxilamina. El compuesto VIII se aísla como sólido.

La síntesis de gaboxadol (Compuesto IX) a partir del Compuesto VIII se ha descrito en el documento EP 0000338 y en el documento de Krogsgaard-Larsen, Acta Chem. Scand B, 1977, 31: 584-588.

Realizaciones según la invención

35 A continuación, se describen realizaciones de la invención. La primera realización se denomina E1, la segunda realización se denomina E2 y así sucesivamente.

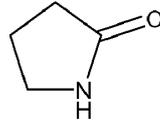
E1. Un procedimiento para la fabricación del compuesto de fórmula VI a continuación,



VI

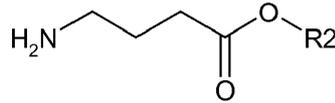
en donde tanto R1 como R2 son metilo o etilo, comprendiendo dicho procedimiento comprende la siguiente etapa,

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula I,



I

con un ácido anhídrido y alcohol metílico o alcohol etílico para obtener un compuesto de fórmula II,

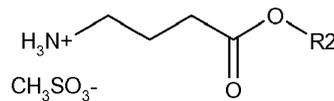


II

5 en donde R2 es metilo cuando se aplica alcohol metílico en la reacción, y etilo cuando se aplica alcohol etílico en la reacción.

E2. El procedimiento según la realización 1, en donde dicho ácido anhídrido es ácido metanosulfónico anhídrido.

E3. El procedimiento según la realización 2, en donde el compuesto de fórmula II se obtiene como una sal de ácido metanosulfónico representada como fórmula IIb



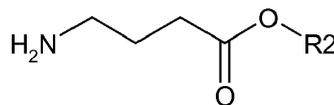
IIb

10 en donde R2 es metilo cuando se aplica alcohol metílico en la reacción, y etilo cuando se aplica alcohol etílico en la reacción.

E4. El procedimiento según la realización 3, en donde el compuesto de fórmula IIb se obtiene mediante una síntesis en un solo recipiente.

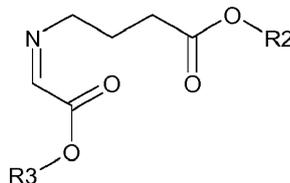
15 E5. El procedimiento según cualquiera de las realizaciones 1-4, comprendiendo dicho procedimiento las etapas adicionales,

b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula II o IIb



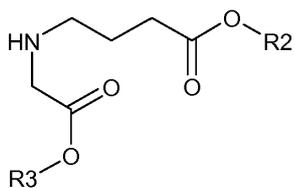
II

con una base y glicoxilato de metilo o etilo para obtener un compuesto de fórmula III,



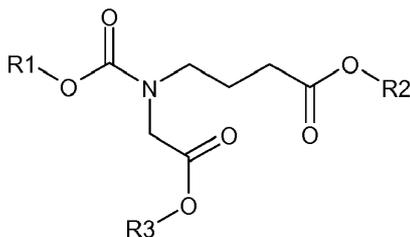
III

20 c) convertir el compuesto de fórmula III en un compuesto de fórmula IV mediante hidrogenación



IV

d) hacer reaccionar el compuesto de fórmula IV con cloroformiato de metilo o etilo para obtener el compuesto de fórmula V



V

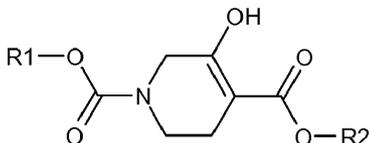
5 en donde R1 es metilo cuando se aplica cloroformiato de metilo en la reacción, o etilo cuando se aplica cloroformiato de etilo en la reacción, y

en donde R2 es metilo cuando se aplica alcohol metílico en la reacción, o etilo cuando se aplica alcohol etílico en la reacción, y

10 en donde R3 es metilo cuando se aplica glioxilato de metilo en la reacción, o etilo cuando se aplica glioxilato de etilo en la reacción.

E6. Los procedimientos según la realización 5, en donde las etapas a), b), c) y d) se llevan a cabo en tolueno.

