

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) **PI0702883-0 A2**

(22) Data de Depósito: 24/05/2007
(43) Data da Publicação: 15/03/2011
(RPI 2097)



★ B R P I 0 7 0 2 8 8 3 A 2 ★

(51) Int.Cl.:

C07C 227/04

C07C 227/32

C07C 231/02

C07C 231/18

C07C 229/08

C07C 233/05

(54) Título: **PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE R-(+)-3-(CARBAMOIL METIL)-5-ÁCIDO METIL-HEXANÓICO E SEUS SAIS**

(30) Prioridade Unionista: 24/05/2006 US 60/808,320, 15/06/2006 US 60/814,245, 11/09/2006 US 60/843,817, 14/03/2007 US 60/918,177, 26/03/2007 US 60/920,348, 24/05/2006 US 60/808,320, 15/06/2006 US 60/814,245, 11/09/2006 US 60/843,817, 26/03/2007 US 60/920,348, 24/05/2006 US 60/808,320, 11/09/2006 US 60/843,817

(73) Titular(es): TEVA PHARMACETICAL INDUSTRIES

(72) Inventor(es): EYAL GILBOA, LILACH HEDVATI, SHARON AVHAR MAYDAN

(74) Procurador(es): Mirian Oliveira da Rocha Pitta

(86) Pedido Internacional: PCT US2007012485 de 24/05/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/139933 de 06/12/2007

(57) Resumo: PROCESSOS PARA A PREPARAÇÃO DE R-(+)-3-(CARBAMOILMETIL)-5-ÁCIDO METIL-HEXANÓICO E SEUS SAIS. São fornecidos processos para a síntese de R-(+)-3-(carbamoilmetil)-5-ácido metil-hexanóico e seus sais, intermediários na síntese de S-pregabalin.

PROCESSOS PARA A PREPARAÇÃO DE R-(+)-3-(CARBAMOIL METIL)-5-ÁCIDO METIL-HEXANÓICO E SEUS SAIS

Referência cruzada aos requerimentos relacionados

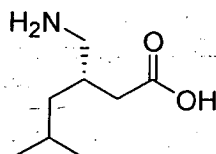
Este requerimento reivindica o benefício de prioridade dos requerimentos provisórios norte-americano N°s de série.: 60/808.320, preenchido em 24 de maio de 2006; 60/814.245, preenchido em 15 de junho de 2006; 60/843.817, preenchido em 11 de setembro de 2006; 60/850.868, preenchido em 10 de outubro de 2006; 60/918.177, preenchido em 14 de março de 2007; 60/920.348, preenchido em 26 de março de 2007, incluídos aqui para referência.

Campo da invenção

A invenção inclui processos para a síntese de R-(+)-3-(carbamoilmetil)-5-ácido metil-hexanóico ("R-CMH") e seus sais, intermediários na síntese de S-pregabalin.

Antecedente da invenção

O (S)-Pregabalin, (S)-(+)-3-(aminometil)-5-ácido metil-hexanóico, uma composição que tem a estrutura química,

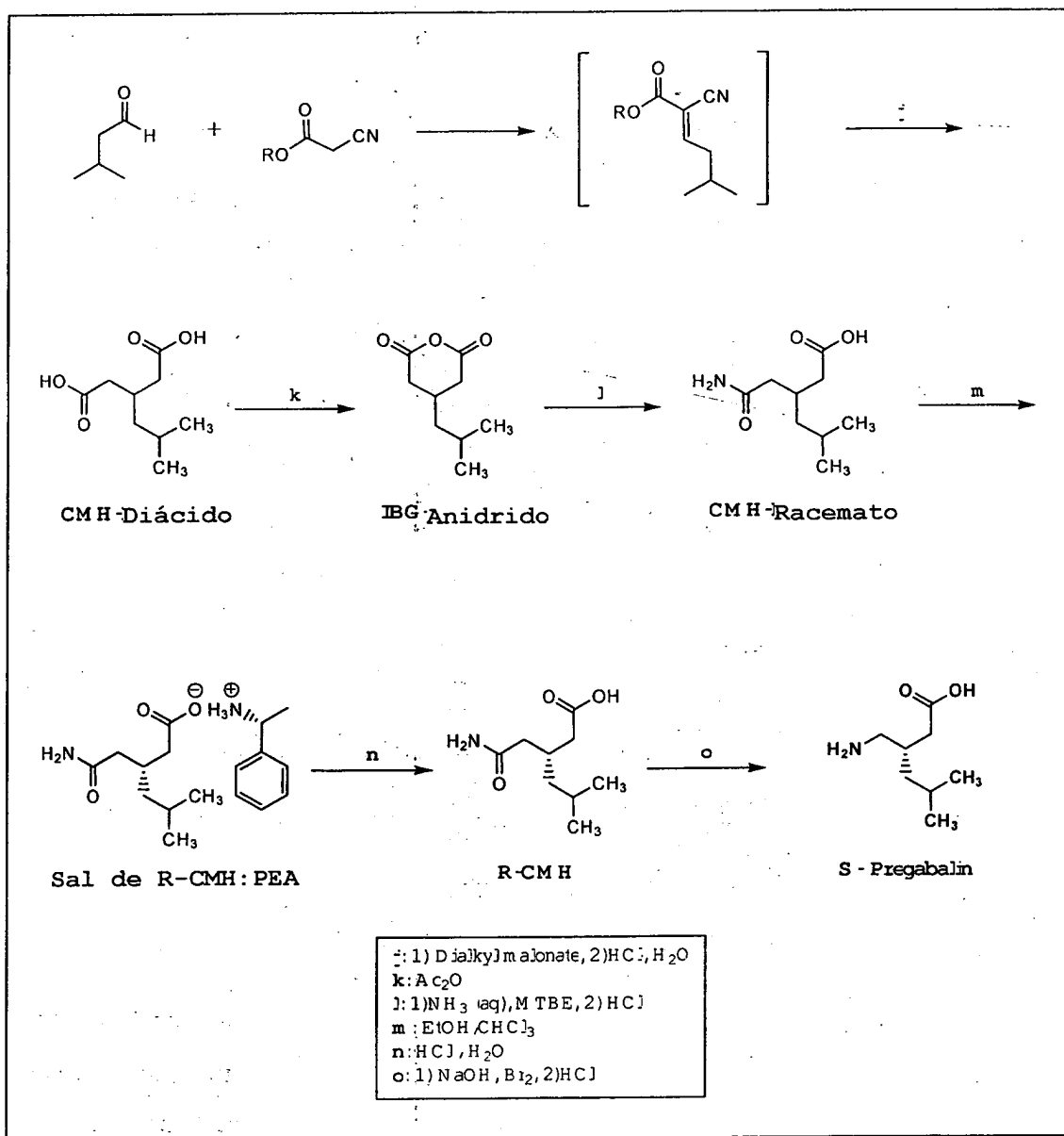


(S)-Pregabalin

é um γ -amino ácido butírico ou análogo de (S)-3-isobutil (GABA). O (S)-Pregabalin ativa o GAD (L-ácido glutâmico descarboxilase). O (S)-Pregabalin tem um efeito de proteção que depende da dose na doença, e é um composto ativo de CNS. O (S)-Pregabalin é útil na terapia anticonvulsiva, em razão de sua ativação de GAD, promovendo a produção de GABA, um dos principais neurotransmissores inibidores do cérebro, que é liberado a 30% das sinapses cerebrais. O

(S)-Pregabalin tem atividade analgésica, anticonvulsiva e anxiolítica.

A preparação de (S)-Pregabalin, conforme divulgada na patente norte-americana No. 5.616.793, e em DRUGS OF THE FUTURE, 24 (8), 862-870 (1999) é executada obtendo-se o intermediário, 3-(carbamoilmetil)-5-ácido metil-hexanóico ("CMH"), que é opticamente resolvido para produzir o R-CMH, que é convertido em (S)-Pregabalin, de acordo com o esquema a seguir:

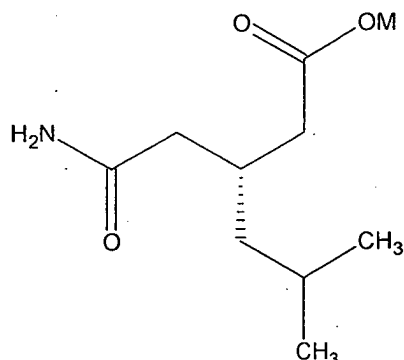


10

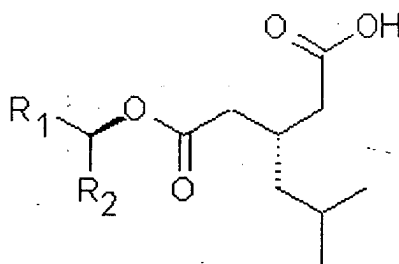
Há uma necessidade na arte de processos adicionais para a preparação de R-CMH e seus sais.

