



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 290 698**

51 Int. Cl.:
C07D 215/227 (2006.01)
C07D 487/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **04729020 .0**
86 Fecha de presentación : **23.04.2004**
87 Número de publicación de la solicitud: **1625116**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **15.02.2006**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de derivados de carboestirilo, tales como el aripiprazol y sus intermediarios.**

30 Prioridad: **08.05.2003 CA 2428237**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.02.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.02.2008

73 Titular/es: **Delmar Chemicals Inc.**
9321 Airlie Street
LaSalle, QC H8R 2B2, CA

72 Inventor/es: **Salama, Paul;**
Meunier, Jean-Francois;
Lafreniere, Julie;
Wang, Yuan y
Liu, Lu Wei

74 Agente: **Esteban Pérez-Serrano, María Isabel**

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

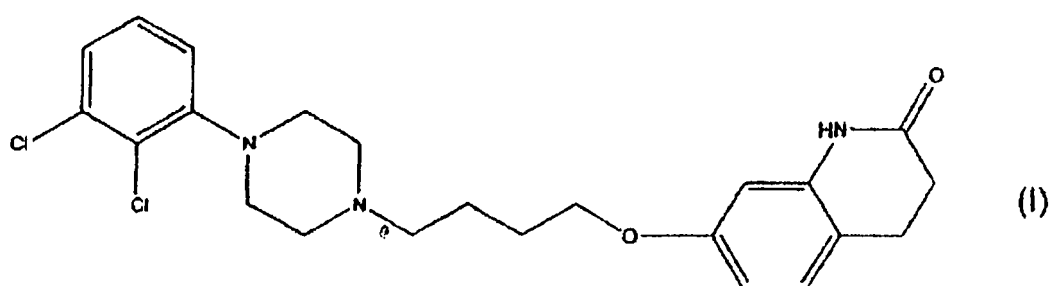
Procedimiento para la preparación de derivados de carboestirilo, tales como el aripiprazol y sus intermediarios.

5 **Campo de la invención**

La invención se refiere a nuevos procedimientos e intermediarios para preparar derivados de carboestirilo, y más particularmente se refiere a los procedimientos e intermediarios para preparar aripiprazol y derivados de la misma.

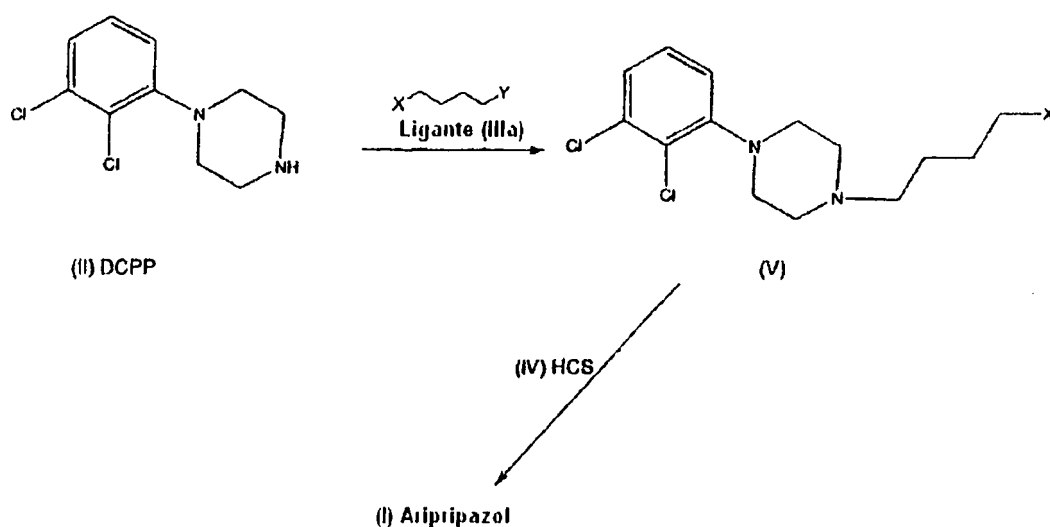
10 **Antecedentes de la invención**

La patente US N° 5.006.528 (Oshiro *et al.*) da a conocer un número de nuevos derivados de carboestirilo y procedimientos para su preparación. Uno de los derivados de carboestirilo dados a conocer por Oshiro *et al.* es el aripiprazol, también conocido como 2(1H)-Quinolinona, 7-[4-[4-(2,3-diclorofenil)-1-piperacil]butoxi]-3,4-dihidro-(9Cl) o 7-[4-[4-(2,3-Diclorofenil)-1-piperacil]butoxi]-3,4-dihidrocarboestiril. El aripiprazol es un agente antipsicótico atípico útil para el tratamiento de la esquizofrenia, y tiene la estructura siguiente:



