

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 999 560**

51 Int. Cl.:

C07D 215/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.07.2020** **PCT/EP2020/069680**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.01.2021** **WO21009087**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.07.2020** **E 20742665 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2024** **EP 3997071**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de aripiprazol lauroxil**

30 Prioridad:

12.07.2019 EP 19382592

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

26.02.2025

73 Titular/es:

INTERQUIM, S.A. (100.00%)
C/ Joan Buscallà, 10
08173 Sant Cugat del Vallès, ES

72 Inventor/es:

POMARES MARCO, MARTA y
MARQUILLAS OLONDRIZ, FRANCISCO DE ASÍS

74 Agente/Representante:

CONTRERAS PÉREZ, Yahel

Observaciones:

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

ES 2 999 560 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

Procedimiento para la preparación de aripiprazol lauroxil

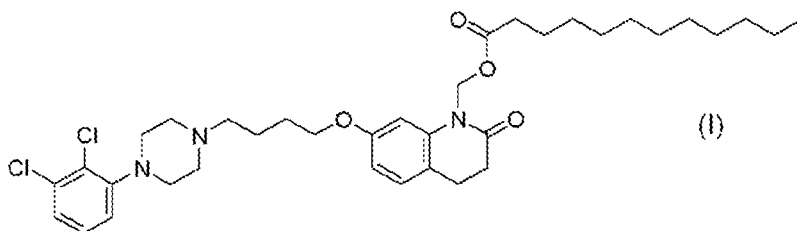
5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud de Patente Europea EP19382592.4 presentada el 12 de julio de 2019.

Campo de la técnica

10 La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de aripiprazol lauroxil.

Estado de la técnica

El aripiprazol lauroxil es el nombre genérico del compuesto dodecanoato de 7-[4-[4-(2,3-diclorofenil)-1-piperazinil]-butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)metilo, cuya estructura química es:



El aripiprazol lauroxil es un agente antipsicótico atípico desarrollado por Alkermes con el nombre comercial Aristada® para el tratamiento de la esquizofrenia.

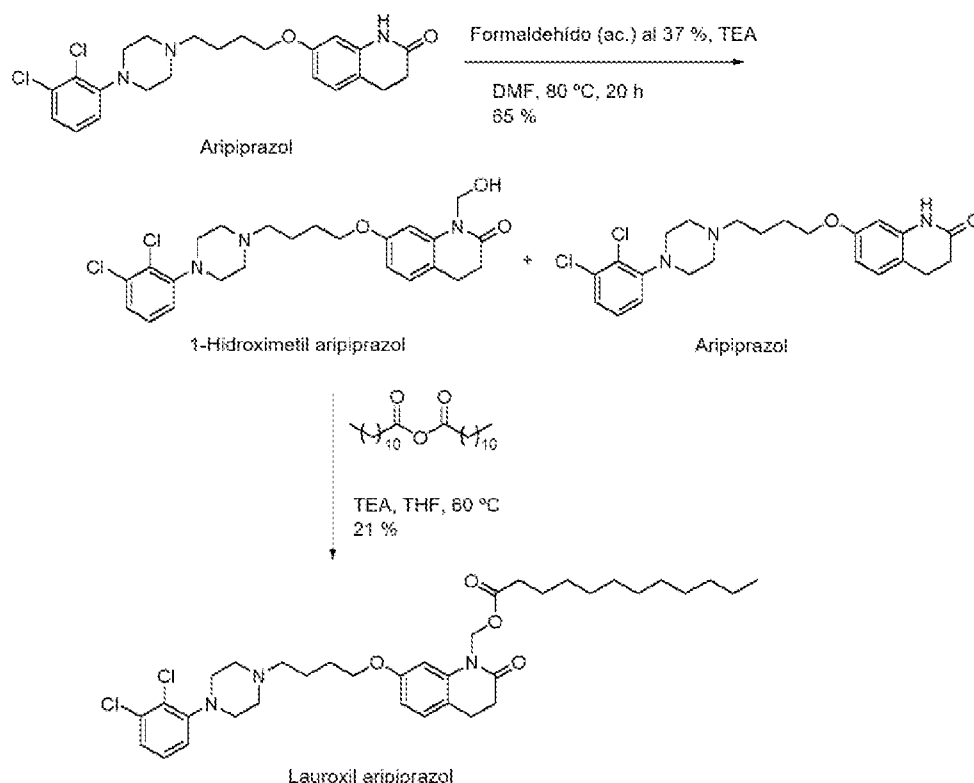
El dodecanoato de 7-[4-[4-(2,3-diclorofenil)-1-piperazinil]butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)metilo se divulgó por primera vez en el documento US8431576.

