



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 286 332**

51 Int. Cl.:  
**C07D 471/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **02803068 .2**

86 Fecha de presentación : **13.11.2002**

87 Número de publicación de la solicitud: **1461338**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **29.09.2004**

54 Título: **Procedimiento mejorado para la preparación de 3-{2-[4-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]etil}-6,7,8,9-tetrahidro-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona.**

30 Prioridad: **13.11.2001 HU 0104873**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.12.2007**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.12.2007**

73 Titular/es: **EGIS Gyógyszergyár Nyrt**  
**Keresztúri út 30-38**  
**1106 Budapest, HU**

72 Inventor/es: **Pongo, László;**  
**Reiter, Jozsef;**  
**Simig, Gyula;**  
**Berecz, Gábor;**  
**Clementis, György;**  
**Slegel, Péter;**  
**Szulagyí, János;**  
**Koncz, László;**  
**Vereczkeyne Donath, Györgyi;**  
**Nagy, Kálmán y**  
**Körtvelyessy, Gyuláné**

74 Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

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).

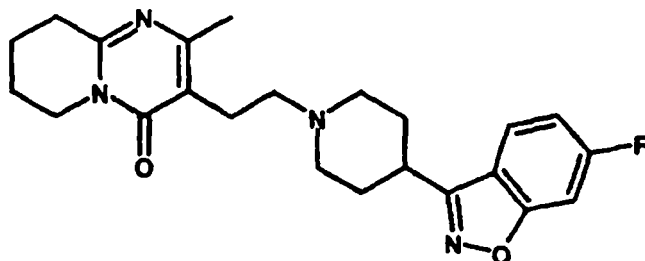
**DESCRIPCIÓN**

Procedimiento mejorado para la preparación de 3-{2-[4-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]etil}-6,7,8,9-tetrahidro-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona.

**Campo técnico de la invención**

La presente invención se refiere a la preparación de 3-{2-[4-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]etil}-6,7,8,9-tetrahidro-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona.

El compuesto 3-{2-[4-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]etil}-6,7,8,9-tetrahidro-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona de fórmula

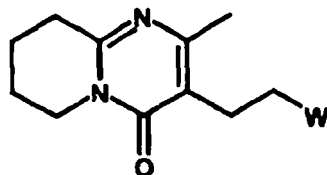


I

es un agente antipsicótico bien conocido que tiene la DCI (denominación común internacional) risperidona que puede utilizarse para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la liberación de serotonina.

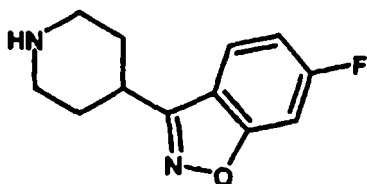
**Antecedentes técnicos de la invención**

En el documento HU-P 195,793 y el correspondiente documento EP-P 196,132 se dan a conocer varios procedimientos para la preparación de risperidona de fórmula I. Según uno de dichos procedimientos, un derivado reactivo de fórmula general



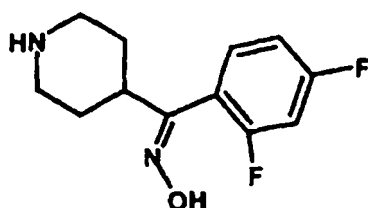
III

(en la que W es un grupo reactivo, por ejemplo halógeno o un grupo éster del ácido O-sulfónico) se hace reaccionar en un disolvente inerte con un derivado de bencisoxazol de fórmula



IV

El inconveniente de dicho procedimiento es que el derivado de bencisoxazol de fórmula IV se prepara sometiendo a ebullición el derivado de oxima de piperidina correspondiente de fórmula

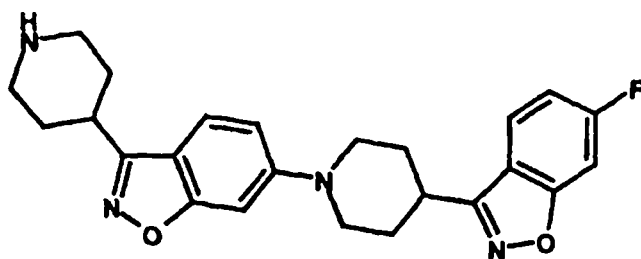


V

en un medio fuertemente alcalino y en el transcurso de esta reacción no sólo reacciona el átomo de flúor deseado en la posición orto, sino que (según los experimentos), el átomo de flúor en la posición para también toma parte en la reacción en una tasa de aproximadamente el 5%, para dar el dímero de fórmula