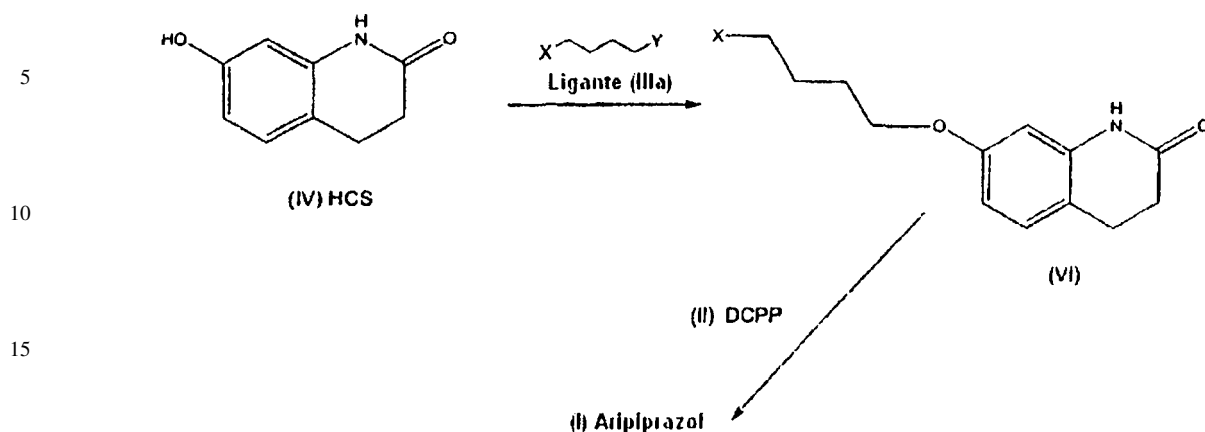
Tal como puede observarse a partir de su estructura, el aripiprazol comprende un grupo ciclorofenilpiperacina (DCPP) y un grupo 7-hidroxidihidrocarboxiestiril (HCS) conectados mediante un grupo ligante comprendido por cuatro grupos metileno. La posición central del ligante en el producto final, combinada con las uniones de anclaje funcionales en los grupos DCPP (amina) y HCS (fenol), sugieren fuertemente un desplazamiento nucleofílico escalonado doble en los extremos de un ligante que tiene dos grupos salientes potenciales. El esquema (I) muestra una posible secuencia para la reacción de desplazamiento nucleofílico doble, en la que el DCPP (II) es primero reaccionado con un ligante (IIIa) para formar el intermediario (V), seguido por una reacción del intermediario (V) con HCS (IV) para formar aripiprazol (I).

Esquema (I)



El esquema (II) ilustra otra posible secuencia para la reacción de desplazamiento nucleofílico doble, en la que el HCS (IV) es primero reaccionado con el ligante (IIIa) para formar el intermediario (VI), seguido por la reacción del intermediario (VI) con DCPP (II) para formar aripiprazol (I).

Esquema (II)