25 El documento US8431576 describe un procedimiento para la preparación de aripiprazol lauroxil en dos etapas de síntesis a partir de aripiprazol con bajos rendimientos y menor pureza.

El aripiprazol se hace reaccionar con formaldehído en presencia de trietilamina y dimetilformamida para dar 1-hidroximetil aripiprazol de fórmula (II). La conversión de aripiprazol en 1-hidroximetil aripiprazol en presencia de formaldehído y trietilamina, da como resultado 65 % de 1-hidroximetil aripiprazol y 25 % de aripiprazol. Luego, el 1-hidroximetil aripiprazol de fórmula (II) se hace reaccionar con anhídrido láurico en tetrahidrofurano en presencia de trietilamina para dar el compuesto en bruto de fórmula (I), seguido de purificación mediante cromatografía para obtener aripiprazol lauroxil puro. El producto deseado se aisló con un rendimiento del 21 % como un sólido cristalino. El rendimiento global de aripiprazol a aripiprazol lauroxil fue del 13,7 %.

35

Esquema 1: Preparación de lauroxil aripiprazol divulgada en el documento US8431576.



Los presentes inventores presentaron el documento WO2019020821 que divulga un procedimiento mejorado de preparación de aripiprazol lauroxil. En la etapa I, cuando el compuesto de fórmula (II) se obtiene en ausencia de agua haciendo reaccionar aripiprazol con paraformaldehído (en lugar de formaldehído) se obtienen conversiones superiores al 77 %. En la etapa II, se prepara aripiprazol lauroxil haciendo reaccionar 1-hidroximetil aripiprazol de fórmula (II) con ácido láurico, N,N'-diciclohexilcarbodiimida, 4-dimetilaminopiridina en diclorometano.

Los documentos WO2018104953 y WO2018169491 también divulgan, entre otros procedimientos, la preparación de aripiprazol lauroxil a partir de 1-hidroximetil aripiprazol de fórmula (II) mediante su reacción con ácido láurico en presencia de N,N'-diciclohexilcarbodiimida y 4-dimetilaminopiridina.

En el procedimiento mencionado anteriormente, la N,N'-diciclohexilurea, que es un producto secundario de la reacción, debe separarse de la mezcla de reacción para aislar el aripiprazol en bruto. Por lo tanto, se necesita una etapa de filtración en el procedimiento de fabricación antes de eliminar el disolvente.

Luego se destila el disolvente a presión reducida para aislar el producto de reacción. Los presentes inventores han descubierto que las mezclas que contienen aripiprazol lauroxil y N,N'-diciclohexilurea no son estables cuando se calientan por encima de 30 °C, ya que el producto se descompone en aripiprazol. Por lo tanto, el disolvente debe evaporarse a temperatura ambiente y presión reducida para evitar dicha degradación.

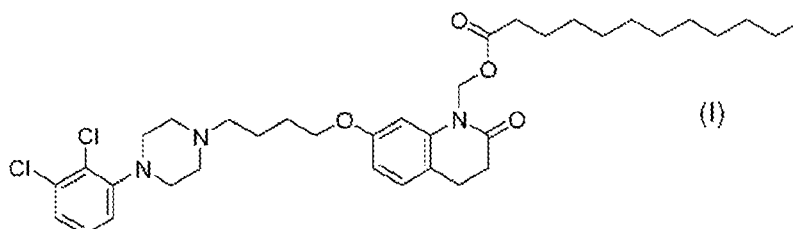
Cuando un procedimiento se lleva a cabo a escala industrial y el disolvente utilizado es diclorometano, la destilación del disolvente a presión atmosférica siempre es deseable para recogerlo completamente y evitar emisiones de disolvente a la atmósfera. Por otra parte, a veces es deseable cristalizar el producto de la mezcla de reacción mediante la evaporación parcial del disolvente hasta una cierta cantidad para obtener un rendimiento de cristalización óptimo. En un procedimiento industrial, el cálculo del disolvente restante en la mezcla de reacción se realiza midiendo el disolvente evaporado. La evaporación del disolvente a presión atmosférica asegura la recogida total del disolvente, lo que permite medir con precisión la cantidad de disolvente recogido y en consecuencia el resto en la mezcla de reacción. En el procedimiento mencionado anteriormente esto no es posible.