5

10



VI

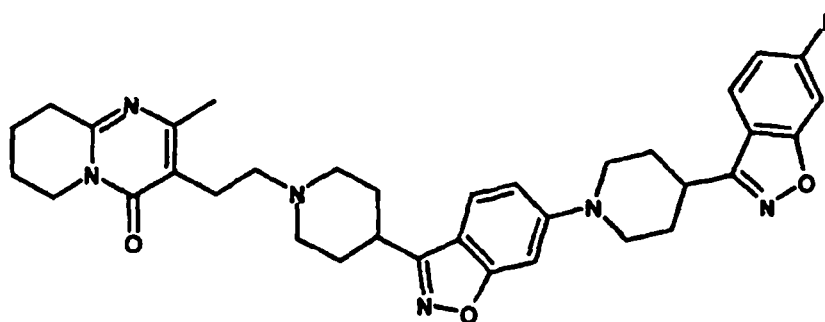
15

20

Tal como se muestra en el ejemplo comparativo 1, dicho dímero de fórmula VI contamina el derivado de bencisoxazol deseado de fórmula IV. El dímero de fórmula VI es significativamente menos soluble que el bencisoxazol de fórmula IV, y por tanto, prácticamente éste no puede eliminarse mediante recristalización. En consecuencia, al convertir el derivado de bencisoxazol de fórmula IV contaminado con el dímero de fórmula VI en risperidona, dicho producto final contiene aproximadamente el 3% del dímero de impureza de fórmula

25

30



35

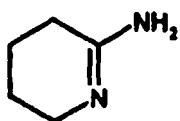
VII

40

Debido a que el dímero de fórmula VII es mucho menos soluble que la risperidona, es prácticamente imposible eliminar el dímero de fórmula VII de la risperidona. Esto se muestra claramente en el ejemplo comparativo 2.

Según otro procedimiento conocido, se prepara risperidona haciendo reaccionar la amina de fórmula

45



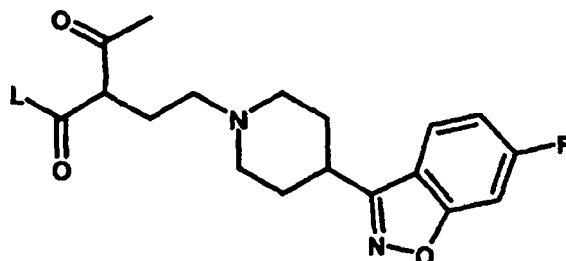
VIII

50

con una dicetona de fórmula general

55

60



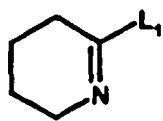
IX

65

(en la que L es un grupo saliente). Sin embargo, la preparación de la dicetona de fórmula IX no se describe ni en la cita de la técnica anterior ni se muestra a modo de ejemplo, y por tanto este procedimiento tan sólo de importancia teórica.

Según un procedimiento conocido adicional, se hace reaccionar un compuesto de fórmula general

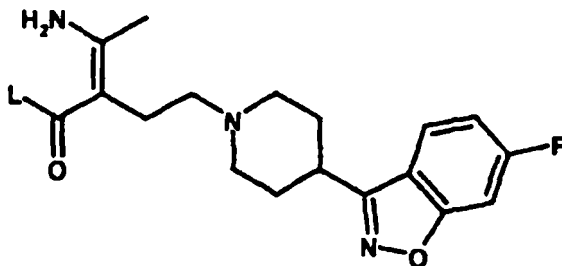
5



X

(en la que  $L_1$  es un grupo saliente) con un derivado de piperidina de fórmula general

10



XI

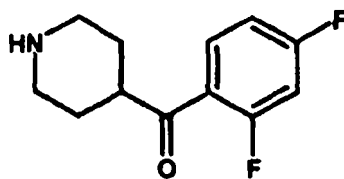
20

(en la que L es un grupo saliente). La técnica anterior carece de descripción favorable y por esta razón el experto en la materia no está en posición de llevar a cabo dicho procedimiento.

25

El documento ES-P 2.050.069 se propone superar los inconvenientes de los procedimientos conocidos. Según dicha patente española, se hace reaccionar un derivado reactivo de fórmula general III con la cetona de fórmula

30

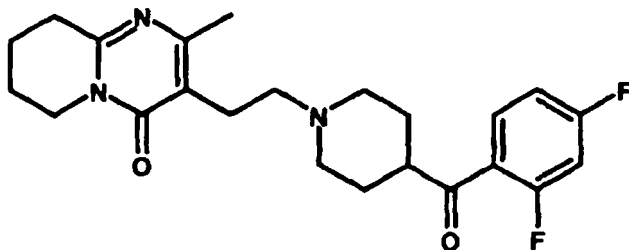


XII

35

tras lo cual el derivado de piperidona formado de fórmula

40

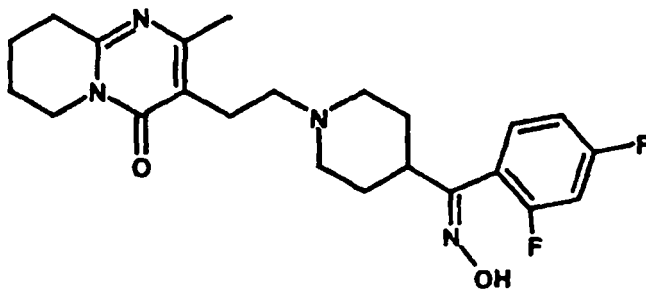


XIII

45

se hace reaccionar con hidroxilamina y finalmente, la oxima de fórmula

50



II

60

así obtenida se somete a ciclización en un disolvente inerte en presencia de una base. La ciclización que conduce a risperidona se lleva a cabo o bien en agua en presencia de un hidróxido alcalino, carbonato alcalino o hidrogenocarbonato alcalino, o bien se realiza en tetrahidrofurano o dioxano en presencia de un hidruro alcalino o alcóxido alcalino. El cierre del anillo se lleva a cabo preferiblemente en medio acuoso, de manera ventajosa en el punto de ebullición de la mezcla de reacción.