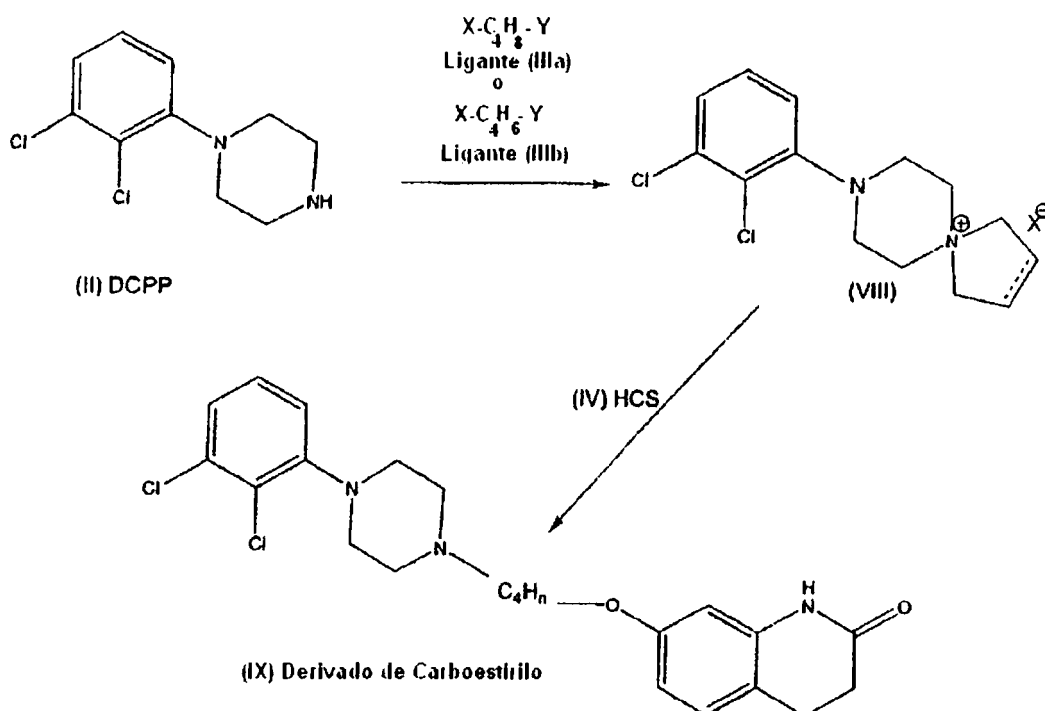
La mayoría de las rutas sintéticas al aripiprazol y los derivados de carboestirilo relacionados dados a conocer en la materia siguen el Esquema (II), en el que el intermediario (VI) es el intermediario clave. El esquema (I) y el intermediario (V), a pesar de ser mencionado en la patente de Oshiro *et al.* y en otras publicaciones, han atraído menos interés.

Ambos intermediarios alquilados (V) y (VI) tienen un grupo saliente X para sustitución adicional, y pueden carecer de suficiente estabilidad para un aislamiento y una purificación fáciles previamente a la etapa final de síntesis. Por lo tanto, existe una necesidad de un procedimiento mejorado para preparar aripiprazol y otros derivados de carboestirilo.

Resumen de la invención

Los presentes inventores han desarrollado un procedimiento mejorado para producir aripiprazol y otros derivados de carboestirilo, en los que se evitan los intermediarios alquilados (V) y (VI). En el procedimiento de la invención, mostrado en el Esquema (III) más adelante, el DCPP (II) o una sal del mismo es reaccionado con un ligante (III) para producir una sal de amonio espiro cuaternario intermedia nueva (VIII), que es un sólido fácilmente aislable y purificable. A continuación, el intermediario (VIII) es reaccionado con HCS (IV) para producir un derivado de carboestirilo (IX), en el que n es 6 u 8, dependiendo de si se utiliza un ligante saturado (IIIa) o un ligante insaturado (IIIb).

Esquema (III)



El ligante insaturado (IIIb) resulta en la formación de un grupo 3-pirrolinil insaturado en la sal de amonio espiro cuaternario (VIII), que forma un derivado de carboestirilo (IX) en el que n es 6. Por otra parte, el uso del ligante saturado (IIIa) resulta en la formación de un grupo pirrolidinil saturado en la sal (VIII), que forma un derivado de carboestirilo (IX) en el que n es 8, es decir, aripiprazol (I).

Descripción detallada de las formas de realización preferentes

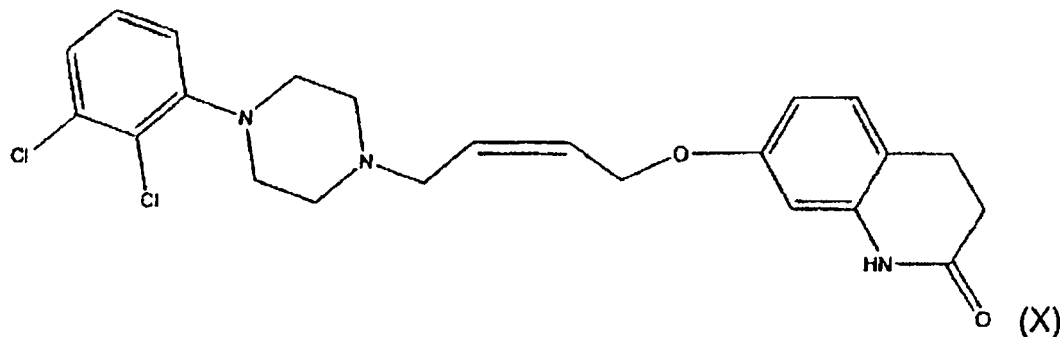
Las siguientes son descripciones detalladas de los procedimientos preferentes según la invención para preparar derivados de carboestirilo (IX).