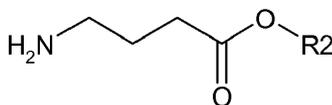
E7. Un procedimiento para la fabricación del compuesto de fórmula VI a continuación,



VI

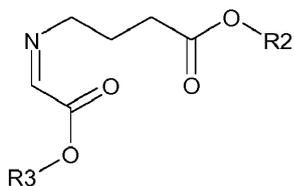
en donde tanto R1 como R2 son o metilo o etilo, comprendiendo dicho procedimiento las siguientes etapas,

15 b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula II o IIb



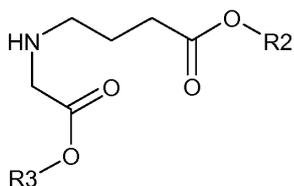
II

con una base y glioxilato de metilo o etilo para obtener un compuesto de fórmula III,



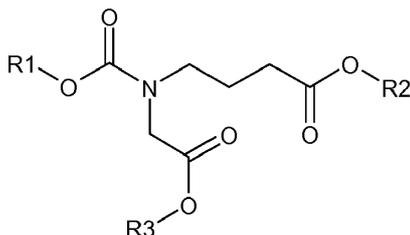
III

c) convertir el compuesto de fórmula III en un compuesto de fórmula IV mediante hidrogenación



IV

d) hacer reaccionar el compuesto de fórmula IV con cloroformiato de metilo o etilo para obtener el compuesto de fórmula V



V

5

en donde R1 es metilo cuando se aplica cloroformiato de metilo en la reacción, o etilo cuando se aplica cloroformiato de etilo en la reacción, y

en donde R2 representa independientemente metilo o etilo, y

10

en donde R3 es metilo cuando se aplica glioxilato de metilo en la reacción, o etilo cuando se aplica glioxilato de etilo en la reacción.

E8. Los procedimientos según la realización 7, en donde las etapas b), c) y d) se llevan a cabo en tolueno.

E9. El procedimiento según cualquiera de las realizaciones 5-8, en donde la base usada en la etapa b) es trietilamina.

15

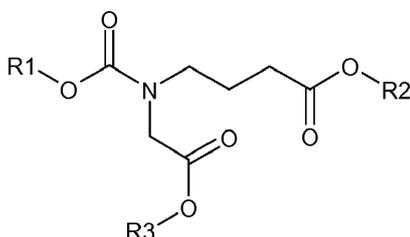
E10. El procedimiento según cualquiera de las realizaciones 5-9, en donde el compuesto de fórmula V se purifica mediante lavado con agua acidificada o mediante destilación o mediante una combinación de estas dos estrategias de purificación

E11. El procedimiento según cualquiera de las realizaciones 5-10, en donde el compuesto de fórmula V se purifica mediante destilación de película delgada.

E12. El procedimiento según cualquiera de las realizaciones 1-11, comprendiendo dicho procedimiento la etapa adicional

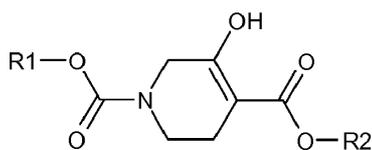
20

e) hacer reaccionar el compuesto de fórmula V



V

con metóxido de sodio en metanol o etóxido de sodio en etanol para obtener el compuesto de fórmula VI,

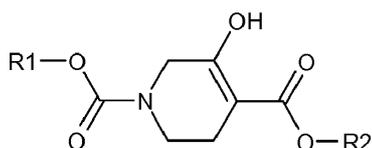


VI

en donde R1, R2 y R3 del compuesto de fórmula V representa independientemente metilo o etilo, y

R1 y R2 del compuesto de fórmula VI son ambos metilo cuando se aplica metóxido de sodio en metanol en la reacción, o R1 y R2 del compuesto de fórmula VI son ambos etilo cuando se aplica etóxido de sodio en etanol en la reacción,

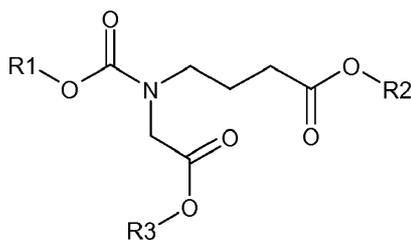
- 5 E13. Un procedimiento para la fabricación del compuesto de fórmula VI a continuación,



VI

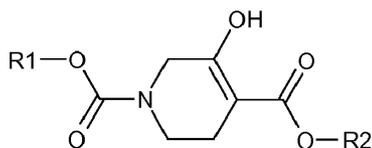
comprendiendo dicho procedimiento la siguiente etapa,

- e) hacer reaccionar un compuesto de fórmula V



V

- 10 con metóxido de sodio en metanol o etóxido de sodio en etanol para obtener el compuesto de fórmula VI,



VI

en donde R1, R2 y R3 del compuesto de fórmula V representa independientemente metilo o etilo, y en donde

R1 y R2 del compuesto de fórmula VI son ambos metilo cuando se aplica metóxido de sodio en metanol en la reacción, o R1 y R2 del compuesto de fórmula VI son ambos etilo cuando se aplica etóxido de sodio en etanol en la reacción.