65

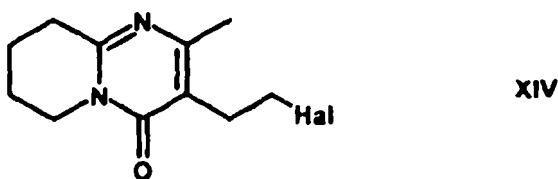
La ventaja de este procedimiento es que se elimina la formación del dímero de fórmula VII. Sin embargo, este procedimiento está acompañado por un inconveniente muy grave porque el derivado de piperidona de fórmula XIII formado en la síntesis solamente puede purificarse de una manera muy complicada o bien por medio de cromatografía o bien mediante el clorhidrato que puede cristalizarse mal. Esto presenta la consecuencia de que el derivado de piperidona se obtiene solamente en rendimientos relativamente bajos. Según el documento ES-P 2.050.069, el rendimiento es solamente del 63,1%. Además, no pudo reproducirse el procedimiento con tales rendimientos porque según los experimentos, el rendimiento del clorhidrato del derivado de piperidona de fórmula XIII es inferior al 60%. Según el documento ES-P 2.050.069, la conversión del derivado de piperidona de fórmula XIII en la correspondiente oxima de fórmula II se lleva a cabo con un rendimiento del 76,2%. Se ha tenido éxito al reproducir el procedimiento según el documento ES-P 2.050.069 solamente con un rendimiento de aproximadamente el 63%. Según el documento ES-P 2.050.069, el rendimiento de la ciclización de la oxima de fórmula II para dar risperidona es del 79-85%, pero solamente pudo reproducirse un rendimiento de aproximadamente el 75%. Por tanto, el procedimiento descrito en la patente española tampoco es económico. Lo mencionado anteriormente se ilustra mediante el ejemplo comparativo 3.

## 15 Sumario de la invención

El objetivo de la presente invención es elaborar un procedimiento económico para la preparación de risperidona.

El objetivo anterior se soluciona mediante la presente invención.

Según la presente invención se proporciona un procedimiento para la preparación de 3-{2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidinil]etil}-6,7,8,9-tetrahidro-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona de fórmula I y sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de la misma sometiendo a la oxima de fórmula II al cierre del anillo en presencia de un hidróxido alcalino, carbonato alcalino o alcóxido ( $C_{1-4}$ ) alcalino en un alcohol  $C_{1-4}$  como disolvente orgánico inerte, convirtiendo la base de fórmula I así obtenida en una sal de adición de ácido o liberando la base de fórmula I de una sal de adición de ácido de la misma que comprende hacer reaccionar un derivado de halógeno de fórmula general



(en la que Hal es halógeno) con el derivado de oxima de piperidina de fórmula V o una sal de adición de ácido del mismo en presencia de una base, y utilizando en el cierre del anillo de la oxima de fórmula II formada un alcohol  $C_{1-4}$  como disolvente inerte.

Se ha encontrado que la risperidona puede prepararse de manera económica con altos rendimientos en forma pura sometiendo la oxima de fórmula II a ciclización en presencia de un hidróxido alcalino, carbonato alcalino o alcóxido ( $C_{1-4}$ ) alcalino en un disolvente orgánico inerte, convirtiendo la base de fórmula I así formada en una sal de adición de ácido o liberando la base de fórmula I de la sal de adición de ácido de la misma, tras lo cual se hace reaccionar un derivado de halógeno de fórmula general XIV (en la que Hal es halógeno) con el derivado de oxima de piperidona de fórmula V o sal de adición de ácido del mismo en presencia de una base y en el cierre del anillo de la oxima de fórmula II así formado se utiliza un alcohol  $C_{1-4}$  como disolvente inerte.

En la preparación de la oxima de fórmula II puede utilizarse como base una base inorgánica (por ejemplo hidrogenocarbonato de sodio o carbonato de potasio) o una base orgánica (por ejemplo trietilamina o piridina).

Según el procedimiento de la presente invención tras la reacción del derivado de halógeno de fórmula general XIV y derivado de oxima de piperidina de fórmula V o sal de adición de ácido del mismo, la oxima de fórmula II precipita en forma cristalina y puede convertirse en presencia de un alcohol  $C_{1-4}$  en la risperidona de fórmula I con un rendimiento de aproximadamente el 95%.

El procedimiento de la presente invención es sorprendente para el experto en la materia porque no podía preverse que el derivado de oxima de piperidina de fórmula V que contiene dos átomos de hidrógeno ácido o una sal del mismo se alquilarían en presencia de una base de manera selectiva solamente en el átomo de nitrógeno. Esto es mucho más sorprendente ya que la oxima de fórmula II puede aislarse con un rendimiento superior al 80%.