En vista de lo anterior, aún existe la necesidad de encontrar nuevos procedimientos que permitan preparar aripiprazol lauroxil con buenos rendimientos y pureza, fáciles de ampliar de escala y que sean respetuosos con el medio ambiente.

Explicación de la invención

La presente descripción proporciona un nuevo procedimiento para la preparación de aripiprazol lauroxil que funciona con buenos rendimientos y pureza, fácil de industrializar y que evita la emisión de disolventes tóxicos a la atmósfera.

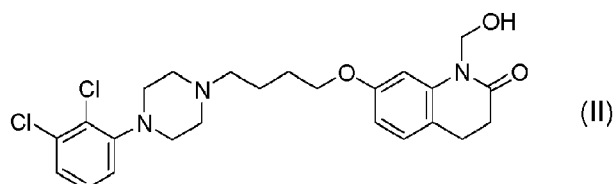
5 Un primer aspecto de la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I)



que es aripiprazol lauroxil, que comprende las siguientes etapas:

10

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



15

con anhídrido láurico en presencia de DMAP y un disolvente, para obtener aripiprazol lauroxil; y

b) opcionalmente, aislar el compuesto de fórmula (I) obtenido.

Los inventores han observado sorprendentemente que cuando el compuesto de fórmula (I) se prepara haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (II) con anhídrido láurico en presencia de DMAP, en lugar de trietilamina, se obtienen conversiones más altas en comparación con los procedimientos descritos en US8431576. En particular, en el Ejemplo 12 del documento US8431576, la preparación de dodecanoato de (7-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metilo se lleva a cabo de manera análoga a la descrita en el Ejemplo 11 para el análogo de acetato. El compuesto deseado se obtiene haciendo reaccionar el Compuesto-A1 en tetrahydrofurano anhidro con anhídrido láurico y se calienta durante 2,0 horas a 60 °C (baño de aceite). Después, se añade trietilamina a la solución anterior y se agita durante 16 horas a 60 °C. El producto se aísla después del tratamiento y la purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice. En el Ejemplo 12 se aisló el aripiprazol lauroxil como un sólido cristalino con un rendimiento del 21 %. Siguiendo este ejemplo, la conversión del compuesto de fórmula (II) en un compuesto de fórmula (I) es solo del 26,7 %, como se muestra en el Ejemplo Comparativo 2. Por el contrario, con el procedimiento de la presente invención se obtienen conversiones superiores al 85 %, como se puede observar en los Ejemplos 1 a 3 de la divulgación. El producto se puede aislar fácilmente después de la evaporación del disolvente y la cristalización en un disolvente adecuado.

Por lo tanto, sorprendentemente, los inventores han descubierto que el procedimiento de la invención permite obtener aripiprazol lauroxil con buenos rendimientos y al mismo tiempo con una elevada pureza, como se puede observar en los Ejemplos y el Ejemplo Comparativo. El procedimiento es fácil de ampliar de escala a nivel industrial; el producto se puede obtener después del final de la reacción simplemente evaporando el disolvente y purificándolo, por ejemplo por cristalización. El procedimiento evita cualquier etapa de filtración una vez finalizada la reacción.

40 Descripción detallada de la invención

Todos los términos como se utilizan en el presente documento en esta solicitud, salvo que se especifique lo contrario, se entenderán en su significado habitual como se conoce en la técnica. Otras definiciones más específicas para determinados términos utilizados en la presente solicitud son las que se establecen a continuación y se pretende aplicarlas de manera uniforme a lo largo de la memoria descriptiva y de las reivindicaciones a menos que una definición expresamente establecida de otra manera proporcione una definición más amplia.

En el primer aspecto de la invención, el procedimiento de preparación de aripiprazol lauroxil comprende una primera etapa a) de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) con anhídrido láurico en presencia de DMAP y un disolvente.

50

Los ejemplos de disolventes para llevar a cabo la reacción del compuesto de fórmula (II) con ácido láurico incluyen, sin limitación, tolueno, dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMA), tetrahydrofurano

(THF), acetona, metil etil cetona (MEK), metil isobutil cetona (MIK), diclorometano (DCM), acetonitrilo (ACN) y mezclas de los mismos. Preferentemente, el disolvente se selecciona de tolueno, tetrahidrofurano y diclorometano. En particular, la reacción se lleva a cabo en diclorometano.

- 5 En una realización particular, opcionalmente en combinación con una o más características de las realizaciones particulares definidas anteriormente o más adelante, el disolvente se selecciona de tolueno, tetrahidrofurano y diclorometano y, preferentemente, es diclorometano.