Sumário da invenção

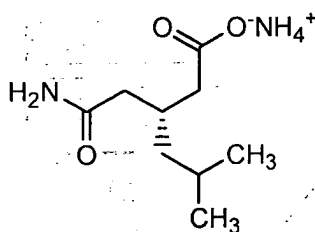
Em uma representação, a invenção inclui um processo para preparação de (R)-(+)-3-(carbamoilmetil)-5-ácido metil-hexanóico ou seu sal, com a fórmula



5 caracterizada por: a) 3-anidrido isobutilglutárico de abertura de anel assimetricamente para obter um éster quiral com a fórmula

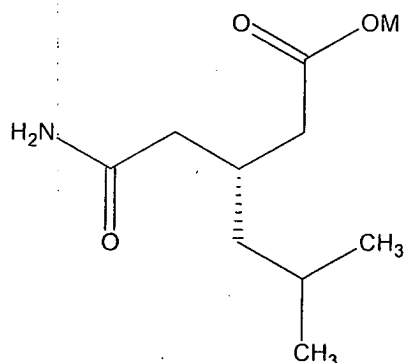


b) amidação do éster quiral para obter um sal de (R)-(+)-3-
10 (carbamoilmetil)-5-ácido metil-hexanóico com a fórmula

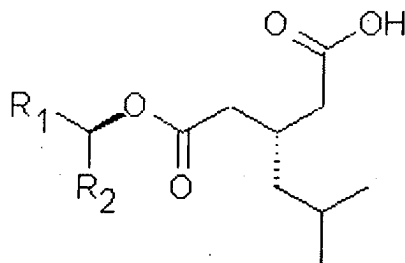


e, opcionalmente, c) convertendo o sal do (R)-(+)-3-
(carbamoilmetil)-5-ácido metil-hexanóico em (R)-3-
(carbamoilmetil)-5-ácido metil-hexanóico, em que R₁ e R₂
15 são selecionados independentemente do grupo que consiste em
H, C₁ a C₁₂ hidrocarbíl alifático, ramificado ou cíclico, C₆
a C₉ hidrocarbíl aromático e CO₂H, e M é H ou NH₄⁺.

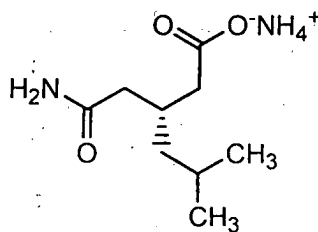
Em outra representação, a invenção inclui um processo para preparação de (R)-(+)-3-(carbamoilmetil)-5-ácido metil-hexanóico ou seu sal, com a fórmula



5 caracterizada por: a) combinação de 3-anidrido isobutilglutárico, um álcool quiral, um solvente selecionado do grupo que consiste em C₆₋₁₀ hidrocarbonetos aromáticos, C₃₋₅ cetonas, C₂₋₅ éteres, C₂₋₇ ésteres, C₁₋₂ hidrocarbonetos halogenados e C₁₋₄ nitrilas e uma base para
10 obter um éster quiral da fórmula



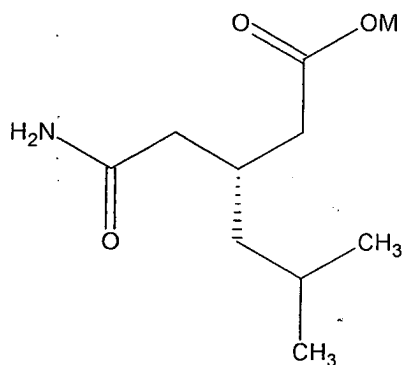
b) mistura com amônia para obter um sal de (R)-(+)-3-(carbamoilmetil)-5-ácido metil-hexanóico com a fórmula



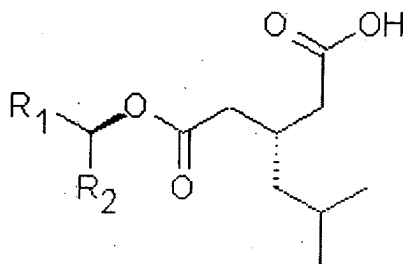
15 ; e, opcionalmente, c) adição de um ácido para obter R-(+)-3-(carbamoilmetil)-5-ácido metil hexanóico, em que R₁ e R₂ são selecionados independentemente do grupo que consiste em H, C₁₋₁₂ hidrocarbonetos alifáticos, ramificados ou

cíclicos, C₆₋₉ hidrocarbonetos aromáticos e CO₂H; e M é H ou NH₄⁺.

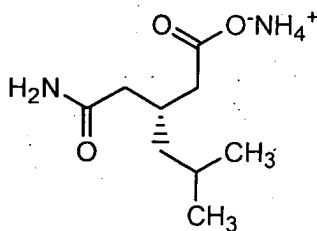
Em outra representação, a invenção inclui um processo para preparação de (R)-(+)-3-(carbamoilmetil)-5-ácido metil-hexanóico ou seu sal, com a fórmula



caracterizada por: a) combinação de 3-anidrido isobutilglutárico, um álcool não-quiral, uma amina quiral e um solvente selecionado do grupo que consiste em C₆₋₁₀ hidrocarbonetos aromáticos, C₂₋₅ éteres, C₁₋₂ hidrocarbonetos halogenados e suas misturas para obter um éster quiral da fórmula



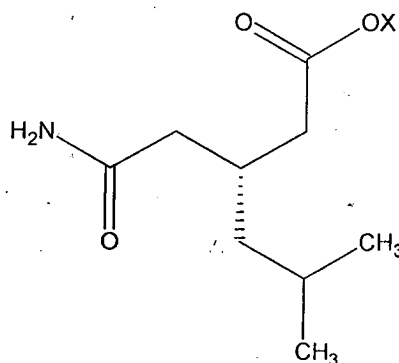
b) mistura com amônia para obter um sal de (R)-(+)-3-(carbamoilmetil)-5-ácido metil-hexanóico com a fórmula



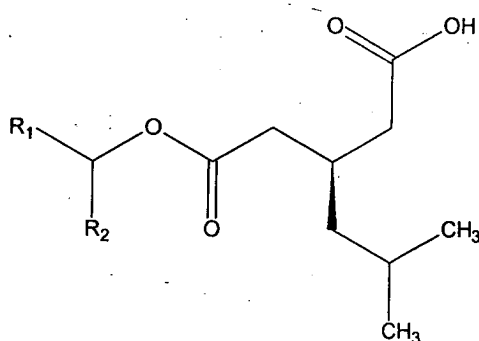
; e, opcionalmente, c) adição de um ácido para obter R-(-)-3-(carbamoilmetil)-5-ácido metil hexanóico, em que R₁ e R₂

são selecionados independentemente do grupo que consiste em H, C₁₋₁₂ hidrocarbonetos alifáticos, ramificados ou cíclicos, C₆₋₉ hidrocarbonetos aromáticos e CO₂H; e M é H ou NH₄⁺.

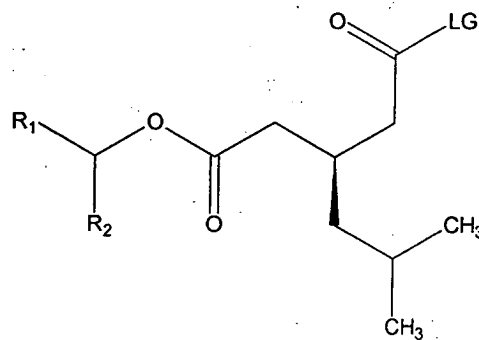
- 5 Em outra representação, a invenção inclui um processo para preparação de (R)-(+)-3-(carbamoilmetil)-5-ácido metilhexanóico ou seu sal, com a fórmula



- 10 caracterizada por: a) combinação de um éster quiral com a fórmula

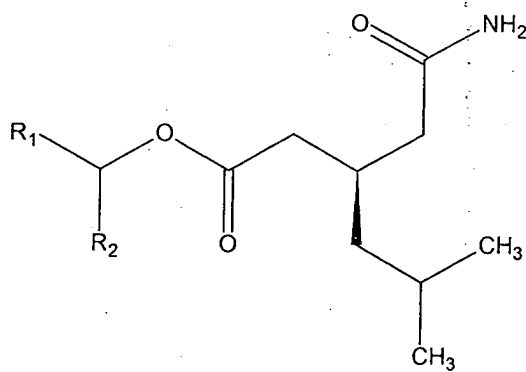


com um agente de ativação de ácido para formar um derivado de ácido ativado com a fórmula



15

b) amidação do derivado de ácido ativado para obter um carbamoil éster com a fórmula



c) hidrolisação do carbamoil éster com um ácido ou uma base para obter R-(+)-3-(carbamoylmethyl)-5-ácido metil-hexanóico ou seu sal, respectivamente; e, opcionalmente, d) conversão
 5 do sal de R-(+)-3-(carbamoylmethyl)-5-ácido metil-hexanóico em R-(+)-3-(carbamoylmethyl)-5-ácido metil-hexanóico, em que R₁ e R₂ são selecionados independentemente do grupo que consiste em H, aC₁₋₁₂ hidrocarbonetos alifáticos, ramificados ou cíclicos, C₆₋₉ hidrocarbonetos aromáticos e
 10 CO₂H; e LG é um grupo de partida; em que o grupo de partida é derivado do agente de ativação de ácido; e em que X é H ou um metal alcali.

