



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 324 772**

⑯ Int. Cl.:

C07B 57/00 (2006.01)

C07C 209/88 (2006.01)

C07C 211/00 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Número de solicitud europea: **02803000 .5**

⑯ Fecha de presentación : **08.11.2002**

⑯ Número de publicación de la solicitud: **1446372**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **18.08.2004**

⑯ Título: **Recuperación y reciclaje de agentes de resolución del ácido tartárico quiral.**

⑯ Prioridad: **14.11.2001 GB 0127346**

⑯ Titular/es: **Aesica Pharmaceuticals Ltd.**
Windmill Industrial Estate
Cramlington, Northumberland NE23 3JL, GB

⑯ Fecha de publicación de la mención BOP: **14.08.2009**

⑯ Inventor/es: **Martin, Steve, W. y**
Piergentili, Daniele

⑯ Fecha de la publicación del folleto de la patente: **14.08.2009**

⑯ Agente: **Trullols Durán, María del Carmen**

ES 2 324 772 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

Recuperación y reciclaje de agentes de resolución del ácido tartárico quiral.

5 La presente invención se refiere a un nuevo proceso para la recuperación de agentes de resolución del ácido tartárico sustituido quiral a partir de disoluciones en una forma que presenta una pureza suficiente para permitir su reciclaje mediante el proceso de resolución correspondiente.

10 Los procesos químicos para la síntesis de compuestos amina ópticamente activos utilizan frecuentemente agentes de resolución orgánicos ópticamente activos para permitir que el enantiómero requerido cristalice preferentemente en forma de sal con el agente de resolución. La amina ópticamente activa requerida se puede regenerar mediante la basificación de la sal.

15 Unos ejemplos particulares de dichos procesos de resolución se encuentran en la síntesis de las N-bencilpiperidinas y los derivados de la tetrahidropirina que resultan unos productos intermedios útiles en la síntesis de la (-)-trans-4-(4-fluorofenil)-3-(3,4-metiledioxifenoxyimethyl) piperidina y sus sales, un fármaco con efectos antidepresivos.

20 Uno de dichos procesos se da a conocer en el documento de patente WO 98/01424, que describe la resolución de una amina intermedia terciaria racémica para formar la sal ópticamente pura con la configuración absoluta requerida mediante un agente de resolución del ácido tartárico sustituido. La amina ópticamente activa se regenera mediante la reacción de la sal con una base adecuada para proporcionar el ácido tartárico sustituido en forma de sal en una disolución acuosa como producto secundario.

25 En el documento WO 01/46148 se da a conocer un proceso para sintetizar carbinoles de (-)-trans piperidina en el que el carbinol de piperidina racémico se pone en contacto con el ácido (-)-ditoluol tartárico, procediéndose a continuación con el aislamiento de la sal cristalina y la regeneración del ácido ditoluoltartárico mediante la adición de una base inorgánica acuosa.

30 Según la solicitud de patente japonesa abierta a la inspección pública n.º 09176115, los derivados del ácido tartárico ópticamente activos se pueden recuperar a partir de un proceso de resolución para aminopirrolidonas ópticamente activas mediante el tratamiento de las sales con álcalis en agua, procediéndose a continuación a la extracción de la capa acuosa con disolventes orgánicos y la adición de ácidos inorgánicos a la capa acuosa.

35 Los ejemplos de los agentes de resolución utilizados en dichos procesos de resolución comprenden el ácido (+)-di-O,O'-toluoil-(D)-tartárico, el ácido (-)-di-O,O'-toluoil-(L)-tartárico, el ácido (+)-di-O,O'-benzoil-(D)-tartárico, el ácido (-)-di-O,O'-benzoil-(L)-tartárico. Los ejemplos de dichas estructuras se representan en la figura 1.

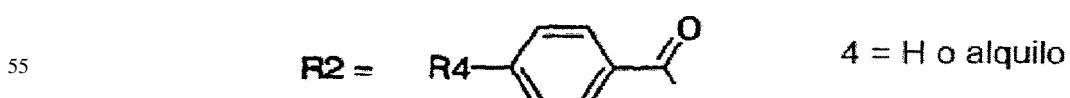
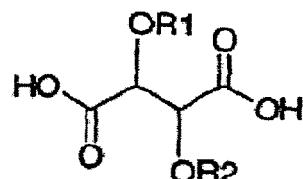


Figura 1

60

Dichos agentes de resolución resultan habitualmente costosos de sintetizar o de adquirir.

65 Antes de la presente invención, los procedimientos utilizados para recuperar agentes de resolución del ácido tartárico sustituido permitían obtener unos rendimientos pobres y una baja pureza debido a la prevalencia de unas reacciones no pretendidas de esterificación, transesterificación o desesterificación. La poca eficiencia de los procesos de recuperación utilizados anteriormente es asimismo el resultado de la necesidad de extraer el ácido tartárico sustituido en un disolvente orgánico hidroinmiscible, a continuación cristalizar el mismo a partir de un disolvente distinto con el con-

siguiente período prolongado de destilación. Dichas operaciones de intercambio de disolventes aumentan las pérdidas debido a las reacciones secundarias a las que se ha hecho referencia anteriormente.