- 10 En otra realización de la invención, la cantidad de DMAP utilizada en la reacción entre el compuesto de fórmula (II) y el anhídrido láurico puede ser de 0,1 a 1 % molar respecto al compuesto de fórmula (II). Más particularmente de 0,2 a 0,3 % molar respecto al compuesto de fórmula (II).

En otra realización de la invención, la relación molar del compuesto de fórmula (II) respecto al anhídrido láurico puede ser de 1:1 a 1:3. Más particularmente, la relación molar es de 1:1,3.

- 15 En otra realización de la invención, la temperatura de reacción está en el intervalo de 0 °C a la temperatura del punto de ebullición del disolvente, más particularmente aún, a temperatura ambiente. Para los fines de la invención, la temperatura ambiente es de 15-25 °C.

- 20 En el primer aspecto de la invención, el procedimiento de preparación de aripiprazol lauroxil comprende una etapa b) de aislamiento opcional del producto.

El producto obtenido en la etapa a) puede aislarse por métodos convencionales. El disolvente se puede eliminar directamente para obtener aripiprazol lauroxil en bruto.

- 25 No se necesita una etapa de filtración para separar la N,N-diciclohexilurea de la mezcla de reacción antes de la eliminación del disolvente en comparación con el procedimiento divulgado en la técnica anterior cuando la reacción se lleva a cabo con ácido láurico, DCC y 4-dimetilaminopiridina. El disolvente se puede eliminar mediante técnicas convencionales utilizadas en química orgánica, como por ejemplo la destilación. El disolvente se elimina
30 preferentemente por destilación a presión atmosférica. Cuando un disolvente tóxico, tal como diclorometano, se elimina a presión atmosférica, tiene la ventaja de que se reducen las emisiones de volátiles a la atmósfera y estos pueden ser completamente recogidos y reciclados.

- Por lo tanto, en una realización particular, opcionalmente en combinación con una o más características de las realizaciones particulares definidas anteriormente o a continuación, la etapa b) se lleva a cabo destilando el disolvente a presión atmosférica.

- En otra realización particular, opcionalmente en combinación con una o más características de las realizaciones particulares definidas anteriormente o más adelante, el disolvente es diclorometano y la etapa b) se lleva a cabo
40 destilando el disolvente a presión atmosférica.

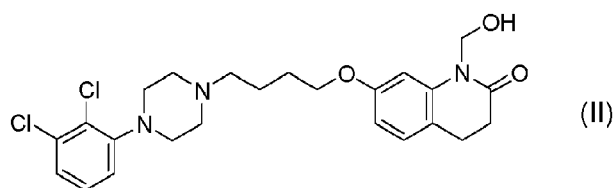
Con el procedimiento de la invención, se obtiene aripiprazol lauroxil con alta pureza y muy buenos rendimientos. En particular, se obtiene aripiprazol lauroxil con una pureza de al menos el 95 %.

- 45 Adicionalmente, el rendimiento del compuesto de fórmula (II) a aripiprazol lauroxil en bruto varía de 80 % a 90 %.

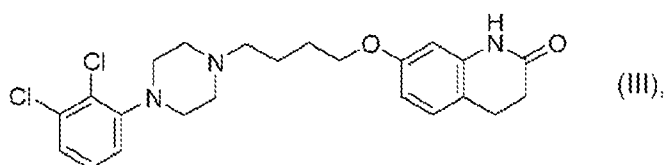
- Se puede obtener aripiprazol lauroxil con una pureza de al menos el 99,8 % por HPLC sometiendo el producto de reacción en bruto a técnicas de purificación convencionales u otras técnicas descritas en la técnica anterior, tales como cristalización, cromatografía o una combinación de las mismas. En particular, la purificación se lleva a cabo por
50 cristalización, más particularmente en isopropanol.

- Anteriormente, el compuesto de fórmula (II) se puede obtener haciendo reaccionar aripiprazol de fórmula (III) o un hidrato del mismo, tal como aripiprazol monohidrato, con paraformaldehído en presencia de un disolvente orgánico y una base adecuada, donde la reacción se lleva a cabo en ausencia de agua o en presencia de un contenido de agua
55 que proviene de ya sea el uso de un disolvente orgánico no anhidro, reactivos no anhidros, o el uso de una forma hidratada de aripiprazol, sin la adición de más agua, en consecuencia, como se describe en el documento WO2019020821.