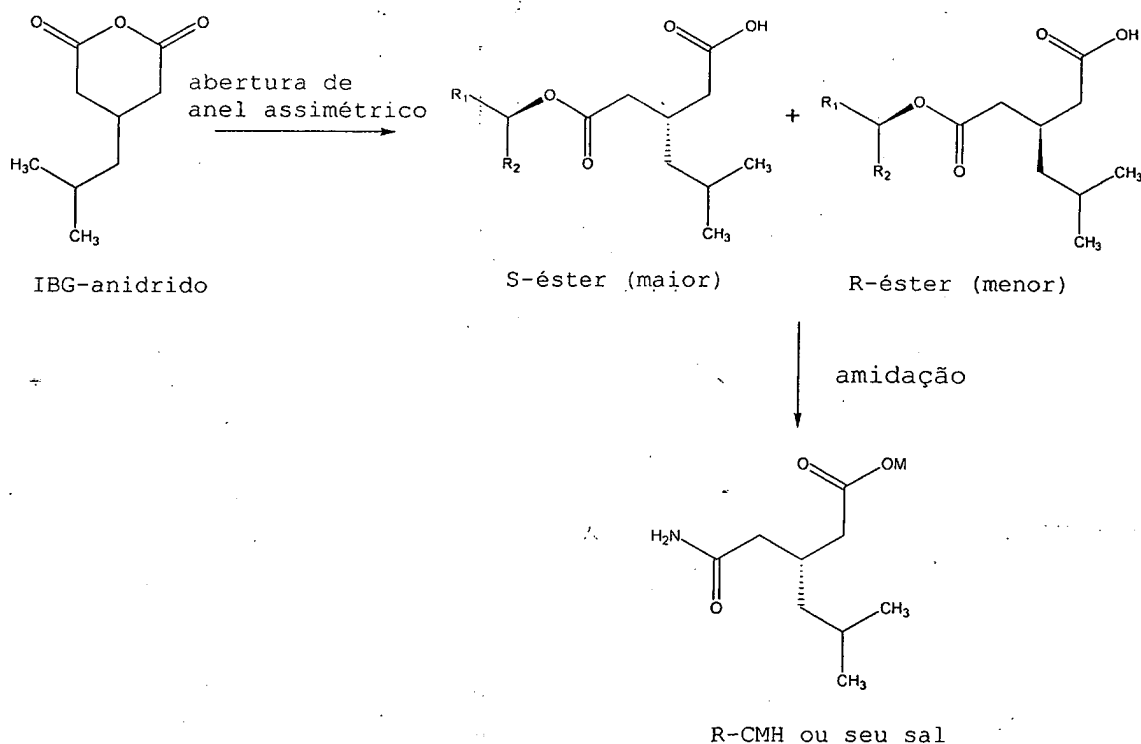
Em outra representação, a invenção inclui um processo de preparação de (S)-pregabalin que consiste na preparação
 15 de R-(+)-3-(carbamoylmethyl)-5-ácido metil-hexanóico ou seus sais por qualquer um dos processos descritos acima e conversão de R-(+)-3-(carbamoylmethyl)-5-ácido metil-hexanóico ou seus sais em (S)-pregabalin.

Descrição detalhada da invenção

20 A invenção inclui processos para a preparação de R-CMH, com alto rendimento, sem determinar o racemato de CMH, conforme divulgado na arte antecedente e, portanto, evitando a resolução e a recuperação do enantiômero indesejado. Além disso, os processos podem ser adaptados
 25 facilmente a uma escala industrial.

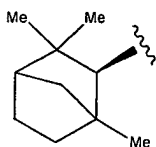
Em uma representação, a invenção inclui um processo para preparação de R-CMH ou seu sal que pode ser ilustrado pelo Esquema 1 a seguir.

Esquema 1. Processo para preparação de R-CMH ou seu sal de 3-anidrido isobutilglutárico



em que R_1 e R_2 são independentemente selecionados do grupo
 5 que consiste em H, C_{1-12} hidrocarbonetos alifáticos,
 ramificados ou cíclicos, C_{6-9} hidrocarbonetos aromáticos e
 CO_2H ; e M é H ou NH_4^+ . Preferencialmente, R_1 é CO_2H ou H; R_2
 é H, um C_{6-9} hidrocarboneto aromático ou um C_{1-12}
 hidrocarboneto alifático ou ramificado; ou R_1 e R_2 formam
 10 juntos um C_{1-12} hidrocarboneto cíclico.

Preferencialmente, o C_{6-9} hidrocarboneto aromático é
 fenil. Preferencialmente, o C_{1-12} hidrocarboneto alifático
 ou ramificado é metil. Preferencialmente o C_{1-12}
 hidrocarboneto cíclico é 1,3,3-
 15 trimetilbiciclo[2.2.1]heptano. As combinações preferenciais
 de R_1 e R_2 são CO_2H e fenil, H e H, H e Me, H e fenil,
 respectivamente ou R_1 e R_2 formam juntos 1,3,3-
 trimetilbiciclo[2.2.1]heptano da seguinte fórmula



A etapa de abertura do anel assimétrico pode ser realizada com (i) um álcool quiral ou (ii) com um álcool não quiral em combinação com uma amina quiral que atua como um indutor quiral.

5 Quando um álcool quiral é usado, a etapa de abertura do anel assimétrico geralmente consiste na combinação de 3-anidrido isobutilglutárico ("IBG-anidrido"), um S-éster de álcool quiral, um solvente selecionado do grupo que consiste em C₆₋₁₀ hidrocarbonetos aromáticos, C₃₋₅ cetonas,
10 C₂₋₅ éteres, C₂₋₇ ésteres, C₁₋₂ hidrocarbonetos halogenados e C₁₋₄ nitrila e uma base.

Preferencialmente, a base é selecionada do grupo que consiste em hidreto de sódio ("NaH") e butil lítio ("BuLi"). Mais preferencialmente, a base é a base
15 inorgânica NaH. Preferencialmente, o NaH está na forma de uma suspensão em óleo a 60% w/w.

O álcool quiral abre o IBG-anidrido de maneira estereoespecífica. Portanto, especialistas na arte notariam que um enantiômero do álcool quiral leva à formação do S-
20 éster, enquanto o enantiômero oposto leva à formação do R-éster. Exemplos de alcoóis quirais adequados incluem, entre outros, (S)-álcool fenchílico, (S)-ácido mandélico, benzilmandelato, etilmandelato, metilmandelato, 1-feniletanol, 1-fenil-2-propanol, 1-fenil-1-propanol e
25 trifluorometil-benzil álcool. Preferencialmente, o álcool quiral é (S)-álcool fenchílico ou (S)-ácido mandélico.

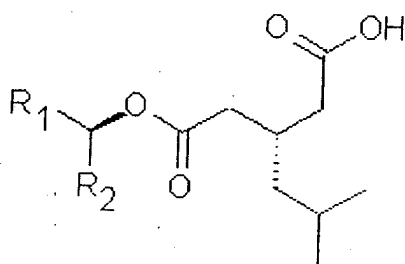
Preferencialmente, o C₆₋₁₀ hidrocarboneto aromático é um C₆₋₈ hidrocarboneto aromático, mais preferencialmente, C₆₋₇ hidrocarboneto aromático e, na melhor das hipóteses, tolueno. Preferencialmente a C₃₋₅ cetona é uma C₃₋₄ cetona,
30 mais preferencialmente uma C₃ cetona e, na melhor das hipóteses, acetona. Um C₂₋₅ éter preferencial é um C₄₋₅ éter e um C₂₋₅ éter mais preferencial é tetra-hidrofurano ("THF") ou metil tert-butil-éter ("MTBE"). Preferencialmente, o C₂₋₇

éster é um C₂₋₅ éster, mais preferencialmente, um C₂₋₄ éster e, na melhor das hipóteses um C₄ éster. Um C₂₋₇ éster particularmente preferido é o etil acetato. Um C₁₋₂ hidrocarboneto halogenado é um C₁ hidrocarboneto halogenado, e um C₁₋₂ hidrocarboneto halogenado mais preferido é o diclorometano ("DCM"). Preferencialmente, o C₁₋₄ nitrilo é um C₁₋₂ nitrilo, mais preferencialmente, um C₂ nitrilo e mais preferencialmente, acetonitrilo ("ACN"). O solvente mais preferido é o tolueno.