Además, es también sorprendente que mientras que según el documento ES-P 2.050.069 el cierre del anillo de la oxima de fórmula II se lleva a cabo con un rendimiento de tan sólo aproximadamente el 75%, el procedimiento de la presente invención permite llevar a cabo la ciclización con un rendimiento de aproximadamente el 95%.

La ventaja del procedimiento de la presente invención es que puede prepararse un producto farmacéuticamente puro en altos rendimientos.

## ES 2 286 332 T3

Van a encontrarse detalles adicionales de la presente invención en los siguientes ejemplos sin limitarse el alcance de protección a los mismos.

### Ejemplo 1

5 *Preparación de 3-[2-[4-[(2,4-difluorofenil)-(hidroxiimino)-metil]-1-piperidinil]etil]-6,7,8,9-tetrahidro-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (compuesto de fórmula II)*

10 A una disolución de 36,0 g (0,16 moles) de 3-(2-cloroetil)-6,7,8,9-tetrahidro-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona en 800 ml de acetonitrilo se añadieron 44,3 g de clorhidrato de 4-(2,4-difluoro-benzoil)-piperidina-oxima, 33,6 g de hidrogenocarbonato de sodio y 0,66 g (4 milimoles) de yoduro de potasio. Se somete a reflujo la mezcla de reacción durante 5 horas, se enfría hasta temperatura ambiente y se elimina el disolvente a vacío. Se lleva el residuo a 700 ml de agua y se extrae dos veces con 600 ml de diclorometano cada vez. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se evaporan a vacío. De este modo se obtienen 63,7 g del compuesto del título. Rendimiento del 92,5%. P.f.: 180-183°C.

### Ejemplo 2

20 *Preparación de 3-[2-[4-[(2,4-difluorofenil)-(hidroxiimino)-metil]-1-piperidinil]etil]-6,7,8,9-tetrahidro-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (compuesto de fórmula II)*

25 Se procede tal como se describió en el ejemplo 1 excepto porque se utiliza metanol en lugar de acetonitrilo. De este modo se obtienen 60,7 g de un producto que es idéntico en todos los aspectos al compuesto preparado según el ejemplo 1. Rendimiento del 88,2%.

### Ejemplo 3

30 *Preparación de 3-[2-[4-[(2,4-difluorofenil)-(hidroxiimino)-metil]-1-piperidinil]etil]-6,7,8,9-tetrahidro-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (compuesto de fórmula II)*

Se procede tal como se describió en el ejemplo 1 excepto porque se utiliza etanol en lugar de acetonitrilo. De este modo se obtienen 62,1 g de un producto que es idéntico en todos los aspectos al compuesto preparado según el ejemplo 1. Rendimiento del 90,1%.

### Ejemplo 4

35 *Preparación de 3-{2-[4-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]etil}-6,7,8,9-tetrahidro-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (risperidona de fórmula I)*

40 A una disolución de 5,4 g (0,1 moles) de metilato de sodio en 60 ml de metanol se añadieron 8,6 g (0,02 moles) de 3-[2-[4-[(2,4-difluorofenil)-(hidroxiimino)-metil]-1-piperidinil]etil]-6,7,8,9-tetrahidro-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona con agitación a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se somete a reflujo durante media hora, luego se añaden 100 ml de agua. Se separa por filtración el producto cristalino precipitado, se lava con agua y se seca. De este modo se obtienen 7,9 g del compuesto del título. Rendimiento del 96,3%. Según el análisis de HPLC, la cantidad total de impurezas es inferior al 0,2% y el producto no contiene ninguna contaminación en una cantidad superior al 0,1% cada una. El producto satisface los requisitos de Pharmeuropa Vol. 10, N° 2, Junio de 1988 en todos los aspectos.

### Ejemplo 5

50 *Preparación de 3-{2-[4-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]etil}-6,7,8,9-tetrahidro-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (risperidona de fórmula I)*

55 Se procede tal como se describió en el ejemplo 4 excepto porque se utiliza etanol en lugar de metanol. De este modo se obtienen 7,7 g del compuesto del título. Rendimiento del 94,5%. El producto es idéntico en todos los aspectos al compuesto preparado según el ejemplo 4.

### Ejemplo 6

60 *Preparación de 3-{2-[4-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]etil}-6,7,8,9-tetrahidro-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (risperidona de fórmula I)*

65 Se procede tal como se describió en el ejemplo 4 excepto porque se utiliza 2-propanol en lugar de metanol. De este modo se obtienen 7,5 g del compuesto del título. Rendimiento del 91,4%. El producto es idéntico en todos los aspectos al compuesto preparado según el ejemplo 4.

## ES 2 286 332 T3

### Ejemplo comparativo 1

*Preparación de 4-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)-piperidina (compuesto de fórmula IV; reproducción del ejemplo 1, párrafo 4 del documento HU-P 195.793)*

5 Se calienta hasta ebullición con agitación durante 2 horas una suspensión de 11 g de clorhidrato de 4-(2,4-difluorobenzoyl)piperidina-oxima y 25 g de hidróxido de potasio en 25 ml de agua. Se enfría la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se extrae con tolueno. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se evapora a vacío. Se recristaliza el producto bruto residual en éter de petróleo. De este modo se obtienen 7,1 g del compuesto del título. Según análisis de HPLC-EM, el producto contiene el 5% de 4-{6-[4'-(6'-fluoro-1',2'-bencisoxazol-3'-il)-piperidina-1'-il]-1,2-bencisoxazol-3-il}-piperidina, como contaminación (compuesto de fórmula VI).