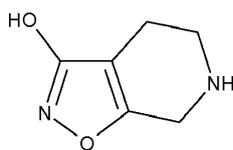
- 15 E14. El procedimiento según cualquiera de las realizaciones 12-13, en donde la etapa e) se lleva a cabo en tolueno, preferiblemente 2-6 volúmenes de tolueno, tal como 3-5 volúmenes de tolueno, tal como aproximadamente 4 volúmenes de tolueno.

E15. El procedimiento según cualquiera de las realizaciones 12-14, en donde la reacción en la etapa e) se lleva a cabo a una temperatura de entre 70 y 85°C.

- 20 E16. El procedimiento según cualquiera de las realizaciones 12-15, en donde la reacción en la etapa e) se lleva a cabo a temperatura de reflujo.

E17. Un procedimiento para la fabricación del compuesto de fórmula VI, comprendiendo dicho procedimiento todas las etapas a), b), c), d) y e) según cualquiera de las realizaciones 1-16.

- 25 E18. El procedimiento según cualquiera de las realizaciones 1-17, en donde el compuesto de fórmula VI se convierte posteriormente en el compuesto de fórmula IX,



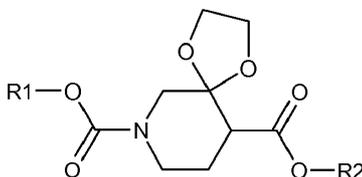
IX

que es gaboxadol.

5 E19. Un procedimiento para la fabricación de gaboxadol, en donde el compuesto VI es un compuesto intermedio de dicho procedimiento, y en donde dicho compuesto VI se fabrica mediante un procedimiento según cualquiera de las realizaciones 1-17.

E20. Un procedimiento para la fabricación de gaboxadol, comprendiendo dicho procedimiento la fabricación de un compuesto de fórmula VI mediante el procedimiento según cualquiera de las realizaciones 1-17, y posteriormente la fabricación de gaboxadol a partir de dicho compuesto de fórmula VI.

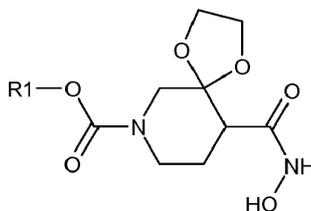
10 E21. El procedimiento según cualquiera de las realizaciones 18-20, comprendiendo dicho procedimiento una etapa en donde el compuesto de fórmula VI se hace reaccionar con etilenglicol para obtener el compuesto de fórmula VII,



VII

en donde tanto R1 como R2 son o metilo o etilo.

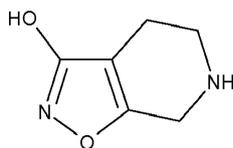
15 E22. El procedimiento según cualquiera de las realizaciones 18-21, comprendiendo dicho procedimiento una etapa en donde el compuesto de fórmula VII se hace reaccionar con hidroxilamina para obtener el compuesto de fórmula VIII



VIII

en donde R1 representa metilo o etilo.

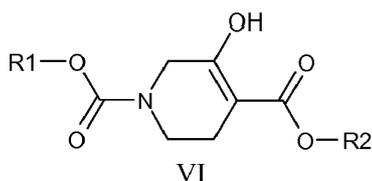
E23. El procedimiento según cualquiera de las realizaciones 18-22, comprendiendo dicho procedimiento una etapa en donde el compuesto de fórmula VIII se convierte en el compuesto de fórmula IX,



IX

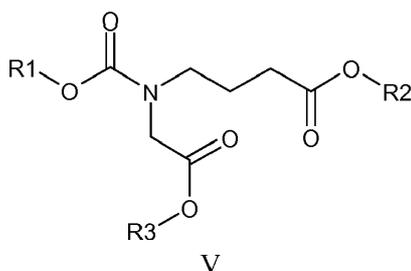
20 que es gaboxadol.