5 Constituye un objetivo de la presente invención proporcionar un proceso mejorado para recuperar agentes de resolución del ácido tartárico sustituido a partir de disoluciones madre de resolución que comprenden disolventes orgánicos.

10 Hemos descubierto que el presente objetivo se alcanza mediante un proceso en el que se neutralizan derivados del ácido tartárico sustituido añadiendo una base, se extraen en una fase acuosa y se cristalizan a partir de la fase acuosa mediante la adición de un ácido inorgánico en presencia de un codisolvente orgánico hidrosoluble que es un alcohol C_{1-10} .

15 La presente invención se refiere a un procedimiento eficiente para recuperar el agente de resolución del ácido tartárico sustituido a partir de una disolución madre de resolución o a partir de la fase acuosa mediante la regeneración de la sal quiral en una forma que se puede reciclar para utilizar en reacciones de resolución posteriores. Por consiguiente, el término "disolución madre" tal como se utiliza en la presente en la presente memoria significa la disolución del proceso del proceso de resolución así como la disolución del proceso de regeneración.

20 Habitualmente dichas disoluciones de proceso comprenden uno o más disolventes orgánicos además del agente de resolución y de la amina ópticamente activa. Los disolventes orgánicos habituales utilizados en los procesos de resolución son cetonas, por ejemplo la acetona, alcoholes tales como por ejemplo el metanol, hidrocarburos aromáticos, por ejemplo el tolueno, éteres tales como por ejemplo el tetrahidrofurano o mezclas de los mismos. Preferentemente el disolvente orgánico es únicamente poco miscible con el agua o hidroinmiscible, en caso contrario se necesita separar por destilación un disolvente hidrosoluble y sustituirlo con un disolvente poco hidromiscible o un disolvente inmiscible, por ejemplo tolueno.

25 En la presente invención la disolución madre se puede hacer reaccionar, opcionalmente tras un intercambio de disolventes, con una base adecuada para proporcionar una sal del agente de resolución del ácido tartárico sustituido que se disuelve en agua para permitir la separación de los productos secundarios orgánicos que se pueden disolver en un disolvente orgánico hidroinmiscible. La fase acuosa obtenida contiene el agente de resolución del ácido tartárico sustituido en forma de su sal con la base y presenta una composición similar a la disolución obtenida a partir de la regeneración de la amina ópticamente activa de su sal con el agente de resolución.

30 La base utilizada para la neutralización de la sal amínica del agente de resolución del ácido tartárico sustituido puede ser una sal de un hidróxido, carbonato o hidrogenocarbonato con un metal alcalino o alcalinotérreo o amoníaco opcionalmente sustituido. Preferentemente la base es carbonato o hidrogenocarbonato sódico o potásico o amoníaco. Más preferentemente la base es hidrogenocarbonato sódico. La base se añade preferentemente en forma de disolución acuosa. La concentración de la base depende del tipo de base utilizado.

35 40 El codisolvente añadido a la disolución acuosa que contiene el agente de resolución del ácido tartárico sustituido es un alcohol C_{1-10} , más preferentemente 2-butanol.

45 El ácido inorgánico puede ser cualquier ácido fuerte, preferentemente ácido sulfúrico, fosfórico, clorhídrico, bromhídrico o nítrico, más preferentemente ácido clorhídrico. El ácido inorgánico se añade en una cantidad suficiente para recuperar el derivado del ácido tartárico en forma de ácido libre.

50 La recuperación de los derivados del ácido tartárico se realiza habitualmente a una temperatura comprendida entre 20 y 50°C. El producto se separa por filtración y se seca, habitualmente bajo una presión reducida.

55 55 El proceso según la presente invención resulta particularmente ventajoso en la recuperación de agentes de resolución del ácido tartárico sustituido a partir de disoluciones madre en la síntesis de (+)-1-bencil-3-hidroximetil-4-(4-fluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina ópticamente pura.

60 Se ha descubierto inesperadamente que la adición de un disolvente orgánico adecuado junto con un ácido inorgánico tiene como resultado la cristalización del agente de resolución del ácido tartárico sustituido directamente a partir de la mezcla acuosa, sin necesidad de separación de fases o intercambios de disolvente, y de un modo que se puede reproducir a escala comercial.

65 Una característica particularmente ventajosa de la presente invención es el aislamiento del agente de resolución del ácido tartárico sustituido en una forma cristalina con una pureza adecuada para reutilizar en una reacción de resolución sin purificación adicional. El agente de resolución del ácido tartárico sustituido se cristaliza habitualmente como solvato con el codisolvente utilizado, con una pureza superior al 95% excluyendo el disolvente residual. La pureza óptica del agente de resolución del ácido tartárico sustituido no resulta afectada significativamente por el proceso de recuperación.

65 La presente invención comprende la utilización de dicho solvato de un agente de resolución del ácido tartárico sustituido en una reacción de resolución.