- Por lo tanto, en una realización particular, opcionalmente en combinación con una o más características de las realizaciones particulares definidas anteriormente o más adelante, el procedimiento de preparación de aripiprazol
60 lauroxil comprende además una etapa previa i) para preparar un compuesto de fórmula (II)



mediante la reacción de un compuesto de fórmula (III)



5

que es aripiprazol, o un hidrato del mismo, con paraformaldehído en presencia de un disolvente orgánico y una base adecuada, donde la reacción se lleva a cabo en ausencia de agua o en presencia de un contenido de agua que proviene de ya sea el uso de un disolvente orgánico no anhidro, reactivos no anhidros, o el uso de una forma hidratada de aripiprazol, sin la adición de más agua.

10

Los ejemplos de disolventes orgánicos en la etapa i) incluyen, sin limitación, tolueno, acetato de etilo, dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMA), tetrahidrofurano (THF), acetona, metil etil cetona (MEK), metil isobutil cetona (MIK), diclorometano (DCM), acetonitrilo (ACN) y mezclas de los mismos. En particular, el disolvente orgánico es tolueno.

15

Los ejemplos de bases incluyen, sin limitación, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, *tert*-butóxido de potasio y diisopropiletilamina. En particular, la base es DBU.

20

En una realización particular, como se ha mencionado anteriormente, la cantidad de agua presente en la mezcla de reacción que comprende aripiprazol y paraformaldehído es igual a o menor del 1 % en peso.

25

La reacción se puede llevar a cabo con una relación molar de aripiprazol, o un hidrato del mismo como monohidrato, respecto a paraformaldehído de 1:1 a 1:3. Más particularmente, la relación molar es de 1:1:1,7.

30

El aripiprazol usado como material de partida como tal o en forma de un monohidrato, el paraformaldehído y el anhídrido láurico están disponibles en el mercado. El paraformaldehído (número de CAS 30525-89-4), también conocido como polioximetileno, es un polímero de formaldehído y se puede representar mediante la Fórmula química $(CH_2O)_n$, donde n es un número entero de 8 a 100.

35

A lo largo de toda la descripción y en las reivindicaciones la palabra "comprender" y variaciones de la misma, no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o etapas. Además, la palabra "comprender" abarca el caso de "consistir en".

40

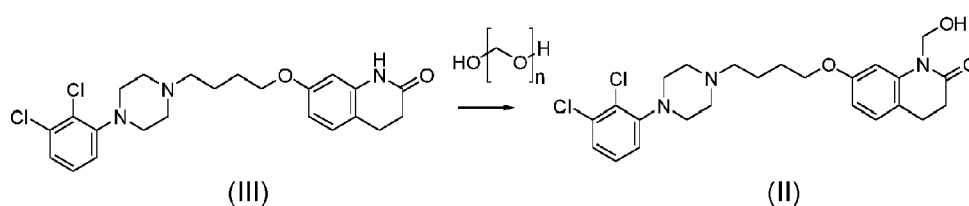
Los siguientes ejemplos se proporcionan a modo de ilustración y no pretenden ser limitantes de la presente invención. Además, la presente invención cubre todas las posibles combinaciones de realizaciones particulares y preferidas descritas en el presente documento.

Ejemplos

EJEMPLO 1. Preparación del compuesto de fórmula (I) en diclorometano

Etapas 1: Preparación de 7-(4-(4-(2,3-dichlorofenil)piperazin-1-il)butoxi)-1-(hidroximetil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (compuesto de fórmula (II)) en tolueno y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU)

45



En un reactor de 1 L, se cargaron 500 mL de tolueno (5 V), 100,0 g de aripiprazol (como monohidrato) (214 mmol), 10,6 g de paraformaldehído (343 mmol) y 0,65 g de DBU (4,29 mmol), se calentaron hasta 30-40 °C y se mantuvieron en agitación y atmósfera de nitrógeno durante 16 horas (hasta que el aripiprazol en la mezcla de reacción es del ≤ 16,0 % por HPLC).

La mezcla de reacción se enfrió hasta $T \leq 5,0$ °C y se mantuvo durante 2 horas en estas condiciones. El sólido se filtró de la mezcla y se lavó una vez con 100 mL de tolueno frío. El sólido se secó a 30 °C en un horno de vacío durante 6 horas para obtener 96,9 g del compuesto del título (rendimiento del 94 % basado en aripiprazol (como monohidrato)). Su pureza, analizada por HPLC fue de 87,6 %, lo que supone una conversión del 82,3%.