E24. El compuesto de fórmula VI a continuación,



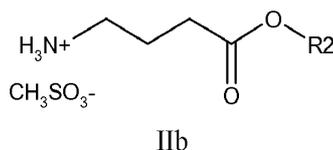
en donde tanto R1 como R2 son metilo.

E25. Un compuesto de fórmula V,



5 en donde todos R1, R2 y R3 son metilo.

E26. Un compuesto de fórmula IIb,



en donde R2 es metilo o etilo.

10 El uso de los términos un y una y los referentes similares en el contexto de la descripción de la invención debe interpretarse que cubre tanto el singular como el plural, a menos que se indique de otro modo en el presente documento o que el contexto lo contradiga claramente.

15 La descripción en el presente documento de cualquier aspecto o aspecto de la invención que usa términos tales como que comprende, que tiene, que incluye o que contiene con referencia a un elemento o elementos pretende proporcionar soporte para un aspecto o aspecto de la invención similar que consiste en, consiste esencialmente en, o comprende sustancialmente ese elemento o elementos particulares, a menos que se indique de otro modo o el contexto lo contradiga claramente (por ejemplo, un procedimiento descrito en el presente documento como que comprende un elemento particular debe entenderse como que también describe una composición que se compone de ese elemento, a menos que se indique de otro modo o el contexto lo contradiga claramente).

20 Debe entenderse que los diversos aspectos, realizaciones, implementaciones y características de la invención mencionados en el presente documento pueden reivindicarse por separado, o en cualquier combinación.

La invención se ilustrará mediante los siguientes ejemplos no limitativos.

Ejemplos

Ejemplo 1:

Síntesis de la sal de ácido metanosulfónico de 4-aminobutirato de etilo (compuesto IIb).

25 Se cargó un reactor a temperatura ambiente con pirrolidin-2-ona (400 kg), tolueno (1044 kg) y etanol (316 kg). Se añadió ácido metanosulfónico anhidro (492 kg) a la solución. La mezcla se calentó hasta T = 110-115°C, P = 1,5-2 bar y se mantuvo bajo agitación durante 22 horas. Entonces la mezcla se enfrió hasta T = 60-65°C y luego se diluyó con tolueno (696 kg). La suspensión se enfrió hasta T = 50-55°C y se mantuvo bajo agitación durante una hora y luego se enfrió adicionalmente hasta T = 20-30°C en 1,5 horas. La suspensión se mantuvo bajo agitación durante 1 hora, luego se aisló el sólido mediante centrifuga y se lavó con tolueno. El sólido húmedo se secó a vacío a T = 45-50°C durante
30 dos horas y luego a T = 50-55°C durante 15 horas, produciendo 1062 kg de sal de ácido metanosulfónico de 4-aminobutirato de etilo.

Ejemplo 2:

Se repitió el procedimiento descrito en el ejemplo 1 produciendo 1059 kg de sal de ácido metanosulfónico de 4-aminobutirato de etilo.

*Ejemplo 3:*5 *Síntesis de 4-((2-etoxi-2-oxoetil)(metoxicarbonil)amino)butanoato de etilo (compuesto V).*