10 Se someten a separación 2,0 g del producto anterior mediante cromatografía en columna (eluyente: cloroformo-metanol 9:1). De este modo se obtienen 57 mg de 4-{6-[4'-(6'-fluoro-1',2'-bencisoxazol-3'-il)-piperidina-1'-il]-1,2-bencisoxazol-3-il}-piperidina. P.f.: 234-237°C.

20 RMP (DMSO-d<sub>6</sub>): δ, ppm 1,95 (m, 4H, piperidina-CH<sub>2</sub>-3',5'), 2,12 (m, 4H, piperidina-3,5), 3,10 (m, 4H, piperidina-NCH<sub>2</sub>-2,6), 3,34 (b, xH, piperidina-NCH<sub>2</sub>-2',6'+agua), 4,03 (m, 2H, piperidina-4+piperidina-4'), 7,13 (m, 2H, fenil-4,5), 7,31 (m, 1H, fenil-5'), 7,68-7,80 (m, 2H, fenil-7+fenil-7'), 8,05 (m, 1H, fenil-4').

### Ejemplo comparativo 2

A) *Preparación de 3-{2-[4-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]etil}-6,7,8,9-tetrahidro-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (risperidona de fórmula I; reproducción del ejemplo 1, párrafo 5 del documento HU-P 195.793)*

25 Se calienta a 85-90°C con agitación durante la noche una mezcla de 5,3 g (0,02 moles) de 3-(2-cloroetil)-6,7,8,9-tetrahidro-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona, 4,4 g (0,02 moles) de 4-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)-piperidina, 8 g (0,075 moles) de carbonato de sodio y 0,1 g de yoduro de potasio en 90 ml de N,N-dimetilformamida. Se enfría la mezcla de reacción, se vierte en agua y se recristaliza el producto cristalino precipitado en una mezcla de N,N-dimetilformamida y 2-propanol. De este modo se obtienen 3,6 g del compuesto del título. Rendimiento del 45%. P.f.: 168-170°C. Según el análisis de HPLC-EM el producto contiene el 3% de 3-{2-[4-{6-(6'-fluoro-1',2'-bencisoxazol-3'-il)-1'-piperidinil]-1,2-bencisoxazol-3-il}-1-piperidinil]etil}-6,7,8,9-tetrahidro-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona como compuesto contaminante de fórmula VII.

35 Se someten 2,5 g del producto anterior a separación mediante cromatografía en columna (eluyente: cloroformo-metanol 9:1). De este modo se obtienen 10 mg de contaminación de 3-{2-[4-{6-(6'-fluoro-1',2'-bencisoxazol-3'-il)-1'-piperidinil]-1,2-bencisoxazol-3-il}-1-piperidinil]etil}-6,7,8,9-tetrahidro-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona pura. P.f.: 208-213°C.

40 B) *Preparación de 3-{2-[4-{6-(6'-fluoro-1',2'-bencisoxazol-3'-il)-1'-piperidinil]-1,2-bencisoxazol-3-il}-1-piperidinil]etil}-6,7,8,9-tetrahidro-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (compuesto de fórmula VII)*

45 Se calienta hasta ebullición con agitación durante 6 horas una disolución de 50 mg (0,12 milimoles) de 4-{6-[4'-(6'-fluoro-1',2'-bencisoxazol-3'-il)-piperidina-1'-il]-1,2-bencisoxazol-3-il}-piperidina preparada según el ejemplo comparativo 1, 27 mg (0,12 milimoles) de 3-(2-cloroetil)-6,7,8,9-tetrahidro-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona, 82 mg (0,6 milimoles) de carbonato de potasio y una cantidad catalítica de yoduro de potasio en acetonitrilo. Se enfría la mezcla de reacción y se evapora el disolvente a vacío. Se añaden 5 ml de agua al residuo y se extrae la mezcla dos veces con 5 ml de diclorometano cada vez. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se evapora a vacío. De este modo se obtienen 50 mg del compuesto del título. Rendimiento del 68%. P.f.: 209-213°C. El producto es idéntico en todos los aspectos al producto aislado mediante cromatografía según el párrafo A).

55 RMP (DMSO-d<sub>6</sub>): δ, ppm 1,8 (m, 6H, tetrahidro-pirido[1,2-a]pirimidin-7,8,9), 2,10 (m, 4H, piperidina-CH<sub>2</sub>-3',5'), 2,12 (m, 4H, piperidina-3,5), 2,30 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,55 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,83 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,18 (m, 4H, piperidina-NCH<sub>2</sub>-2,6), 3,30 (b, xH, piperidina-NCH<sub>2</sub>-2',6'), 4,01 (m, 2H, piperidina-4+piperidina-4'), 7,11 (m, 2H, fenil-4,5), 7,30 (m, 1H, fenil-5'), 7,61-7,83 (m, 2H, fenil-7+fenil-7'), 8,00 (m, 1H, fenil-4').