El análisis por HPLC se realizó en la siguiente columna y condiciones:

- Columna cromatográfica: XBridge RP Shield C18 (150 x 3 mm, 3,5 μ m);
- Temperatura de la columna: 40 °C;
- 15 - Fase móvil: A: 2,3 g de $K_2HPO_4 \times 3H_2O$ / 1 L de H_2O pH = 6,6 H_3PO_4 al 10 %,

B: Acetonitrilo

- Condiciones de elución de gradiente:

20

El cromatograma se programó de la siguiente manera:

El cromatograma se programó de la siguiente manera:

Tiempo (minutos)	Solución A (%)	Solución B (%)	Elución
0	75	25	Isocrático
1,87	75	25	Isocrático
18,87	15	85	Gradiente
22	15	85	Isocrático
22,5	75	25	Regreso a la inicial
	Tiempo posterior: 5 min		Reequilibrada

Tiempo de retención de pico principal: alrededor de 15,6 min; Volumen de muestra: 2 µl; Longitud de onda de detección: 254 nm; tiempo de ciclo: 22 min; Solución de ensayo: 1 mg/ml, Disolvente: Acetonitrilo: Agua Milli-Q al 10 % AcOH (1:2); Flujo de la columna: 0.51 ml/min.

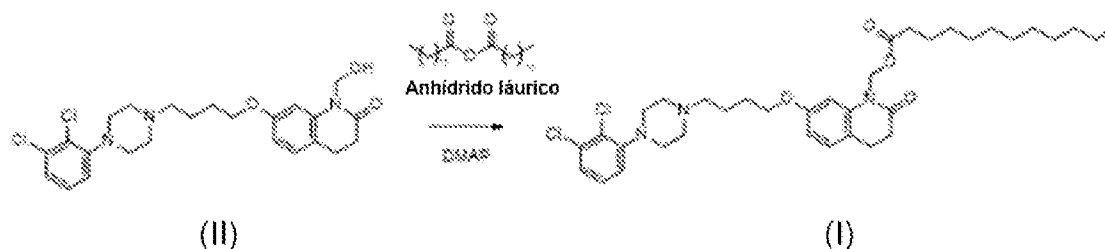
Etapas 2: Purificación del compuesto de fórmula (II)

25 En un reactor de 2 L se cargaron 896 mL de agua desionizada (10 V) y 89,6 g de (7-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butoxi)-1-(hidroximetil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona en bruto, se calentaron hasta 18-28 °C y se mantuvieron en agitación y atmósfera de nitrógeno durante al menos 30 minutos.

El sólido se filtró de la mezcla de reacción y se lavó dos veces con 270 mL de agua desionizada. El sólido se secó a 30 °C en un horno de vacío durante 16 horas. Se obtuvieron 88,38 g de 7-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butoxi)-1-(hidroximetil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona en bruto (98,6 % de rendimiento del producto en bruto).

30

Etapas 3: Preparación de aripiprazol lauroxil (compuesto de fórmula (I) en diclorometano



35

En un reactor de 250 mL se cargaron 100 mL de diclorometano, 8,8 g de anhídrido láurico (23,0 mmol), 10,0 g del compuesto de fórmula (II) obtenido en la etapa 1 o 2 (20,9 mmol) y 0,51 g de 4-dimetilaminopiridina (4,18 mmol) mL y se mantuvieron en agitación a temperatura ambiente (15-25 °C) durante un mínimo de 2 horas (hasta que el compuesto de fórmula (II) en la mezcla de reacción fue ≤ 0,5 % HPLC). Resultados: 0 % de material de partida sin reaccionar compuesto de fórmula (II), 11,24 % de aripiprazol y 86,0 % de aripiprazol lauroxil.

40

El diclorometano se destiló a presión atmosférica. Quedaron 10 mL de disolvente en la mezcla de reacción. Después, se cargaron 140 mL de isopropanol y se destilaron 100 mL de disolvente a presión reducida. La mezcla de reacción se enfrió a 0-10 °C. Se mantuvo 2 horas a 0-10 °C. La mezcla se filtró y el sólido se lavó dos veces con isopropanol (10 ml). El sólido se secó al vacío a 40 °C durante 4 horas para obtener 12,4 g de aripiprazol lauroxil con una pureza

45

del 95,7 % (analizada mediante HPLC).