Se cargó un reactor a temperatura ambiente bajo nitrógeno con sal de ácido metanosulfónico de 4-aminobutirato de etilo (616 kg), tolueno (2088 kg) y glioxilato de etilo al 50% en tolueno (500 kg). La suspensión se enfrió hasta T = -2°C. Se añadió trietilamina (275 kg) en 90 minutos manteniendo la temperatura en el intervalo de -2-2°C. La mezcla se agitó durante 2,5 horas y luego se diluyó con tolueno (522 kg). La fase superior que contenía (E)-4-((2-etoxi-2-oxoetilideno)amino)butanoato de etilo se separó a T = 0°C y se transfirió a un autoclave. La solución se hidrogenó a T = 10-15°C y una presión de hidrógeno de 1,0-1,5 bar en presencia de sulfato de sodio anhidro (100 kg) y Pd/C al 10% (18 kg como catalizador húmedo). Cuando se terminó la absorción de hidrógeno, la mezcla se calentó hasta T = 15-20°C y se diluyó con agua (700 l) manteniendo la temperatura en el intervalo T = 20-25°C. El catalizador se retiró por filtración. El filtro se lavó con tolueno (348 kg). Toda la solución se transfirió a otro reactor que contenía carbonato de potasio (360 kg). La mezcla se enfrió hasta T = -5-0°C. Se añadió clorofornato de metilo (226 kg) en ocho horas manteniendo la temperatura en el intervalo T = -5-2°C. Luego la mezcla se trató con agua (600 l) a T = 0-5°C y se agitó durante aproximadamente dos horas y luego se calentó hasta 40-45°C. La fase acuosa se separó y se lavó a T = 40-45°C con agua (1200 l), ácido clorhídrico diluido (HCl al 11%, 521 kg) y luego con agua (3 x 500 l) ajustando el pH hasta 7 con carbonato de potasio en el último lavado. La solución orgánica se concentró mediante destilación a presión reducida produciendo 425 kg de 4-((2-etoxi-2-oxoetil)(metoxicarbonil)amino)butanoato de etilo (análisis del 90,28% p/p). El producto se purificó mediante destilación de película delgada proporcionando 410 kg de 4-((2-etoxi-2-oxoetil)(metoxicarbonil)amino)butanoato de etilo con un análisis del 96,59% p/p y pureza del 98,77% de A mediante CG (rendimiento del 76%).

Ejemplo 4:

25 Se repitió el procedimiento descrito en el ejemplo 3 proporcionando 400 kg de 4-((2-etoxi-2-oxoetil)(metoxicarbonil)amino)butanoato de etilo con un análisis del 97,55% p/p y pureza del 98,04% de A por CG (rendimiento del 70%).

*Ejemplo 5:**Síntesis de 5-hidroxi-3,6-dihidropiridin-1,4(2H)-dicarboxilato de dimetilo (compuesto VI).*

30 Se cargó un reactor con 4-((2-etoxi-2-oxoetil)(metoxicarbonil)amino)butanoato de etilo (384 kg, análisis del 92,55% p/p) y metanol (3489 kg). La solución se calentó hasta T = 40-45°C y se añadió una solución preparada mezclando metóxido de sodio al 30% en metanol (27 kg) con metanol (152 kg) en 1 hora. La mezcla se mantuvo bajo agitación durante ocho horas a T = 40-45°C. Se añadió ácido acético glacial (11 kg) y la mezcla resultante se concentró hasta residuo mediante destilación. El residuo se diluyó con tolueno (1670 kg). Se eliminaron 410 kg adicionales de disolvente mediante destilación a presión reducida. Tras la adición de metóxido de sodio al 30% en metanol (760 kg), la mezcla se calentó hasta temperatura de reflujo durante 5 horas. La mezcla se concentró mediante destilación eliminando 960 kg de disolvente y luego se diluyó de nuevo con tolueno (768 kg) y la temperatura se ajustó hasta T = 50-55°C. La mezcla de tolueno se transfirió a un segundo reactor cargado con agua (1920 kg), ácido acético glacial (384 kg) y cloruro de sodio (96 kg) mientras se mantenía la temperatura entre 10 y 20°C. La cantidad de tolueno utilizada en el lavado (96 kg) se recogió en el segundo reactor. La temperatura se ajustó a T = 30-40°C y se separó la fase acuosa. La fase orgánica se lavó con una solución preparada mezclando agua (960 kg) y cloruro de sodio (64 kg) y luego con agua (384 kg). La solución orgánica se concentró mediante destilación a presión atmosférica proporcionando 622 kg de 5-hidroxi-3,6-dihidropiridin-1,4(2H)-dicarboxilato de dimetilo en tolueno (análisis del 38,31% p/p, rendimiento del 86%).

45 *Ejemplo 6:*

Se repitió el método descrito en el ejemplo 5 partiendo de 410 kg de 4-((2-etoxi-2-oxoetil)(metoxicarbonil)amino)butanoato de etilo (análisis del 96,59% p/p) y obteniendo 868 kg de 5-hidroxi-3,6-dihidropiridin-1,4(2H)-dicarboxilato de dimetilo en tolueno (análisis del 26,26% p/p, rendimiento del 74%).