10 Geralmente, o solvente e o álcool quiral são combinados primeiro para fornecer uma mistura, e a base é acrescentada em seguida a essa mistura. Preferencialmente, a base inorgânica é acrescentada à mistura a uma temperatura de aproximadamente -78°C a aproximadamente 15 110°C, mais preferencialmente aproximadamente -40°C a aproximadamente 40°C e, na melhor das hipóteses, de aproximadamente -20°C a aproximadamente 20°C.

Após a adição da base, o IBG-anidrido é acrescentado à mistura. O IBG-anidrido pode ser fornecido puro ou na forma 20 de uma solução. Quando fornecido na forma de uma solução, o solvente é conforme descrito acima. O IBG-anidrido pode ser acrescentado em gotas. Quando o anidrido é acrescentado em gotas, a adição é preferencialmente feita por um período de aproximadamente 0,5 hora a aproximadamente 3 horas, mais 25 preferencialmente aproximadamente 0,5 hora a aproximadamente 1 hora.

Depois da adição de IBG-anidrido, a mistura é preferencialmente mantida a uma temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 50°C e mais 30 preferencialmente de aproximadamente 20°C a aproximadamente 30°C para obter o S-éster com a seguinte estrutura.



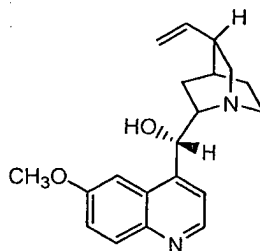
Preferencialmente, a mistura é mantida por aproximadamente 1 a aproximadamente 6 horas e mais preferencialmente por aproximadamente 3 horas.

5 Quando um álcool não quiral em combinação com uma amina quiral é usado, a etapa de abertura do anel assimétrico geralmente consiste na combinação de IBG-anidrido, uma amina quiral, um álcool não quiral e um solvente, selecionados do grupo que consiste em C₆₋₁₀
10 hidrocarbonetos aromáticos, C₂₋₅ éteres, C₁₋₂ hidrocarbonetos halogenados e suas misturas.

Preferencialmente, o C₆₋₁₀ hidrocarboneto aromático é um C₆₋₈ hidrocarboneto aromático, mais preferencialmente, C₆₋₇ hidrocarboneto aromático e, na melhor das hipóteses,
15 tolueno. Um C₂₋₅ éter é um C₄₋₅ éter e, preferencialmente, o C₂₋₅ éter é THF. Um C₁₋₂ hidrocarboneto halogenado é um C₁ hidrocarboneto halogenado, e um C₁₋₂ hidrocarboneto halogenado mais preferido é DCM. O solvente mais preferido é o tolueno.

20 A amina quiral serve como um indutor quiral para o álcool não quiral, levando a uma abertura estereoespecífica de IBG-anidrido. Portanto, especialistas na arte notariam que um enantiômero do álcool quiral leva à formação do S-éster, enquanto o enantiômero oposto leva à formação do R-éster.
25 éster. Preferencialmente, a amina quiral é um alcalóide quiral. Preferencialmente, o alcalóide quiral é um alcalóide de cinchona. Os exemplos de alcalóides de cinchona adequados incluem, entre outros, quinidina,

cinchonina e seus deidroderivados. Preferencialmente, a amina quiral é quinidina da seguinte estrutura:

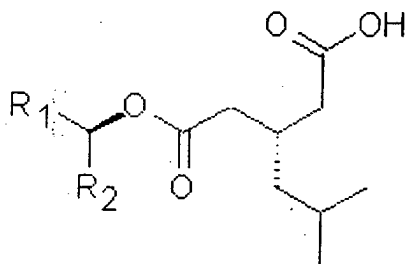


Quinidina

Preferencialmente, o álcool não quiral é um C₁₋₇ álcool. Preferencialmente, o C₁₋₇ álcool é metanol, etanol, propanol, n-butanol e benzil álcool. Mais preferencialmente, o C₁₋₇ álcool é metanol.

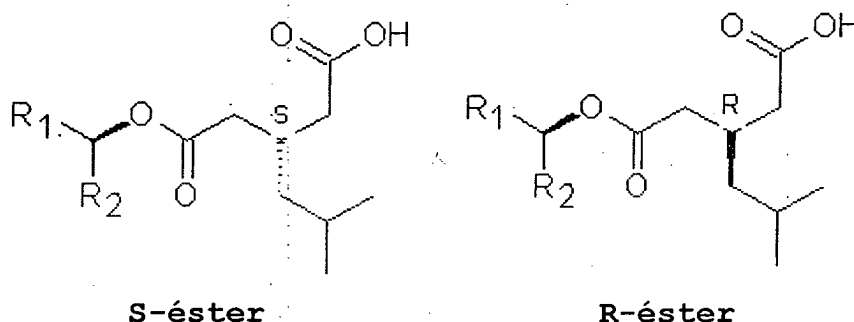
Em geral, o álcool não quiral é acrescentado a uma suspensão do IBG-anidrido, e a amina quiral em um solvente selecionado do grupo que consiste em C₆₋₁₀ hidrocarbonetos aromáticos, C₂₋₅ éteres, C₁₋₂ hidrocarbonetos halogenados e suas misturas. Preferencialmente, o álcool é acrescentado à suspensão a uma temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente -78°C, mais preferencialmente -40°C a aproximadamente -60°C. O álcool não quiral pode ser acrescentado em gotas à suspensão. Quando a adição é em gotas, ela é preferencialmente feita por um período de aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 45 minutos.

Em geral, a adição do álcool não quiral à suspensão fornece uma mistura. Preferencialmente, a mistura é agitada por aproximadamente 2 a aproximadamente 96 horas e mais preferencialmente de aproximadamente 2 a aproximadamente 24 horas para obter o S-éster da seguinte fórmula.



O S-éster acima preparado por um dos métodos anteriores pode ser recuperado por qualquer método conhecido por um especialista na arte. Esses métodos incluem, entre outros, remoção do solvente e, 5 opcionalmente, adição de um ácido e secagem.

Em geral, o S-éster recuperado é uma mistura de dois diastereômeros, mencionado como S-éster e R-éster das seguintes fórmulas:



10 em que o S-éster é o diastereômero principal na mistura. Preferencialmente, a proporção diastereomérica é de aproximadamente 80:20 a aproximadamente 95:5 de área por HPLC, do S-éster para o R-éster, respectivamente.

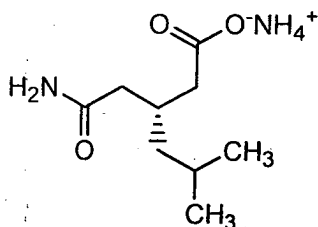
Opcionalmente, a mistura recoberta de diastereômeros 15 pode ser cristalizada para aumentar a proporção do S-éster para o R-éster, antes de reagir com amônia. A cristalização consiste na dissolução da mistura dos diastereômeros em um solvente selecionado do grupo que consiste em C₆₋₁₀ hidrocarbonetos aromáticos, C₃₋₅ cetonas, C₂₋₅ éteres, C₂₋₇ ésteres, C₁₋₂ hidrocarbonetos halogenados, C₁₋₄ nitrila e suas misturas e na precipitação do S-éster da solução, 20 enquanto o R-éster permanece na solução. Preferencialmente, a mistura de diastereômeros é dissolvida em uma mistura de solventes. Uma mistura preferida de solvente é a de C₆₋₁₀ hidrocarboneto aromático e C₂₋₇ éster. A mistura mais 25 preferida é a de tolueno e etil acetato.

A mistura de diastereômeros e solvente pode opcionalmente ser aquecida para dissolver a mistura de

diastereômeros para formar uma solução. Preferencialmente, a combinação é aquecida a uma temperatura de aproximadamente 40°C a aproximadamente 150°C e mais preferencialmente de aproximadamente 60°C a aproximadamente 120°C. Geralmente, a solução obtida é resfriada para precipitar o S-éster. Preferencialmente, a solução é resfriada a uma temperatura de aproximadamente 30°C a aproximadamente 0°C e mais preferencialmente, aproximadamente 20°C a aproximadamente 2°C. O S-éster precipitado pode ser recuperado por filtração.

Em geral, o S-éster cristalizado contém menos R-éster do que o S-éster inicial. Preferencialmente, a proporção de dois diastereômeros é de pelo menos 95:5 de área por HPLC, do S-éster para o R-éster, respectivamente.

A etapa de amidação consiste na mistura de S-éster do éster quiral, obtida por qualquer um dos processos acima, com amônia e, opcionalmente, seguido pela adição de um ácido. A reação entre o S-éster e a amônia leva ao sal de amônio R-CMH da fórmula,



que pode ser reagida com um ácido para obter R-CMH.

Preferencialmente, a amônia é fornecida na forma de uma solução em um solvente selecionado do grupo que consiste em água, um solvente orgânico e suas misturas de água é solvente orgânico. Preferencialmente, o solvente é selecionado do grupo que consiste em: metanol, etanol, etileno glicol, isopropanol, etilacetato e acetonitrila. A solução de amônia pode ser obtida com borbulhamento de gás amônia no solvente. O NH₄Cl também pode ser combinado com amônia e S-éster.