Tal como se ha indicado anteriormente, el material de partida en el procedimiento de la presente invención es la diclorofenilpiperacina (DCPP), que tiene la fórmula (II) mostrada anteriormente. La DCPP puede obtenerse bien comercialmente o bien puede prepararse a partir de reactivos disponibles comercialmente. Un procedimiento para preparar derivados de piperacina tales como la DCPP es descrito en el Ejemplo de referencia 1 de la patente de Oshiro *et al.* e implica la reacción de una anilina sustituida con di(2-bromoetil)amina hidrobromuro.

La primera etapa en el procedimiento según la invención comprende la reacción del DCPP con el ligante (III) tal como se ha descrito anteriormente con referencia al Esquema III según la invención. Los grupos salientes X e Y del ligante (III) pueden ser el mismo o pueden ser diferentes y preferentemente son seleccionados de entre el grupo que comprende halógenos y sulfonados. Entre los ejemplos preferentes de halógenos se incluyen la clorina, bromina e iodina. Entre los ejemplos preferentes de sulfonatos se incluyen el mesilato y el tosilato.

En algunas formas de realización preferentes, el ligante (III) comprende el ligante saturado (IIIa), que resulta en la producción de aripiprazol (I). Un ligante particularmente preferente (IIIa) de este tipo es 1,4-dibromobutano.

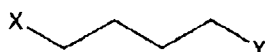
En otras formas de realización preferentes, el ligante (III) comprende el ligante insaturado (IIIb), y más preferentemente comprende $X-CH_2-CH=CH-CH_2-Y$. La utilización del ligante (IIIb) resultará en la producción del compuesto mostrado más adelante que tiene la fórmula (X), referida en la presente memoria como "deshidroaripiprazol", en la que el doble enlace en el grupo ligante es preferentemente *cis*. Un ligante insaturado particularmente preferente (IIIb) es 1,4-dicloro-*cis*-2-buteno.



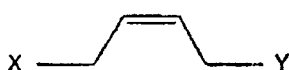
La DCPP (II), en la forma de una base libre o un hidrocloreto, es reaccionada con el ligante (III) tal como se ha mostrado anteriormente en el Esquema (III). La reacción es llevada a cabo en un solvente orgánico, en presencia de una base, y opcionalmente es catalizada mediante un haluro metálico. Preferentemente el solvente comprende una o más cetonas, siendo acetona y metil etil cetona (MEK) particularmente preferentes. La base puede ser orgánica o inorgánica, siendo los carbonatos metálicos o bicarbonatos ejemplos preferentes de bases inorgánicas, y siendo los carbonatos o bicarbonatos metálico alcalinos particularmente preferentes. El catalizador de haluro metálico puede comprender preferentemente un haluro metálico alcalino, siendo los bromuros metálicos alcalinos o yoduros particularmente preferentes. La reacción es llevada a cabo a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 50°C a aproximadamente 120°C durante un periodo de aproximadamente 8 horas a 24 horas, típicamente 15 horas, dependiendo de la naturaleza de los grupos salientes X e Y.

Las siguientes son las estructuras de las sales de amonio espiro cuaternario particularmente preferente (VIII) que pueden prepararse según el procedimiento de la invención, mostradas junto con los ligantes (III) utilizados en su preparación.