*Ejemplo 7:*50 *Síntesis de 1,4-dioxo-7-azaspiro[4.5]decano-7,10-dicarboxilato de dimetilo (compuesto VII).*

Se cargó en un reactor una solución de 5-hidroxi-3,6-dihidropiridin-1,4(2H)-dicarboxilato de dimetilo al 32,2% p/p en tolueno (434 kg). La solución se hizo anhídrica mediante destilación azeotrópica y luego se añadió tolueno para obtener un total de 734 kg de solución. Se añadió etilenglicol (86 kg) y la mezcla se calentó hasta temperatura de reflujo y se eliminaron 50 kg de disolvente por destilación. Luego, a la solución se le añadió en 1,5 horas una mezcla preparada

mezclando ácido metanosulfónico anhidro (3,7 kg) y etilenglicol (30 kg). La mezcla se mantuvo a reflujo durante 3 horas mientras se destilaba disolvente y se reemplazaba por la misma cantidad de tolueno. Se añadió una cantidad adicional de ácido metanosulfónico anhidro (5 kg) y etilenglicol (18 kg) en 35 minutos y la destilación se llevó adelante durante 4 horas adicionales reemplazando el disolvente eliminado por destilación con tolueno. Luego, la mezcla se enfrió hasta T = 30-40°C y se trató con carbonato de potasio (4 kg), hidrogenofosfato disódico anhidro (2 kg) y agua (140 l) y el pH se ajustó hasta 7-8 unidades. La mezcla se concentró eliminando 435 kg de disolvente mediante destilación a presión atmosférica. La mezcla se diluyó con tolueno (244 kg) y agua (56 kg). Se eliminaron 285 kg adicionales de disolvente mediante destilación a presión atmosférica. La mezcla se diluyó con tolueno (183 kg) y se enfrió hasta T = 50-60°C. Se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con tolueno (163 kg) a T = 50-60°C. Las fases orgánicas se recogieron y se concentraron mediante destilación a presión atmosférica produciendo 391 kg de 1,4-dioxa-7-azaspiro [4.5]decano-7,10-dicarboxilato de dimetilo como solución toluénica.

Ejemplo 8:

Se repitió la preparación presentada en el ejemplo 7 proporcionando 339 kg de 1,4-dioxa-7-azaspiro[4.5]decano-7,10-dicarboxilato de dimetilo como solución toluénica.

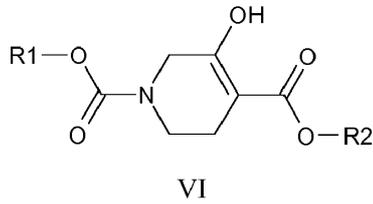
Ejemplo 9:

Síntesis de 10-(hidroxicarbamoil)-1,4-dioxa-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato de metilo (compuesto VIII).

Se combinaron las soluciones obtenidas en el ejemplo 7 (391 kg) y 241 kg de la obtenida en el ejemplo 8. La mezcla se concentró hasta residuo mediante destilación a presión reducida. El residuo se diluyó con metanol (570 kg) y se enfrió hasta T = 15-20°C. Se cargó en el reactor clorhidrato de hidroxilamina (120 kg). Se añadió metóxido de sodio al 30% en metanol (624 kg) a lo largo de 3,5 horas manteniendo la temperatura en el intervalo T = 15-25°C. La mezcla se agitó adicionalmente a T = 20°C durante 12 horas y luego se enfrió hasta T = 0-5°C. Se burbujeó cloruro de hidrógeno (73 kg) en la mezcla hasta que el pH estuvo en el intervalo de 5-7 unidades. Se cargó acetona (100 kg) y la mezcla que tenía un pH por debajo de 5 se mantuvo bajo agitación durante 2 horas a T = 10-15°C. El pH se ajustó hasta 6-7 con metóxido de sodio al 30% en metanol (45 kg) y la suspensión se enfrió hasta T = 0-5°C. Se retiraron las sales por filtración y se lavaron con metanol (160 kg). El filtrado se concentró destilando 780 kg de disolvente a presión reducida manteniendo la temperatura por debajo de 40°C. Luego se diluyó la mezcla con n-butanol (54 kg) y se concentró eliminando adicionalmente 530 kg de disolvente por destilación. El residuo se diluyó a T = 35-40°C con una mezcla de acetato de etilo (1056 kg) y metanol (12 kg). La mezcla se concentró destilando 780 kg de disolvente a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo (600 kg). Se eliminaron 590 kg adicionales de disolvente mediante destilación a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo (750 kg) y se mantuvo a T = 35-40°C durante 90 minutos. La suspensión se enfrió hasta T = 0-5°C en 2,5 horas y se mantuvo a la misma temperatura durante dos horas. El producto se aisló por filtración, se lavó con acetato de etilo y se secó durante 32 horas a T = 35-40°C a presión reducida, produciendo 271,3 kg de 10-(hidroxicarbamoil)-1,4-dioxa-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato de metilo (análisis del 87,7% p/p, pureza del 98,8% de A). Rendimiento global del 93% a partir de 5-hidroxi-3,6-dihidropiridin-1,4(2H)-dicarboxilato de dimetilo.