Preferencialmente, a combinação do S-éster e da amônia forma uma mistura, que é mantida a uma temperatura de aproximadamente -40°C a aproximadamente 110°C , mais preferencialmente, aproximadamente 40°C a aproximadamente 110°C e, na melhor das hipóteses, aproximadamente 40°C a aproximadamente 80°C para obter o sal de amônio de R-CMH. Preferencialmente, a mistura é mantida por aproximadamente 2 a aproximadamente 48 horas e mais preferencialmente por aproximadamente 6 a 30 horas. Preferencialmente, a mistura é mantida a uma pressão de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 atmosferas e mais preferencialmente de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 atmosferas.

Preferencialmente, o ácido é selecionado do grupo que consiste em HCl, HBr, H_2SO_4 , H_3PO_4 , ácido acético e ácido fórmico. Mais preferencialmente, o ácido é HCl.

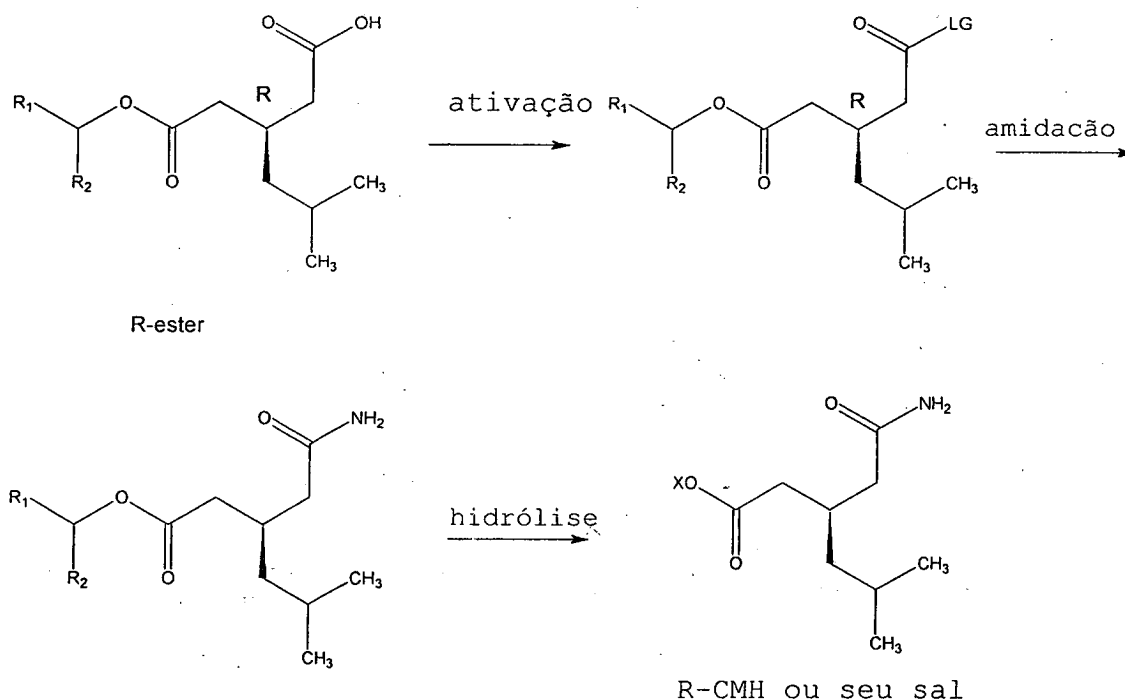
Preferencialmente, o ácido está presente em uma quantidade suficiente para obter um pH de aproximadamente 0 a aproximadamente 5 e mais preferencialmente, aproximadamente 2 a aproximadamente 4. Depois da adição do ácido, o resfriamento é conduzido para precipitar o R-CMH. Preferencialmente, o resfriamento é feito a uma temperatura de aproximadamente 10°C a aproximadamente -5°C e mais preferencialmente aproximadamente 5°C a aproximadamente 0°C .

O R-CMH ou seu sal obtido pode ser recuperado por qualquer método por um especialista na arte. Esses métodos incluem, entre outros, filtração, extração do R-CMH ou seu sal com um solvente, evaporando o solvente e secando.

Preferencialmente, a abertura do anel assimétrico e a amidação podem ser feitos como processos "one-pot", ou seja, sem o isolamento do S-éster.

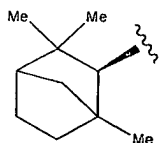
Em outra representação, a invenção inclui um processo para preparação de R-CMH e seus sais, o que pode ser ilustrado pelo Esquema 2 a seguir.

Esquema 2. Processo de preparação de R-CMH ou seus sais com base em um R-éster



em que R_1 e R_2 são selecionados independentemente do grupo
 5 que consiste em H ; C_{1-12} hidrocarbonetos alifáticos, ramificados ou cíclicos, C_{6-9} hidrocarbonetos aromáticos e CO_2H ; LG é o grupo de partida, em que o grupo de partida é derivado do agente de ativação de ácido; e X é H ou um metal álcali. Preferencialmente, R_1 é CO_2H ou H; R_2 é H, um
 10 C_{6-9} hidrocarboneto aromático ou um C_{1-12} hidrocarboneto alifático ou ramificado; ou R_1 e R_2 formam juntos um C_{1-12} hidrocarboneto cíclico.

Preferencialmente, o C_{6-9} hidrocarboneto aromático é fenil. Preferencialmente, o C_{1-12} hidrocarboneto alifático
 15 ou ramificado é metil. Preferencialmente o C_{1-12} hidrocarboneto cíclico é 1,3,3-trimetilbiciclo[2.2.1]heptano. As combinações preferenciais de R_1 e R_2 são CO_2H e fenil, H e H, H e Me, H e fenil, respectivamente ou R_1 e R_2 formam juntos 1,3,3-
 20 trimetilbiciclo[2.2.1]heptano da seguinte fórmula

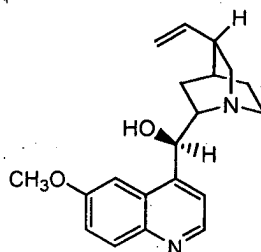


A metade de éster no material inicial ácido pode ser quiral ou não quiral.

O R-éster inicial pode ser fornecido pelo processo acima, usando o álcool quiral ou a combinação do álcool não quiral e a amina quiral com a condição de que o enantiômero oposto do álcool quiral e da amina quiral seja usada. O enantiômero oposto leva à formação do R-éster, em vez do S-éster conforme acima.

Exemplos de alcoóis quirais adequados incluem, entre outros, (R)-álcool fenchílico, (R)-ácido mandélico e o enantiômero oposto dos seguintes alcoóis. benzilmandelato, etilmandelato, metilmandelato, 1-feniletanol, 1-fenil-2-propanol, 1-fenil-1-propanol e trifluorometil-benzil álcool. Preferencialmente, o álcool quiral é (R)-álcool fenchílico ou (R)-ácido mandélico.

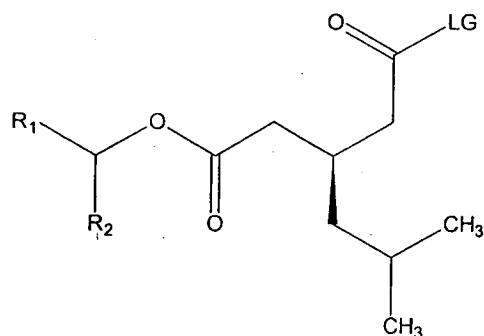
Preferencialmente, a amina quiral é um alcalóide quiral. Preferencialmente, o alcalóide quiral é um alcalóide de cinchona. Os exemplos de alcalóides de cinchona adequados incluem, entre outros, quinina, cinchonidina e seus deidroderivados. Preferencialmente, a amina quiral é quinina da seguinte estrutura:



Quinina

A ativação do R-éster pode ser obtida pela combinação do R-éster acima, uma base e um agente de ativação de ácido em um solvente selecionado de um grupo que consiste em C₆₋₁₀ hidrocarbonetos aromáticos, C₃₋₅ cetonas, C₂₋₅ éteres, C₂₋₇

ésteres, C₁₋₂ hidrocarbonetos halogenados, C₁₋₄ nitrilas e suas misturas para obter um derivado de ácido ativado da fórmula



5 A base pode ser uma base orgânica ou uma base inorgânica. Preferencialmente, a base orgânica é uma amina alifática e, mais preferencialmente, uma C₂₋₁₂ amina alifática. Preferencialmente, a amina alifática C₂₋₁₂ é selecionada do grupo que consiste em etil amina, dietil
10 amina, propil amina, dipropil amina, butil amina, tributilamina, diisopropil amina e trietilamina. Mais preferencialmente, a C₂₋₁₂ amina alifática é trietilamina.