Ejemplos**Ejemplo 1**

5 Una disolución (16,1 litros) que contenía ácido (+)-di-O,O'-toluloil-(D)-tartárico (aproximadamente 1106 g) y 1-bencil-3-hidroximetil-4-(4-fluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina disueltos en metanol se concentró mediante la destilación del metanol y se diluyó con tolueno (5,0 kg). Se calentó la mezcla hasta 40°C y se añadió lentamente una disolución de hidrogenocarbonato sódico 1 M (6,3 litros). Se agitó la mezcla durante 30 minutos y a continuación se separó la fase acuosa inferior que contenía ácido (+)-di-O,O'-toluloil-(D)-tartárico en forma de su sal disódica. Se agitó la fase orgánica con agua (1,8 litros) a 40°C durante 30 minutos. Se separó la fase acuosa inferior. Se combinaron las fases acuosas y se añadió 2-butanol (2,5 litros). Se calentó la mezcla hasta 40°C y se añadió lentamente ácido clorhídrico (552 ml). Se enfrió la mezcla hasta 10°C y se agitó durante 30 minutos y a continuación se recogió el ácido (+)-di-O,O'-toluloil-(D)-tartárico sólido por filtración y se lavó dos veces con agua (2 x 2,2 litros). Se secó el sólido húmedo a 50°C bajo una presión reducida. Se obtuvo ácido (+)-di-O,O'-toluloil-(D)-tartárico (1270 g) como su solvato de 2-butanol. Prueba de HPLC 72%/28% disolvente retenido, 83% del valor teórico.

10

15

Ejemplo 2

20 Se suspendió (+)-1-bencil-3-hidroximetil-4-(4-fluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (+)-di-O,O'-p-toluloil-D-tartrato (1,8 kg) en tolueno (6,9 litros). Se calentó la mezcla hasta 35°C y se añadió lentamente una disolución de hidrogenocarbonato sódico 1 M (6,6 litros). Se agitó la mezcla a una temperatura comprendida entre 35 y 40°C durante 2 horas y a continuación se separó la fase acuosa inferior que contenía ácido (+)-di-O,O'-toluloil-(D)-tartárico en forma de su sal disódica. Se agitó la fase orgánica con agua (4,4 litros) a una temperatura comprendida entre 35 y 40°C durante 30 minutos. Se separó la fase acuosa inferior. Se combinaron las fases acuosas y se añadió 2-butanol (2,9 litros). Se calentó la mezcla hasta 40°C y se añadió lentamente ácido clorhídrico (720 ml). Se enfrió la mezcla hasta 10°C y se agitó durante 30 minutos y a continuación se recogió el ácido (+)-di-O,O'-toluloil-(D)-tartárico sólido por filtración y se lavó dos veces con agua (2 x 1,8 litros). Se secó el sólido húmedo a 50°C bajo una presión reducida (10 - 300 mbar). Se obtuvo ácido (+)-Di-O,O'-toluloil-(D)-tartárico (1310 g) como su solvato de 2-butanol. Prueba de HPLC 76%/24% disolvente retenido, 98% del valor teórico.

25

30

Referencias citadas en la descripción

35 La presente lista de referencias citadas por el solicitante se proporciona únicamente para la comodidad del lector. No forma parte del documento de patente europea. Aunque se han recopilado cuidadosamente las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones y la EPO (Oficina Europea de Patentes) declina toda responsabilidad en este sentido.

Documentos de patente citados en la descripción

40 - WO 9801424 A [0004] - JP 09176115 B [0006]
 - WO 0146148 A [0005]

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

- 5 1. Proceso de recuperación de agentes de resolución del ácido tartárico sustituido a partir de disoluciones de proceso que comprenden disolventes orgánicos, neutralizándose los derivados del ácido tartárico sustituido mediante la adición de una base, extrayéndose en una fase acuosa y cristalizándose a partir de la fase acuosa mediante la adición de un ácido inorgánico en presencia de un codisolvente orgánico hidrosoluble que es un alcohol C_{1-10} .
- 10 2. Proceso según la reivindicación 1 en el que el agente de resolución del ácido tartárico sustituido se selecciona de entre el ácido (+)-di-O,O'-toluoil-(D)-tartárico, el ácido (-)-di-O,O'-toluoil-(L)-tartárico, el ácido (+)-di-O,O'-benzoil-(D)-tartárico o el ácido (-)-di-O,O'-benzoil-(L)-tartárico.
- 15 3. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que la base se añade en forma de disolución acuosa.
- 20 4. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que el agente de resolución del ácido tartárico sustituido se neutraliza mediante una sal de un hidróxido, carbonato o hidrogenocarbonato con un metal alcalino o alcalinotérreo o amoníaco opcionalmente sustituido.
- 25 5. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que el codisolvente orgánico es 2-butanol.
6. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que el ácido inorgánico es ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido sulfúrico.
- 25 7. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que el ácido inorgánico es ácido clorhídrico.
8. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que el agente de resolución del ácido tartárico sustituido se cristaliza en forma de solvato con el codisolvente.

30

35

40

45

50

55

60

65