Se realizaron tres recristalizaciones en el producto bruto de aripiprazol lauroxil usando isopropanol como disolvente (200 ml). Por último, se obtuvieron 10,4g de aripiprazol (calidad de API) que tenía una pureza del 99,8 % (analizada mediante HPLC) (rendimiento global del 75 % a partir del compuesto de fórmula (II)).

El análisis por HPLC se realizó en la siguiente columna y condiciones:

- Columna cromatográfica: Gemini C6-fenilo C18 (150 x 4,6 mm, 3,0 µm);

- Temperatura de la columna: 40 °C;

10 - Fase móvil: A: acetonitrilo; B: acetato de amonio a pH=7,5

- Condiciones de elución de gradiente:

El cromatograma se programó de la siguiente manera:

Tiempo (minutos)	Solución A (%)	Solución B (%)
0	15	85
5	50	50
18	75	25
25	90	10
35	90	10
35,5	15	85
Tiempo posterior: 5 min		
Tiempo de retención de pico principal: alrededor de 26,7 min; volumen de muestra: 5 µl; Longitud de onda de detección: 215 nm; tiempo de ciclo: 35 min; Solución de ensayo: 1 mg/ml, Disolvente: acetonitrilo:metanol (1:1); Flujo de la columna: 1,5 ml/min.		

15 EJEMPLO 2. Preparación del compuesto de fórmula (I) en tolueno

En un reactor de 250 mL se cargaron 50 mL de tolueno, 5,2 g de anhídrido láurico (13,6 mmol), 5,0 g del compuesto de fórmula (II) obtenido en la etapa 1 (10,5 mmol) y 0,26 g de 4-dimetilaminopiridina (2,1 mmol) mL y se mantuvieron en agitación a temperatura ambiente (15-25 °C) durante un mínimo de 4 horas (hasta que el compuesto de fórmula (II) en la mezcla de reacción fue ≤ 0,5 %). Resultados: 0 % de material de partida sin reaccionar compuesto de fórmula (II), 10,0 % de aripiprazol y 86,0 % de aripiprazol lauroxil.

Se destilan 45 mL de tolueno a presión reducida (80 °C, 600-700 mbar). Quedaron 5 mL de disolvente en la reacción. Después, se cargaron 110 mL de isopropanol y se destilaron 90 mL de disolvente a presión reducida.

25 La mezcla de reacción se enfrió a 0-10 °C. Se mantuvo 2 horas a 0-10 °C. La mezcla se filtró y el sólido se lavó dos veces con isopropanol (5 ml). El sólido se secó al vacío a 40 °C durante 4 horas para obtener 5,6 g de aripiprazol lauroxil con una pureza del 95,3 % (analizada por HPLC) (rendimiento del 82 %).

30 EJEMPLO 3. Preparación del compuesto de fórmula (I) en tetrahidrofurano

En un reactor de 250 mL se cargaron 40 mL de THF anhidro, 3,5 g de anhídrido láurico (9,2 mmol), 4,0 g del compuesto de fórmula (II) obtenido en la etapa 1 (8,4 mmol) y 0,20 g de 4-dimetilaminopiridina (1,7 mmol) y se mantuvieron en agitación a temperatura ambiente (15-25 °C) durante un mínimo de 5 horas (hasta que el compuesto de fórmula (II) en la mezcla de reacción fue ≤ 0,5 %). Resultados: 0 % de compuesto no reaccionado de fórmula (II), 10,0 % de aripiprazol y 85,6 % de aripiprazol lauroxil.

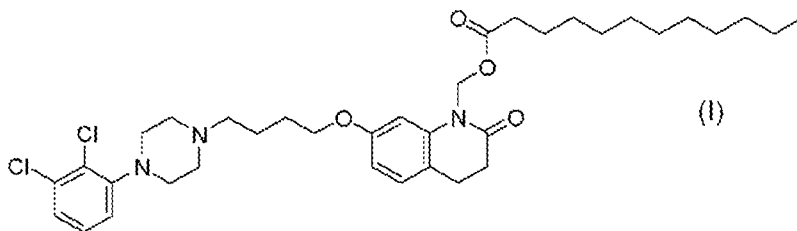
EJEMPLO COMPARATIVO 2. Preparación de aripiprazol lauroxil a partir de un compuesto de fórmula (II) y anhídrido láurico según el documento US8431576

40 En un reactor de 100 mL se cargaron 30 mL de THF anhidro, 5,0 g del compuesto de fórmula (II) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 1 (10,45 mmol), 6,08 g de anhídrido láurico (15,89 mmol) y 0,137 g de trimetilamina (1,36 mmol) y se mantuvieron en agitación durante 16 horas. Se realizó un análisis HPLC de la mezcla de reacción. Resultados: 32,8 % de material de partida sin reaccionar compuesto de fórmula (II), 35,3 % de aripiprazol y 26,7 % de aripiprazol lauroxil.