Preferencialmente, a base inorgânica é um hidróxido alcalino, um carbonato alcalino ou um bicarbonato alcalino.
15 Preferencialmente, o hidróxido alcalino é hidróxido de sódio ou hidróxido de potássio. Preferencialmente, o carbonato alcalino é carbonato de sódio ou carbonato de potássio. Preferencialmente, o bicarbonato alcalino é bicarbonato de sódio ou bicarbonato de potássio. Mais
20 preferencialmente, a base é trietilamina.

Preferencialmente, o C₆₋₁₀ hidrocarboneto aromático é um C₆₋₈ hidrocarboneto aromático, mais preferencialmente, C₆₋₇ hidrocarboneto aromático e, na melhor das hipóteses, tolueno. Preferencialmente a C₃₋₅ cetona é uma C₃₋₄ cetona,
25 mais preferencialmente uma C₃ cetona e, na melhor das hipóteses, acetona. Um C₂₋₅ éter preferencial é um C₄₋₅ éter e, mais preferencialmente, o C₂₋₅ éter é THF ou MTBE. Preferencialmente, o C₂₋₇ éster é um C₂₋₅ éster, mais preferencialmente, um C₂₋₄ éster e, na melhor das hipóteses

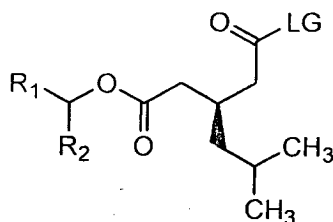
um C_4 éster. Um C_{2-7} éster particularmente preferido é o etil acetato. Um C_{1-2} hidrocarboneto halogenado é um C_1 hidrocarboneto halogenado, e um C_{1-2} hidrocarboneto halogenado mais preferido é DCM. Preferencialmente, o C_{1-4} nitrilo é um C_{1-2} nitrilo, mais preferencialmente, um C_2 nitrilo e mais preferencialmente, ACN. O solvente mais preferido é o DCM.

O termo "agente de ativação de ácido" refere-se a uma substância que contém um grupo que ativa um grupo de carbonis, ou seja, torna o grupo de carbonis/ mais suscetível ao ataque nucleofílico, quando anexada a ele. Preferencialmente, o agente de ativação de ácido é selecionado do grupo que consiste em: alquil halo formatos, anidridos e sulfonil halidos. Preferencialmente, o alquil halo formato é etil cloroformato ou metil cloroformato. Preferencialmente, o anidrido é um anidrido simétrico ou misto, mais preferencialmente, anidrido acético. Preferencialmente, o sulfonil halido é cloreto de mesila ou cloreto de tosila. Mais preferencialmente, o agente de ativação é etil cloroformato.

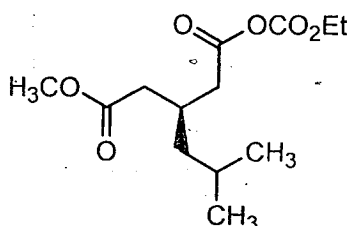
Em geral, o solvente é combinado com o R-éster inicial e a base para obter uma mistura. A mistura é resfriada antes da adição do agente de ativação de ácido. Preferencialmente, a mistura é resfriada a uma temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente -5°C e mais preferencialmente aproximadamente 5°C a aproximadamente 0°C .

Depois da adição do agente de ativação de ácido à mistura, a mistura é aquecida. Preferencialmente, a mistura é aquecida a uma temperatura de aproximadamente 10°C a aproximadamente 50°C e mais preferencialmente aproximadamente 20°C a aproximadamente 25°C . Preferencialmente, a mistura aquecida é mantida por

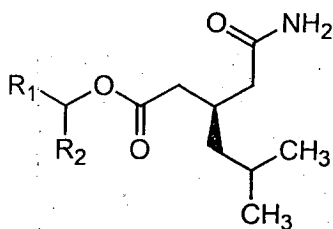
aproximadamente 1 a aproximadamente 2 horas para obter o derivado de ácido ativado da seguinte fórmula:



Preferencialmente, R_1 e R_2 são H, e LG é OCO_2Et , fornecendo um derivado de ácido ativado da seguinte fórmula:



O derivado de ácido ativado é submetido em seguida a um processo de amidação que consiste na combinação do derivado de ácido ativado acima com amônia, seguido da adição de um ácido ou uma base para obter o R-CMH. A reação do derivado de ácido ativado com amônia fornece uma pasta com a seguinte amida.



A amônia pode ser fornecida conforme descrita acima. Preferencialmente, a amônia é fornecida na forma de um gás.

A amida pode ser recuperada da pasta por qualquer método conhecido a um especialista na arte. Esses métodos incluem, entre outros, filtragem da amida da pasta, lavagem da amida e secagem da amida. Como alternativa, a amida pode reagir com o ácido ou base sem ser isolada, ou seja, em uma reação "one-pot".

O grupo de ésteres da amida acima é hidrolisado para R-CMH ou seu sal, combinando na amida com um ácido ou uma

base. Quando um ácido é usado, a amida acima é hidrolisada para R-CMH. Quando uma base é usada, a amida acima é hidrolisada para um sal de R-CMH. O sal de R-CMH pode ser convertido em R-CMH adicionando-se um ácido.

5 O ácido pode ser ácido inorgânico ou um ácido orgânico. Preferencialmente, o ácido inorgânico é selecionado do grupo que consiste em HCl, HBr, H_2SO_4 , H_3PO_4 e, com mais preferência, HCl. Preferencialmente, o ácido orgânico é selecionado do grupo que consiste em ácido
10 acético e ácido fórmico. Mais preferencialmente, o ácido é HCl.

A base é uma base inorgânica. Preferencialmente, a base é uma base de metal alcali, formando um sal de metal alcali de R-CMH durante a hidrólise. Preferencialmente, a
15 base inorgânica é selecionada do grupo que consiste em NaOH, KOH e LiOH e mais preferencialmente NaOH.

Preferencialmente, a amida é combinada com o ácido ou a base para fornecer uma mistura, que é agitada a uma temperatura de aproximadamente $10^{\circ}C$ a aproximadamente $50^{\circ}C$,
20 e mais preferencialmente $20^{\circ}C$ a aproximadamente $25^{\circ}C$. Preferencialmente, a mistura é agitada por aproximadamente 1 a aproximadamente 10 horas para obter o R-CMH ou seu sal.

O R-CMH ou seu sal obtido dessa forma pode ser recuperado por qualquer método conhecido por um
25 especialista na arte. Preferencialmente, o R-CMH ou seu sal é recuperado ajustando-se o pH da mistura agitada para obter aproximadamente 1 a aproximadamente 5, mais preferencialmente, aproximadamente 2 a aproximadamente 5, para fornecer uma pasta; filtração do R-CMH ou seu sal da
30 pasta; lavagem do R-CMH filtrado ou seu sal; e secagem do R-CMH ou seu sal. Preferencialmente, o pH é ajustado adicionando-se uma base à mistura. Preferencialmente, a base é uma base inorgânica e, mais preferencialmente, a base é selecionada do grupo que consiste em hidróxido de

sódio, hidróxido de potássio, carbonato de sódio, carbonato de potássio, bicarbonato de sódio, bicarbonato de potássio. Opcionalmente, uma base orgânica, como amônia, pode ser usada. Em geral, a base inorgânica pode ser usada como um sólido ou como uma solução aquosa.

O R-CMH ou seu sal preparado por qualquer um dos processos descritos acima pode ser convertido em (S)-pregabalin. A conversão pode ser executada, por exemplo, de acordo com os processos divulgados no requerimento de patente norte-americano nº 2007/0073085, incorporado aqui para referência.

Exemplos

Abertura de anel assimétrico de IBG-anidrido

Exemplo 1: Preparação de éster fenchílico

Um frasco de três gargalos (0,25 l) foi carregado com tolueno (140 ml), álcool fenchílico (9,26 g) e NaH-60% (2,4 g). A mistura foi aquecida a 80°C e, em seguida, resfriada a 5°C. Uma solução de 3-anidrido isobutilglutárico (6,8 g) em tolueno (25 ml) foi acrescentada à mistura em gotas. A solução foi agitada em temperatura ambiente por 3 horas. O solvente foi evaporado até a secagem para obter o éster bruto. O sólido foi secado a 55°C sob vácuo.

Exemplo 2: Isolamento de (S), (R)-éster fenchílico

O éster bruto preparado no exemplo é acrescentado a uma mistura de etil acetato e tolueno e aquecido a 80°C (intervalo de 40°C a 100°C) até a dissolução. A solução é resfriada a 2°C (intervalo de 0° a 20°C) para obter um sólido amarelado de (S)-3-(1,3,3-trimetilbiciclo[2.2.1]heptano-2-il)carbonil)metil)-5-ácido metil-hexanóico (éster fenchílico), que é filtrado da mistura.

Exemplo 3: Preparação e isolamento de (S), (R)-éster mandelato

O frasco de três gargalos (0,25L) é carregado com tolueno (70 ml), S-ácido mandélico (3,04 g) e NaH-60% (1,6 g). A mistura é aquecida até o refluxo e, em seguida, resfriada à temperatura ambiente. O 3-anidrido isobutilglutárico (3,4 g) é acrescentado em gotas.