Ligante (III)

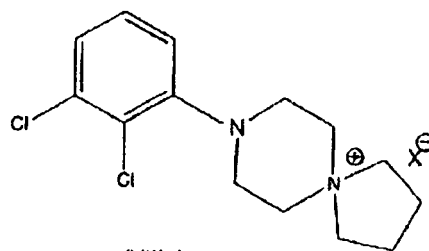


(IIIa)

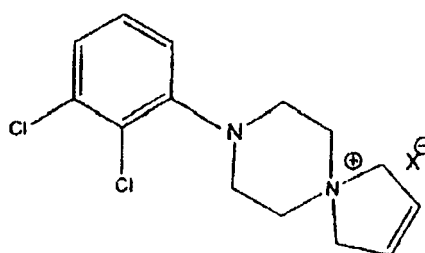


(IIIb)

Sal de amonio espiro cuaternario (VIII)



(VIIIa)



(VIIIb)

El anión de la sal de amonio espiro cuaternario es mostrado en la presente memoria como X^- , un anión que tiene una carga neta de -1 que proviene de uno de los grupos salientes del ligante (III). Se apreciará que el anión de la sal de amonio espiro cuaternario (VIII) no está restringida a X^- y puede seleccionarse de entre un gran grupo de aniones que tienen una carga neta de -1 o superior.

Las sales de amonio espiro cuaternario de fórmula general (VIII) pueden ser aisladas mediante filtración directa, lavado y secado, y pueden comprender una mezcla de sales orgánicas e inorgánicas. Esta mezcla puede ser adicionalmente purificada o puede ser utilizada directamente en la segunda etapa del procedimiento.

La segunda etapa del procedimiento comprende la reacción de la sal de amonio espiro cuaternario (VIII) con HCS (IV), produciendo de esta manera un derivado de carboestirilo de fórmula (IX) tal como se muestra en el Esquema (III). El HCS es desprotonado mediante una base, lo que puede realizarse a partir de la primera etapa del procedimiento o puede añadirse a la segunda etapa. Preferentemente, la base es un carbonato o un bicarbonato como en la primera etapa del procedimiento. Preferentemente, el HCS está presente en la mezcla de reacción en una relación estequiométrica o subestoequiométrica en relación a la sal de amonio espiro cuaternario (VIII), y está presente típicamente en una cantidad de aproximadamente 0,95 equivalentes molares.

Aunque muchos solventes pueden ser adecuados para ser utilizados en la segunda etapa del procedimiento, preferentemente el solvente es seleccionado entre uno o más miembros del grupo de cetonas y solventes polares apróticos. Entre los ejemplos preferentes de solventes polares apróticos se incluyen dimetil sulfóxido (DMSO), dimetil formamida (DMF), 1-metil-2-pirrolidinona (NMP), hexametilfosforamida (HMPA), y triamida hexametilfosfórica (HMPT). Entre las cetonas preferentes se incluyen MEK y metil isobutil cetona (MIBK). Un sistema solvente particularmente preferente comprende una mezcla de un solvente aprótico con una cetona, siendo particularmente preferente una mezcla de DMF-MIBK.

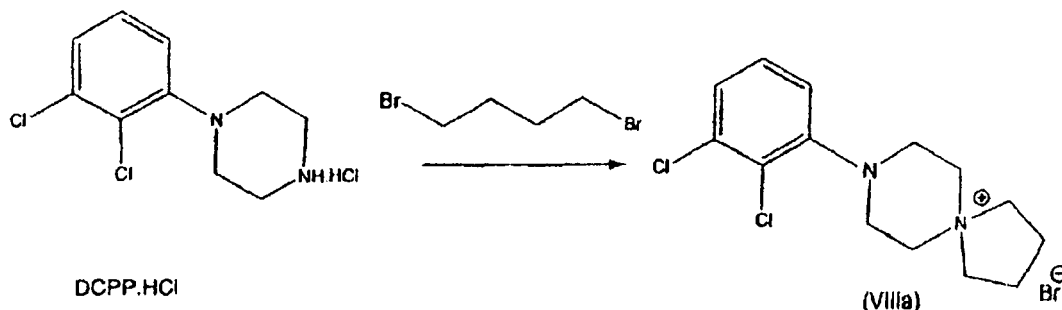
Dependiendo por lo menos en parte del sistema solvente elegido, la temperatura de reacción de la segunda etapa se encuentra en el intervalo desde aproximadamente 80°C a aproximadamente 140°C, y es preferentemente de aproximadamente 120°C. El tiempo de reacción se encuentra en el intervalo de aproximadamente 15 horas a 48 horas, típicamente, aproximadamente 18 horas.

El derivado de carboestirilo resultante de la segunda etapa puede ser trabajado y purificado mediante procedimientos conocidos, que se describen adicionalmente en los ejemplos siguientes.