45

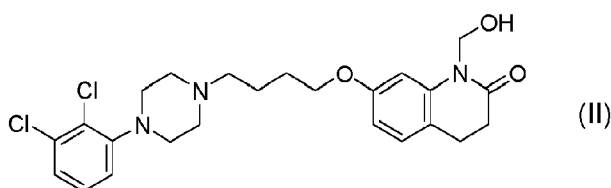
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I)



que es aripiprazol lauroxil, que comprende las siguientes etapas:

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



con anhídrido láurico en presencia de DMAP y un disolvente, para obtener aripiprazol lauroxil; y
b) opcionalmente, aislar el compuesto de fórmula (I) obtenido.

2. El procedimiento según la reivindicación 1, donde el disolvente se selecciona del grupo que consiste en diclorometano, tolueno, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, dimetilacetamida, tetrahidrofurano, acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona, diclorometano, acetonitrilo y mezclas de los mismos.

3. El procedimiento según las reivindicaciones 1 o 2, donde el disolvente es diclorometano.

4. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde la temperatura de reacción está en el intervalo entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente.

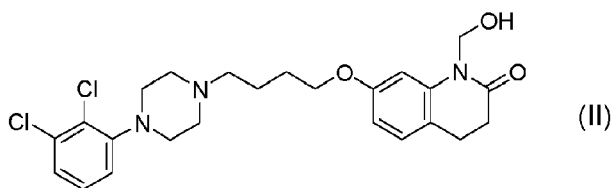
5. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde la reacción se realiza a temperatura ambiente.

6. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde la cantidad de DMAP utilizada es de un 0,2 a un 0,3 % molar respecto al compuesto de fórmula (II).

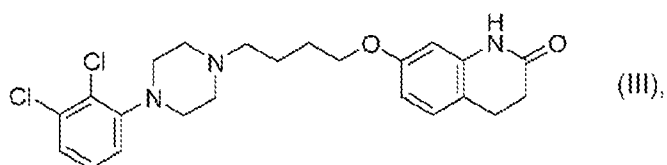
7. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde la relación molar de compuesto de fórmula (II) a anhídrido láurico es 1:1,3.

8. El procedimiento según la reivindicación 3, donde la etapa b) se lleva a cabo destilando el disolvente a presión atmosférica.

9. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende además una etapa previa i) para preparar el compuesto de fórmula (II)



mediante la reacción de un compuesto de fórmula (III)



que es aripiprazol, o un hidrato del mismo, con paraformaldehído en presencia de un disolvente orgánico y una base adecuada,

- 5 donde el procedimiento se lleva a cabo en ausencia de agua o en presencia de un contenido de agua que proviene del uso de un disolvente orgánico no anhidro, reactivos no anhidros, o del uso de una forma hidratada de aripiprazol, sin la adición de más agua.
- 10 10. El procedimiento según la reivindicación 9, donde el disolvente orgánico se selecciona del grupo que consiste en tolueno, acetato de etilo, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, dimetilacetamida, tetrahidrofurano, acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona, diclorometano, acetonitrilo y mezclas de los mismos.
- 15 11. El procedimiento según las reivindicaciones 9 o 10, donde la base se selecciona del grupo que consiste en 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, *tert*-butoxido de potasio y diisopropiletilamina.
12. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, donde la cantidad de agua en la mezcla de reacción que comprende aripiprazol y paraformaldehído es igual a o menor que 1 % en peso.
- 20 13. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12, donde el aripipra, o un hidrato del mismo, y el paraformaldehído están en una relación molar de 1:1 a 1:3.

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

Esta lista de referencias citadas por el solicitante es únicamente para la comodidad del lector. No forma parte del documento de patente europea. A pesar del cuidado tenido en la recopilación de las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones y la EPO niega toda responsabilidad en este sentido.

Documentos de patente citados en la descripción

- EP 19382592 [0001]
- 10 • US 8431576 B [0005] [0006] [0016]
- WO 2019020821 A [0008] [0033]
- WO 2018104953 A [0009]
- WO 2018169491 A [0009]

15 Literatura diferente de patentes citada en la descripción

- CHEMICAL ABSTRACTS, 30525-89-4 [0039]