A solução é agitada em temperatura ambiente por 6 horas. O solvente é evaporado, e o resíduo é cristalizado a partir de mistura de etil acetato e tolueno para obter um sólido branco-sujo de (S)-4-(((S)-carbóxi(fenil)metóxi)carbonil)-3-ácido isobutilbutanóico (Éster mandelato).

O sólido é secado a 55°C sob vácuo.

Exemplo 4: Abertura de anel assimétrico de IBG-anidrido com alcalóide quiral

Um frasco de três gargalos (0,25L) é carregado com quinidina (11 mmol), 3-anidrido isobutilglutárico (10 mmol) e tolueno (50 ml). A mistura é resfriada a -55°C. O metanol (30 mmol) é acrescentado em gotas por um período de 10 minutos na suspensão resfriada. A reação é agitada por 96 horas. A solução é concentrada até a secagem, e o resíduo resultante é dissolvido em dietil éter (65 ml). A solução é lavada com HCl-2N, e a camada aquosa é extraída novamente com éter. As camadas orgânicas combinadas são secadas com MgSO₄ e filtradas. O filtrado é evaporado até a secagem.

Exemplo 5: Abertura de anel assimétrico de IBG-anidrido com alcalóide quiral

O metanol (6,2 ml, 153 mmol) foi acrescentado a um único frasco de base redonda de 250 ml aquecido por chama, equipado com um agitador magnético e carregado com Quinidina (7,14g, 22 mmol), 3-anidrido isobutilglutárico (3,28g, 19,3mmol) e Tolueno (100 ml, 30,5vol) a -75°C. A reação foi agitada por 21 horas. A solução foi concentrada até a secagem e o resíduo resultante foi dissolvido em dietil éter (125 ml). A solução foi lavada com HCl-2N (40

ml x 3), e a camada aquosa foi extraída novamente com éter. As camadas orgânicas combinadas foram evaporadas até a secagem para produzir 3,56g de um óleo amarelo de S-hemiester ((S)-3-((metoxycarbonil)metil)-5-ácido metilhexanóico) (pureza ótica de 90%, produção - 91%).

Exemplo 6: Abertura de anel assimétrico de IBG-anidrido com alcalóide quiral

O metanol (6,2 ml, 153 mmol) foi acrescentado a um frasco de base redonda de três gargalos de 250 ml, equipado com um agitador magnético e carregado com Quinidina (7,14 g, 22 mmol), 3-anidrido isobutilglutárico (3,28 g, 19,3 mmol) e Tolueno (100 ml, 30,5 vol) a -50°C. A reação foi agitada por duas horas. A pasta foi lavada com H₂SO₄-2N (40ml x 3). A camada orgânica foi evaporada até a secagem para produzir 3,7 g de óleo amarelado de S-Hemiester (Pureza ótica de 90% produção - 95%).

Exemplo 7: Abertura de anel assimétrico de IBG-anidrido com alcalóide quiral

O metanol (6,2 ml, 153 mmol) foi acrescentado a um frasco de base redonda de três gargalos de 250 ml, equipado com um agitador magnético e carregado com Quinidina (12,5 g, 38,6 mmol), 3-anidrido isobutilglutárico (3,28 g, 19,3 mmol) e Tolueno (100 ml, 30,5 vol) a -78°C. A reação foi agitada 22,5 horas. A pasta foi lavada com HCl-2N (40 ml x 3). A camada orgânica foi evaporada até a secagem para produzir 3,63 g de óleo amarelado de S-Hemiester (Pureza ótica de 90% produção -93%).

Exemplo 8: Abertura de anel assimétrico de IBG-anidrido com alcalóide quiral

O metanol (6,2 ml, 153 mmol) foi acrescentado a um frasco de base redonda de três gargalos de 250 ml, equipado com um agitador magnético e carregado com Quinidina (7,14 g, 22 mmol), 3-anidrido isobutilglutárico (3,28 g, 19,3 mmol) e Tolueno (33 ml, 30,5 vol) a -78°C. A reação foi

agitada por 19 horas. A solução foi lavada com HCl-2N (25 ml x 3). A camada orgânica foi evaporada até a secagem para produzir 3,38 g de óleo amarelado de S-Hemiester (Pureza ótica de 90% produção -87%).

5 Exemplo 9: Abertura de anel assimétrico de IBG-anidrido com alcalóide quiral

O metanol (6,2 ml, 153 mmol) foi acrescentado a um frasco de base redonda de três gargalos de 250 ml, equipado com um agitador magnético e carregado com Quinidina (7,14 g, 22 mmol), 3-anidrido isobutilglutárico (3,28 g, 19,3 mmol) e Tolueno (100 ml, 30 vol) a -78°C. A reação foi agitada por duas horas. A pasta foi lavada com H₂SO₄-2N (40 ml x 3). A camada orgânica foi evaporada até a secagem para produzir 3,4g de óleo amarelado de S-Hemiester (Pureza ótica de 95% produção -93%).

Exemplo 10: Abertura de anel assimétrico de IBG-anidrido com alcalóide quiral

A uma suspensão agitada de 3-anidrido isobutilglutárico (88 mmol) e Quinidina (100 mmol) em Toluene (30 vol) a -50°C, o Metanol (273 mmol) foi acrescentado em gotas. A reação foi agitada a -50°C por 17 h. A solução foi lavada com H₂SO₄-2N. A camada orgânica foi evaporada até a secagem para obter S-Hemiester. (Pureza ótica - 94%, produção - 94%).

25 Exemplo 11: Abertura de anel assimétrico de IBG-anidrido com alcalóide quiral

A uma suspensão agitada de 3-anidrido isobutilglutárico (19,3 mmol) e Quinidina (22 mmol) em Toluene (20 vol) a -50°C, o Metanol (59,8 mmol) foi acrescentado em gotas. A mistura foi agitada a -50°C por 17 horas. A solução foi lavada com H₂SO₄-2N. A camada orgânica foi evaporada até a secagem para obter S-Hemiester. (Pureza ótica -95%, produção - 89%).

Exemplo 12: Abertura de anel assimétrico de IBG-anidrido com alcalóide quiral

A uma suspensão agitada de 3-anidrido isobutilglutárico (19,3 mmol) e Quinidina (22 mmol) em Toluene (10 vol) a -50°C , o Metanol (59,8 mmol) foi acrescentado em gotas. A mistura foi agitada a -50°C por 4 horas. A solução foi lavada com H_2SO_4 -2N. A camada orgânica foi evaporada até a secagem para obter S-Hemiester. (Pureza ótica - 94%, produção - 92%).

10 Exemplo 13: Abertura de anel assimétrico de IBG-anidrido com alcalóide quiral

A uma suspensão agitada de 3-anidrido isobutilglutárico (19,3 mmol) e Quinidina (22 mmol) em Toluene (30 vol) a -50°C , o Metanol (193 mmol) foi acrescentado em gotas. A mistura foi agitada a -50°C por 16 horas. A solução foi lavada com H_2SO_4 -2N. A camada orgânica foi evaporada até a secagem para obter S-Hemiester. (Pureza ótica -95%, produção - 83%).

20 Exemplo 14: Abertura de anel assimétrico de IBG-anidrido com alcalóide quiral

A uma suspensão agitada de 3-anidrido isobutilglutárico (19,3 mmol) e Quinidina (22 mmol) em Toluene (10 vol) a -50°C , o Metanol (59,8 mmol) foi acrescentado em gotas. A mistura foi agitada a -50°C por 22 horas. A solução foi lavada com H_2SO_4 -2N. A camada orgânica foi evaporada até a secagem para obter S-Hemiester. (Pureza ótica -91%, produção - 92%).

Exemplo 15: Abertura de anel assimétrico de IBG-anidrido com alcalóide quiral

30 A uma suspensão agitada de 3-anidrido isobutilglutárico (270 mmol) e Quinidina (308 mmol) em Toluene (10 vol) a -50°C , o Metanol (837 mmol) foi acrescentado em gotas. A mistura foi agitada a -50°C por 3 horas. A solução foi lavada com H_2SO_4 -2N. A camada orgânica

foi evaporada até a secagem para obter S-Hemiester. (Pureza ótica -95%, produção - 84%).

Exemplo 16: Abertura de anel assimétrico de IBG-anidrido com alcalóide quiral

5 A uma suspensão agitada de 3-anidrido
isobutilglutárico (19,3 mmol) e Cinchonina (22 mmol) em
Toluene (30 vol) a -50°C, o Metanol (59,8 mmol) foi
acrescentado em gotas. A mistura foi agitada a -50°C por 15
horas. A solução foi lavada com H₂SO₄-2N. A camada orgânica
10 foi evaporada até a secagem para obter S-Hemiester. (Pureza
ótica -78%, produção - 99%).