El cis-deshidroaripirazol (X) puede ser convertido en aripirazol (1) mediante la reducción del doble enlace en el grupo ligante. El doble enlace puede ser reducido mediante una hidrogenación catalítica estándar con paladio sobre carbón vegetal (50 psi, 20°C, 3 h, metanol).

La Invención es ilustrada adicionalmente mediante los ejemplos no limitativos siguientes.

Ejemplo 1

Preparación de 8-(2,3-Diclorofenil)-8-aza-5-azoniaspiro[4,5]decano Bromuro (VIIIa)

A una suspensión de DCPH-HCl (100 g) y carbonato de potasio (124 g) en acetona (700 ml) se añadió 1,4-dibromobutano (55,8 ml). La mezcla resultante fue sometida a reflujo con agitación vigorosa durante 15 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la suspensión fue filtrada. La torta del filtrado fue lavada dos veces con 100 ml de acetona, y fue secada en vacío (35°C, 1 torr) durante una hora. La sal de amonio espiro cuaternario cruda (VIIIa) fue obtenida como una mezcla con sales inorgánicas (bicarbonato, cloruro, bromuro y carbonato de potasio) en forma de polvo blanco: 288 g. La relación de sales orgánicas/inorgánicas era de 40/60 (p/p) y por lo tanto el rendimiento fue de 85%. HPLC a 254 nm (Waters XTerra RP18, 3,5 μ M, 3X150 mm, acetonitrilo/agua (0,1% TFA)- 28/72 (v/v), 0,5 ml/min, tiempo de retención: 4,27 min) detectó la sal de amonio espiro cuaternario como el único compuesto orgánico.

^1H NMR 300 MHz (D_2O , δ ppm): 6,95 (m, 3H); 3,42 (s, 4H); 3,39 (s, 4H); 3,02 (s, 4H); 2,02 (s, 4H); ^{13}C NMR: 148,76; 133,44; 128,61; 126,89; 126,04; 119,96; 63,33; 60,00; 46,67; 21,54.

Ejemplo 2

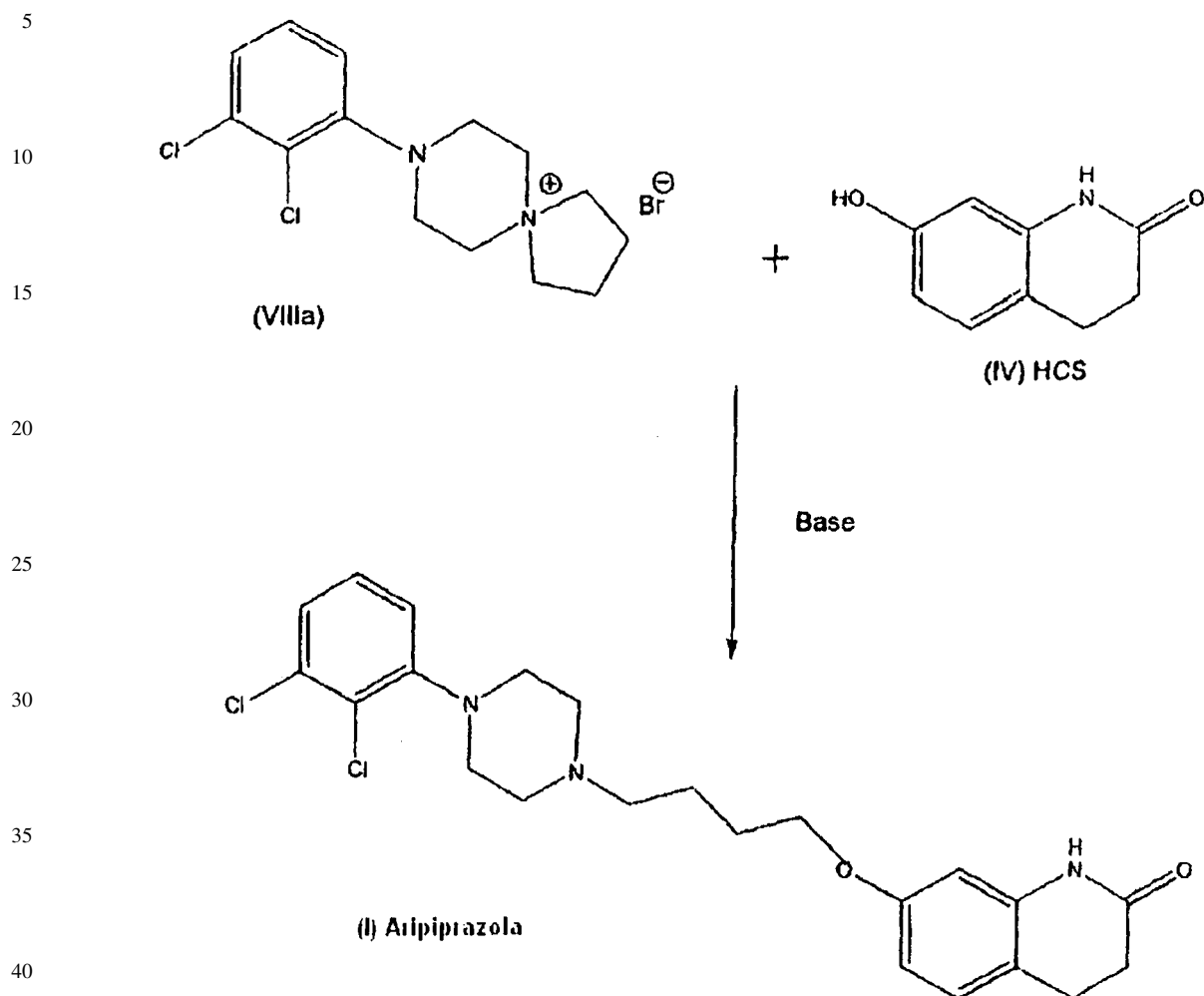
Purificación de 8-(2,3-Dicloro-fenil)-8-aza-5-azoniaspiro[4,5]decano Bromuro (VIIIa)