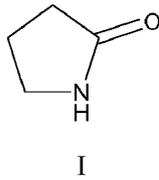
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la fabricación del compuesto de fórmula VI a continuación,

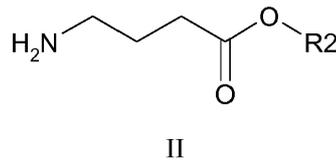


en donde tanto R1 como R2 son o metilo o etilo, comprendiendo dicho procedimiento la siguiente etapa,

5 a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula I,

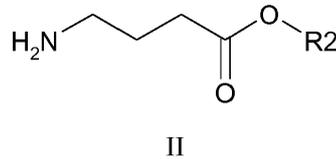


con un ácido anhídrido y un alcohol metílico o alcohol etílico para obtener un compuesto de fórmula II,

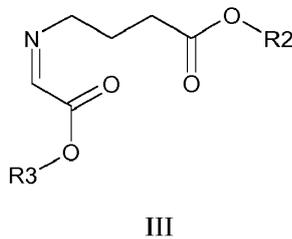


10 en donde R2 es metilo cuando se aplica alcohol metílico en la reacción, y etilo cuando se aplica alcohol etílico en la reacción,

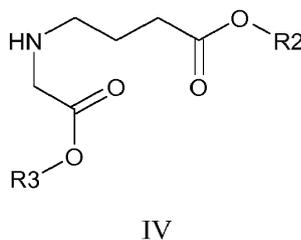
b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula II



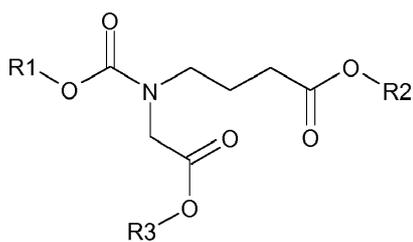
con una base y glioxilato de metilo o etilo para obtener un compuesto de fórmula III,



15 c) convertir el compuesto de fórmula III en un compuesto de fórmula IV mediante hidrogenación



d) hacer reaccionar el compuesto de fórmula IV con cloroformiato de metilo o etilo para obtener el compuesto de fórmula V



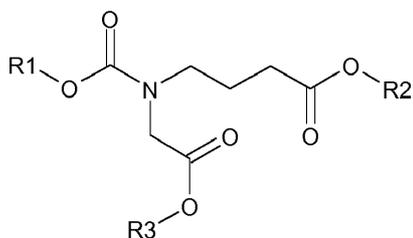
V

en donde R1 es metilo cuando se aplica cloroformiato de metilo en la reacción, o etilo cuando se aplica cloroformiato de etilo en la reacción, y

5 en donde R2 es metilo cuando se aplica alcohol metílico en la reacción, o etilo cuando se aplica alcohol etílico en la reacción, y

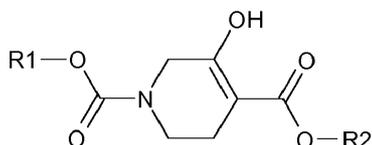
en donde R3 es metilo cuando se aplica glioxilato de metilo en la reacción, o etilo cuando se aplica glioxilato de etilo en la reacción,

e) hacer reaccionar el compuesto de fórmula V



V

10 con metóxido de sodio en metanol o etóxido de sodio en etanol para obtener el compuesto de fórmula VI,

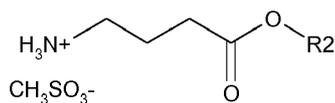


VI

en donde R1, R2 y R3 del compuesto de fórmula V representa independientemente metilo o etilo, y

R1 y R2 del compuesto de fórmula VI son ambos metilo cuando se aplica metóxido de sodio en metanol en la reacción, o R1 y R2 del compuesto de fórmula VI son ambos etilo cuando se aplica etóxido de sodio en etanol en la reacción.