### Ejemplo comparativo 3

*Reproducción de los ejemplos 8, 9, 10 y 11 del documento ES-P 2.050.069*

60 A) *Preparación de 3-[2-[4-(2,4-difluorobenzoyl)-piperidino]etil]-6,7,8,9-tetrahidro-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona*

65 Se calienta hasta ebullición durante 10 horas con agitación una suspensión de 29,2 g (0,1116 moles) de clorhidrato de 4-(2,4-difluorobenzoyl)-piperidina, 25,3 g (0,1117 moles) de 3-(2-cloroetil)-6,7,8,9-tetrahidro-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona, 500 ml de acetonitrilo, 19,6 g (0,2333 moles) de hidrogenocarbonato de sodio y 0,25 g (0,0015 moles) de yoduro de potasio. Se enfría la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se añaden al residuo 200 ml de agua. Se agita la mezcla durante 30 minutos y se extrae con 200 ml de diclorometano. Se separa la fase orgánica, se

## ES 2 286 332 T3

seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora el filtrado. Se purifica el residuo aceitoso así obtenido tal como sigue:

I) Se purifica el residuo aceitoso sobre una columna de sílice; eluyente: cloroformo-metanol 9:1. Se recogen y evaporan las fracciones que contienen el producto. Se disuelve el residuo en 200 ml de diclorometano, se satura la disolución con cloruro de hidrógeno gaseoso. Se filtra y se seca el producto cristalino precipitado. De este modo se obtienen 32,1 g del compuesto del título. Rendimiento del 58,9%. Según cromatografía HPLC, la pureza del producto es del 96,8%.

II) Se disuelve el residuo aceitoso en 200 ml de diclorometano, se satura la disolución con cloruro de hidrógeno gaseoso. Debido a que no se precipita ningún producto cristalino a partir de la disolución, se evapora el disolvente.

Se tritura el producto aceitoso residual con dietil éter durante un periodo de tiempo más largo. Se inicia la cristalización sembrando con un cristal del compuesto deseado. De este modo se obtienen 27,9 g del compuesto del título. Rendimiento del 51,2%. Según el análisis de HPLC la pureza del producto es del 94,8%.

*B) Preparación de 3-[2-[4-[(2,4-difluorofenil)-(hidroxiimino)-metil]-1-piperidinil]etil]-6,7,8,9-tetrahidro-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona*

A una disolución de 7,0 g (0,0143 moles) de 3-[2-[4-(2,4-difluorobenzoil)-piperidino]etil]-6,7,8,9-tetrahidro-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona, 70 ml de piridina, 5,4 g (0,0777 moles) de clorhidrato de hidroxilamina y 100 ml de etanol se añaden 1,6 g (0,0286 moles) de hidróxido de potasio. Se calienta hasta ebullición durante 10 horas la mezcla de reacción, se enfría hasta temperatura ambiente y se elimina el disolvente a vacío. Se añaden 100 ml de agua al residuo y se extrae la mezcla con 100 ml de diclorometano. Se lava la fase orgánica dos veces con 50 ml de agua cada vez, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se evapora. Se recristaliza el producto bruto residual en acetato de etilo. De este modo se obtienen 4,2 g de 3-[2-[4-[(2,4-difluorofenil)-(hidroxiimino)-metil]-1-piperidinil]etil]-6,7,8,9-tetrahidro-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona. Rendimiento del 65,1%. Según el análisis de HPLC la pureza del producto es del 97,2%.

*C) Preparación de 3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]etil]-6,7,8,9-tetrahidro-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona*

A una suspensión de 40 mg (0,9166 milimoles) de hidruro de sodio al 55% y 2 ml de tetrahydrofurano se añaden 0,1089 g (0,2532 milimoles) de 3-[2-[4-[(2,4-difluorofenil)-(hidroxiimino)-metil]-1-piperidinil]etil]-6,7,8,9-tetrahidro-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona. Se calienta hasta ebullición durante una hora la mezcla de reacción, tras lo cual se añaden 5 ml de agua y se extrae la mezcla dos veces con 10 ml de diclorometano cada vez. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio y se evaporan a vacío. De este modo se obtienen 80 mg del compuesto del título, rendimiento del 77%. Según el análisis de HPLC la pureza del producto es del 97,5%.

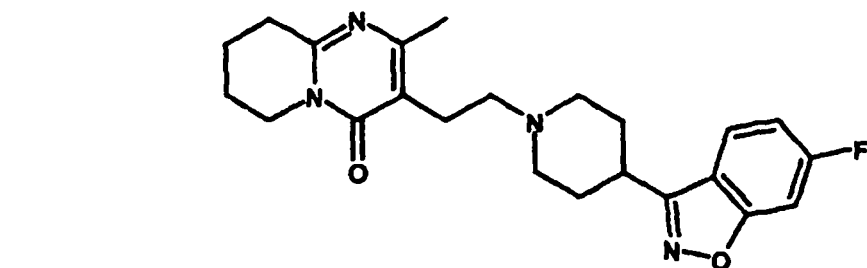
*D) Preparación de 3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]etil]-6,7,8,9-tetrahidro-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona*

Se calienta hasta ebullición durante una hora una disolución de 1 g (0,0023 moles) de 3-[2-[4-[(2,4-difluorofenil)-(hidroxiimino)-metil]-1-piperidinil]etil]-6,7,8,9-tetrahidro-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona y 1 g de hidróxido de potasio en 10 ml de agua. Se enfría la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se extrae dos veces con 10 ml de diclorometano cada vez. Se evapora la fase orgánica. De este modo se obtienen 0,70 g de 3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]etil]-6,7,8,9-tetrahidro-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona, rendimiento del 73,5%. Según el análisis de HPLC la pureza del producto es del 96,4%.

## REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de 3-{2-[4-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]etil}-6,7,8,9-tetra-

5



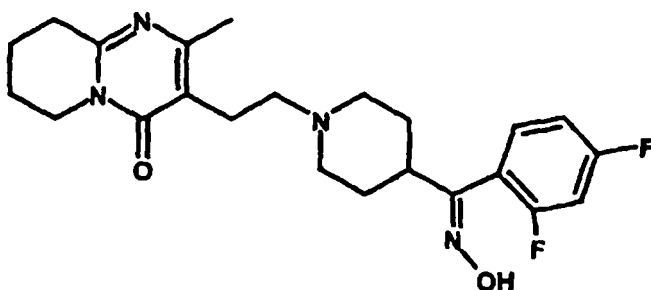
I

10

15

y sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de la misma sometiendo la oxima de fórmula

20



II

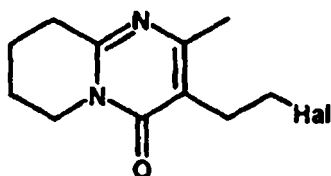
25

30

al cierre del anillo en presencia de un hidróxido alcalino, carbonato alcalino o alcóxido (C<sub>1-4</sub>) alcalino en un disolvente orgánico inerte, convirtiendo la base de fórmula I obtenida de este modo en una sal de adición de ácido o liberando la base de fórmula I de una sal de adición de ácido de la misma que comprende hacer reaccionar un derivado

35

de halógeno de fórmula general

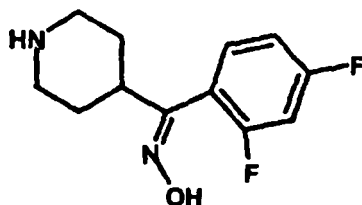


XIV

40

(en la que Hal es halógeno) con derivado de oxima de piperidina de fórmula

45



V

50

55

o una sal de adición de ácido del mismo en presencia de una base, y utilizando en el cierre del anillo de la oxima de fórmula II formada un alcohol C<sub>1-4</sub> como disolvente inerte.

60

2. Procedimiento según la reivindicación 1, que comprende utilizar un derivado de halógeno de fórmula general XIV en la que Hal significa cloro.

3. Procedimiento según la reivindicación 1, que comprende utilizar la sal de clorhidrato del derivado de oxima de piperidina de fórmula V.

65

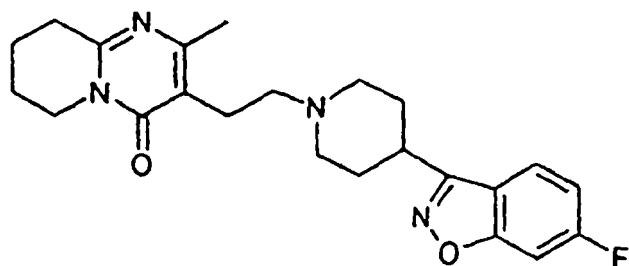
4. Procedimiento según la reivindicación 1, que comprende utilizar hidrogenocarbonato de sodio como base.

5. Procedimiento según la reivindicación 1, que comprende utilizar metanol como alcohol C<sub>1-4</sub>.

6. Procedimiento según la reivindicación 1, que comprende utilizar etanol como alcohol C<sub>1-4</sub>.

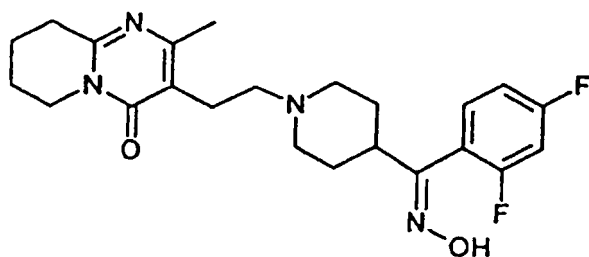
7. Procedimiento según la reivindicación 1, que comprende utilizar isopropanol como alcohol C<sub>1-4</sub>.