La sal de amonio espiro cuaternario cruda (1 g) preparada en el Ejemplo 1 fue suspendida en alcohol isopropil (20 ml) y fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora. La suspensión fue filtrada y el filtrado fue concentrado a un volumen de 7 ml. A esta solución se le añadieron 7 ml de hexanos, y una agitación suave permitió la cristalización de la sal de amonio espiro cuaternario pura. La sal fue filtrada y lavada con una mezcla 1/1 de alcohol isopropil/hexanos y secada en vacío, para obtener 400 mg de cristales blancos.

(Esquema pasa a página siguiente)

Ejemplo 3

Preparación de aripiprazol



45 A una suspensión de sal de amonio espiro cuaternario cruda (VIIIa) del Ejemplo 1 (288 g) en MIBK (1.440 ml) y DMF (215 ml), se añadió 7-hidroxi-4,5-dihidrocarboestiril (HCS) (48,8 g). La mezcla resultante fue sometida a reflujo bajo agitación vigorosa durante 18 horas. A continuación, la temperatura de reacción se ajustó para destilar, bajo un vacío mediante bomba de agua, 1.150 ml de MIBK, con una temperatura de la parte superior de la columna comprendida entre 60°C y 70°C. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, se añadieron agua (1.440 ml) y hexanos (1.440 ml), y la suspensión se agitó durante 30 minutos. El medio fue filtrado, y la torta del filtrado fue lavada 4 veces con 290 ml de agua y fue succionada. A continuación, la torta del filtrado húmeda fue recristalizada en etanol (900 ml), para obtener aripiprazol como un polvo blanco (107,65 g). HPLC a 254 nm (Waters XTerra RP18, 3,5 μ M, 3X150 mm, acetonitrilo/agua (0,1% TEA) - 28/72 (v/v), 0,5 ml/min, tiempo de retención: 10,55 min; 99,75%).

55 A pesar de que la invención ha sido descrita en conexión con ciertas formas de realización preferentes, no está limitada a las mismas. Por el contrario, la invención incluye todas las formas de realización que se encuentran dentro del alcance de las reivindicaciones siguientes.

Referencias citadas en la descripción

60 La lista de referencias citadas por el solicitante se proporciona solamente para conveniencia del lector. Dicha lista no forma parte del documento de patente europea. A pesar de que se ha tenido mucho cuidado durante la recopilación de las referencias, no deben excluirse la posibilidad de que se hayan producido errores u omisiones y a este respecto la OEP se exime de toda responsabilidad.