- 15
2. El procedimiento según la reivindicación 1, en donde dicho ácido anhidro es ácido metanosulfónico anhidro.
 3. El procedimiento según la reivindicación 2, en donde el compuesto de fórmula II se obtiene como una sal de ácido metanosulfónico representada como fórmula IIb

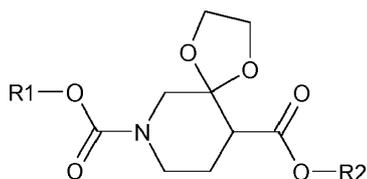


IIb

20 en donde R2 es metilo cuando se aplica alcohol metílico en la reacción, y etilo cuando se aplica alcohol etílico en la reacción.

4. El procedimiento según la reivindicación 3, en donde el compuesto de fórmula IIb se obtiene mediante una síntesis en un solo recipiente.
5. Los procedimientos según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde las etapas a), b), c) y d) se llevan a cabo en tolueno.

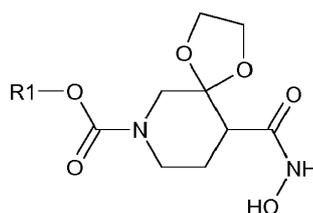
6. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde la base usada en la etapa b) es trietilamina.
7. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde el compuesto de fórmula V se purifica mediante lavado con agua acidificada o mediante destilación o mediante una combinación de estas dos estrategias de purificación.
8. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde el compuesto de fórmula V se purifica mediante destilación de película delgada.
9. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde la etapa e) se lleva a cabo en tolueno, preferiblemente 2-6 volúmenes de tolueno, tal como 3-5 volúmenes de tolueno, tal como aproximadamente 4 volúmenes de tolueno.
10. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde la reacción en la etapa e) se lleva a cabo a una temperatura de entre 70 y 85°C.
11. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde la reacción en la etapa e) se lleva a cabo a temperatura de reflujo.
12. Un procedimiento para la fabricación de gaboxadol, comprendiendo dicho procedimiento la fabricación de un compuesto de fórmula VI mediante el procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1-11, y posteriormente la fabricación de gaboxadol a partir de dicho compuesto de fórmula VI.
13. El procedimiento según la reivindicación 12, comprendiendo dicho procedimiento una etapa en donde el compuesto de fórmula VI se hace reaccionar con etilenglicol para obtener el compuesto de fórmula VII,



VII

en donde tanto R1 como R2 son o metilo o etilo.

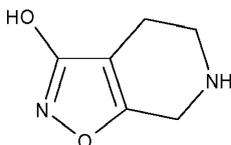
14. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 12-13, comprendiendo dicho procedimiento una etapa en donde el compuesto de fórmula VII se hace reaccionar con hidroxilamina para obtener el compuesto de fórmula VIII



VIII

en donde R1 representa metilo o etilo.

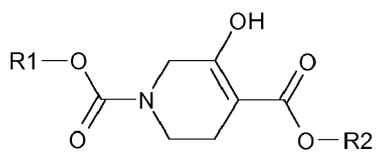
15. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 12-14, comprendiendo dicho procedimiento una etapa en donde el compuesto de fórmula VIII se convierte en el compuesto de fórmula IX,



IX

que es gaboxadol.

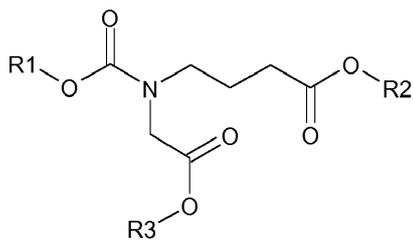
16. El compuesto de fórmula VI a continuación,



VI

en donde tanto R1 como R2 son metilo.

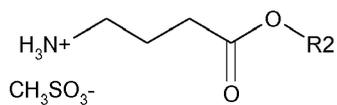
17. Un compuesto de fórmula V,



V

5 en donde todos R1, R2 y R3 son metilo.

18. Un compuesto de fórmula IIb,



IIb

en donde R2 es metilo o etilo.