5



I

10

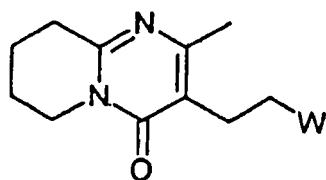


II

15

20

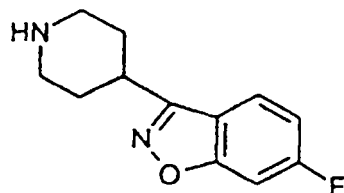
25



III

30

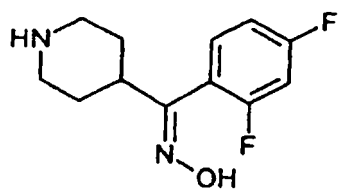
35



IV

40

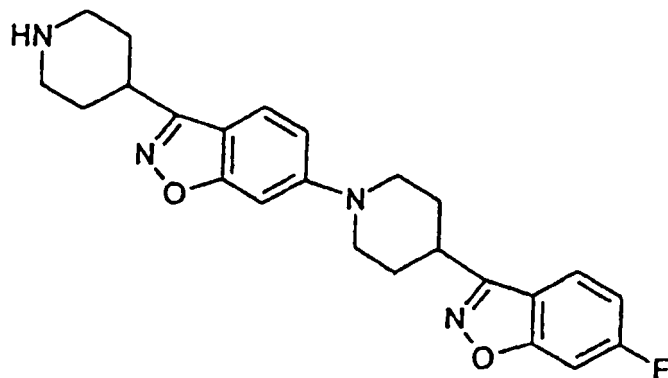
45



V

50

55



VI

60

65

5

10

15

20

25

30

35

40

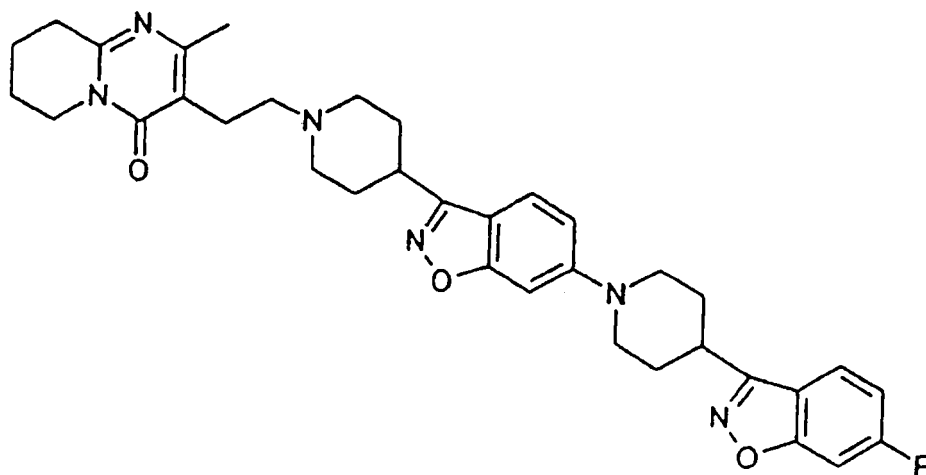
45

50

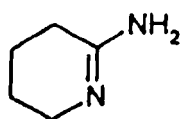
55

60

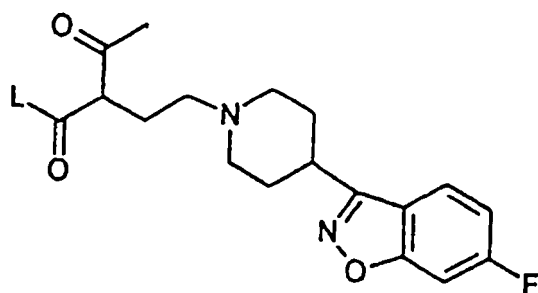
65



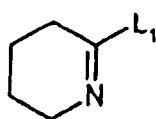
VII



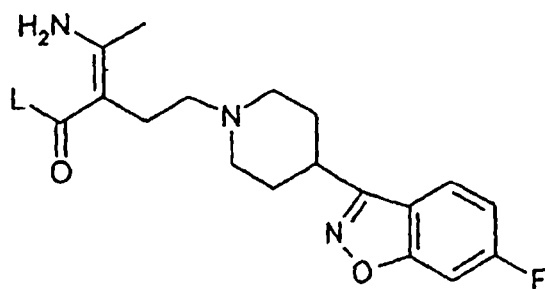
VIII



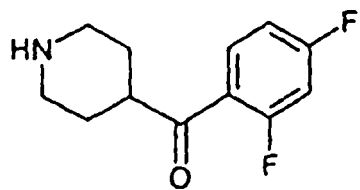
IX



X



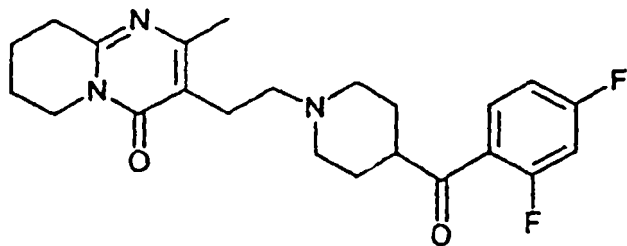
XI



XII

5

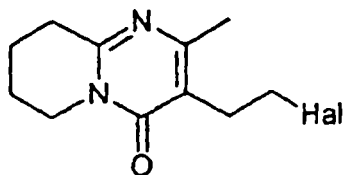
10



XIII

15

20



XIV

25

30

35

40

45

50

55

60

65