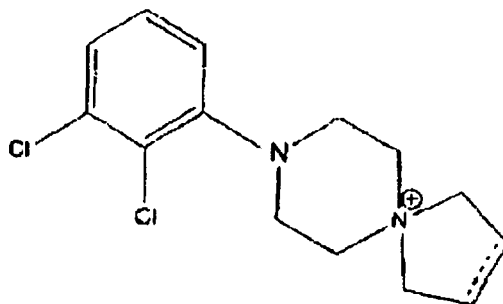
65 Documentos de patente citados en la descripción

- US 5006528 A, Oshiro [0002]

REIVINDICACIONES

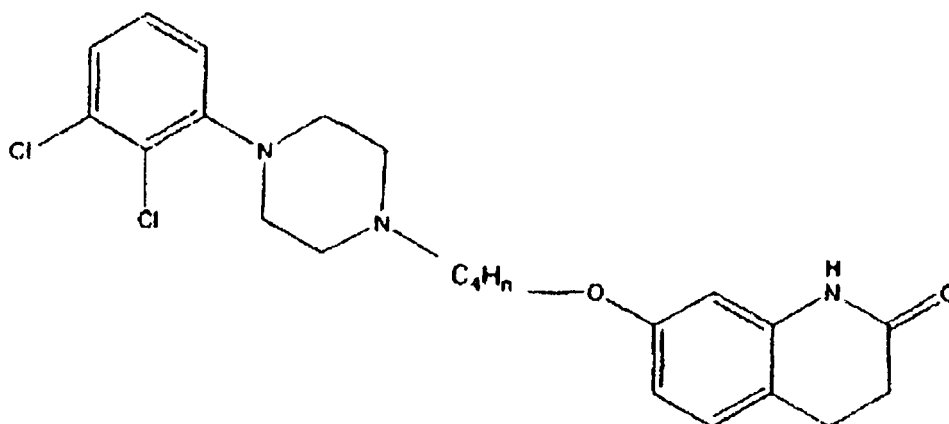
1. Procedimiento para preparar derivados de carboestirilo, que comprende:

(a) la reacción de diclorofenilpiperacina (DCPP) o una sal de adición de ácido de la misma con un compuesto de fórmula $X-C_4H_8-Y$ o $X-C_4H_6-Y$ para producir una sal de amonio espiro cuaternario que tiene un catión de fórmula general



donde X e Y son grupos salientes; y

(b) la reacción de la sal de amonio espiro cuaternario con 7-hidroxi-dihidrocarboxiestiril (HCS) para producir dicho derivado de carboestirilo que tiene la fórmula general



donde n es 6 u 8.

2. Procedimiento según la reivindicación 1 en el que la DCPP o una sal de adición de ácido de la misma es reaccionada con un compuesto de fórmula $X-C_4H_8-Y$, donde n es 8; o es reaccionada con un compuesto de fórmula $X-C_4H_6-Y$ donde n es 6.

3. Procedimiento según la reivindicación 1 en el que la DCPP o una sal de adición de ácido de la misma es reaccionada con un compuesto de fórmula $X-CH_2-CH=CH-CH_2-Y$.

4. Procedimiento según la reivindicación 1 en el que el derivado de carboestirilo es aripiprazol o deshidroaripiprazol.

5. Procedimiento según la reivindicación 4 en el que el derivado de carboestirilo es cis-deshidroaripiprazol.

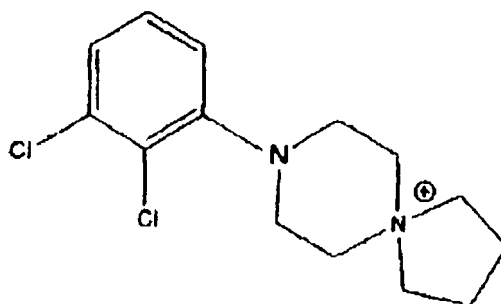
6. Procedimiento según la reivindicación 1 en el que X e Y son cada uno seleccionados independientemente de entre el grupo que comprende:

halógenos tales como clorina, bromina e iodina; y sulfonatos tales como mesilato y tosilato.

7. Procedimiento según la reivindicación 1 en el que el compuesto que es reaccionado con DCPP en la etapa (a) comprende 1,4-dibromobutano o 1,4-dicloro-cis-2-butano.

8. Procedimiento según la reivindicación 1 en el que la DCPD es reaccionada en la etapa (a) como su sal de adición de ácido clorhídrico.

9. Sal de amonio espiro cuaternario que tiene un catión que comprende



10. Sal de amonio espiro cuaternario que tiene un catión que comprende