Exemplo 17: Abertura de anel assimétrico de IBG-anidrido com alcalóide quiral

15 A uma suspensão agitada de 3-anidrido
isobutilglutárico (19,3 mmol) e Cinchonidina (22 mmol) em
Toluene (30 vol) a -50°C, o Metanol (59,8 mmol) foi
acrescentado em gotas. A mistura foi agitada a -50°C por 15
horas. A solução foi lavada com H₂SO₄-2N. A camada orgânica
foi evaporada até a secagem para obter R-Hemiester. (Pureza
20 ótica -68%, produção - 100%).

Exemplo 18: Abertura de anel assimétrico de IBG-anidrido com alcalóide quiral

25 A uma suspensão agitada de 3-anidrido
isobutilglutárico (19,3 mmol) e Cinchonina (22 mmol) em
Toluene (30 vol) a -78°C, o Metanol (59,8 mmol) foi
acrescentado em gotas. A mistura foi agitada a -50°C por 19
horas. A solução foi lavada com H₂SO₄-2N. A camada orgânica
foi evaporada até a secagem para obter S-Hemiester. (Pureza
ótica -74%, produção - 90%).

30 Exemplo 19: Abertura de anel assimétrico de IBG-anidrido com alcalóide quiral

O metanol (6,2 ml, 153 mmol) foi acrescentado em gotas a um frasco de base redonda de três gargalos de 250 ml, equipado com um agitador magnético e carregado com Quinina

(7,14 g, 22 mmol), 3-anidrido isobutilglutárico (3,28 g, 19,3 mmol) e Tolueno (100 ml, 30 vol) a -70°C . A reação foi agitada 17 horas. A solução foi concentrada até a secagem e o resíduo resultante foi dissolvido em dietil éter (125 ml). A solução foi lavada com HCl-2N (40 ml x 3). A camada orgânica foi evaporada até a secagem para produzir 3,7 g de óleo amarelado de R-Hemiester (Pureza ótica de 80% produção - 95%).

Amidação

10 Exemplo 20:

Um frasco de três gargalos (0,25 l) é carregado com NH_3 aquoso (40 ml) e o S-Me hemiester (4 g). A mistura é aquecida a 80°C sob pressão (5 Atm) por seis horas. A solução é resfriada à temperatura ambiente, e o HCL é
15 acrescentado para obter um pH de 1. A mistura é resfriada a 0°C , o R-CMH é filtrado e secado a 55°C sob vácuo.

Exemplo 21:

Um frasco de três gargalos de 50 ml foi carregado com NH_3 aquoso a 22% (25 ml, 8vol.) e S-CMH-metil éster (MS-
20 1750, 3,16 g). A solução foi agitada em temperatura ambiente por 92 horas. 37% de HCl foram acrescentados para obter um pH de 3. A pasta branca foi resfriada a 0°C , o R-CMH foi filtrado e secado a 55°C sob vácuo durante 14 horas para obter 3,65g de R-CMH em pó branco. (Pureza ótica 90%,
25 produção - 100%).

Exemplo 22:

Um autoclave foi carregado com NH_3 aquoso a 22% (25 ml, 12,5 vol.) e S-CMH-metil éster (MS-1848, 2 g). A solução foi agitada a 75°C a 2 Atm por 7 horas. 37% de HCl
30 foram acrescentados para obter um pH de 3. O etil acetato (200 ml) foi acrescentado à pasta branca, e o precipitado permaneceu na fase aquosa. A água (20 ml) foi acrescentada para obter soluções claras (duas fases). As duas fases foram separadas após a agitação vigorosa por 10 minutos. A

fase orgânica foi evaporada até a secagem para produzir 1,62 g de R-CMH. (Pureza ótica 80%, produção - 80%).

Exemplo 23:

Um frasco de três gargalos de 100 ml foi carregado com
5 NH₃ aquoso a 22% (25 ml, 8 vol.) e S-CMH-metil éster (GE-11426, 2 g). A solução foi agitada a -40°C por 25 horas. 37% de HCl foram acrescentados para obter um pH = 3. A pasta branca foi filtrada em vácuo e o bolo de filtro foi lavado com água (5 ml). O precipitado branco foi secado a
10 55°C sob vácuo por 17 horas para obter 2,45 g de R₇-CMH em pó branco. (Pureza ótica 87%, produção - 100%).

Exemplo 24:

Um autoclave (0,1L) foi carregado com NH₃ aquoso (25ml) e S-Metil-éster (2 g). A mistura foi aquecida a 70°C
15 sob pressão (1,5 bar) por 8 horas. A solução foi resfriada à temperatura ambiente, e 37% de HCl foram acrescentados para obter o pH 3. O NH₄Cl (1,8g) foi acrescentado para induzir a precipitação do R-CMH. O R-CMH precipitado foi filtrado e secado a 55°C sob vácuo. (Pureza ótica -84%,
20 produção - 60%).

Exemplo 25:

Um autoclave (0,1L) foi carregado com NH₃ aquoso (60 ml) e S-Metil-éster (10 g). A mistura foi aquecida a 70°C
25 sob pressão (1,5 bar) por 25 horas. A solução foi resfriada à temperatura ambiente, e 37% de HCl foram acrescentados para obter o pH 3. O NH₄Cl (1,8 g) foi acrescentado para induzir a precipitação do R-CMH. O R-CMH precipitado foi filtrado e secado a 55°C sob vácuo. (Produção - 100%).

Exemplo 26:

30 Uma solução de S-metil-éster (20 mmol, GE-1381) em tolueno (10 vol) foi extraído com NH₄OH 30% (2,6vol x 2) e agitada à temperatura ambiente como solução clara por 16 horas. O NH₄OH 30% (5,2 vol) foi acrescentado à solução e agitado à temperatura ambiente por 72 horas. A solução foi

acidificada no pH 3 com H_2SO_4 75% e evaporada até a secagem. O resíduo foi triturado em acetona (20 vol), os sólidos foram filtrados, e a acetona evaporada até a secagem. O resíduo resultante foi misturado em água (20 vol) por 17 horas. O precipitado foi filtrado em vácuo e secado em um forno a vácuo a 55°C por 20 horas.

Exemplo 27:

Um frasco de um gargalo (0,1 L) foi carregado com NH_3 aquoso (18 ml), o S-éster (3 g) e o cloreto de amônio (0,8 g, 1 eg). A solução foi aquecida a 40°C e agitada nessa temperatura por 24 horas e à temperatura ambiente por 18,5 horas. A solução foi evaporada até a secagem. A água destilada (15 vol.) foi acrescentada e o HCl foi acrescentado para obter o pH de 4. A mistura foi agitada durante a noite; o R-CMH foi filtrado e secado a 55°C sob vácuo.

Exemplo 28: Síntese de R-CMH por "one-pot"

A uma suspensão agitada de 3-anidrido isobutilglutárico (118 mmol) e Quinidina (134 mmol) em Toluene (10 vol) a -50°C , o Metanol (365 mmol) foi acrescentado em gotas. A reação foi agitada a -50°C por 17 horas. A solução foi lavada com H_2SO_4 -2N. A camada orgânica foi filtrada e extraída em NH_4OH (aq.) 25% (10 vol). A solução aquosa foi agitada em um frasco fechado a 40°C por 24 horas e à temperatura ambiente por 48 horas. 37% de HCl foram acrescentados para obter o pH 3. A pasta foi agitada por 20 horas à temperatura ambiente e resfriada a 5°C . O R-CMH foi filtrado e secado a 55°C sob vácuo.

Exemplo 29: Preparação de (S)-metil 3-(carbamoilmetil)-5-metil-hexanoato

O frasco de base arredondada é equipado com agitador magnético e carregado com metileno dicloreto (100 ml), (S)-3-((Metoxycarbonil)metil)-5-ácido metil-hexanóico (20 g) e com trietilamina (0,77 g) e resfriado a $0-5^\circ\text{C}$ seguido pela

adição de etil cloroformato (9 g). A mistura foi agitada por 1-2 horas a uma temperatura de 20°C a 25°C, seguida pela extinção com amônia aquosa a 25% (100 ml). A pasta resultante é filtrada e lavada com água e secada para obter
5 um sólido de (R)-metil 3-(carbamoilmetil)-5-metil-hexanoato.

Exemplo 30: Preparo de (R)-(+)-3-(carbamoilmetil)-5-ácido metil-hexanóico (R-CMH)

Um frasco equipado com um agitador magnético é
10 carregado com 3N HCl (100 ml) e (R)-metil 3-(carbamoilmetil)-5-metil-hexanoato (20 g). A mistura é agitada por 1-10 horas a uma temperatura de 20°C a 25°C, seguida pela extinção com 47% NaOH no pH 3. A pasta resultante é filtrada, lavada com água e secada para obter
15 um sólido branco de (R)-3-(carbamoilmetil)-5-ácido metil-hexanóico.

Exemplo 31: Conversão de (R)-CMH em (S)-Pregabalin: Exemplo 12 da publicação norte-americana n° 2007/0073085

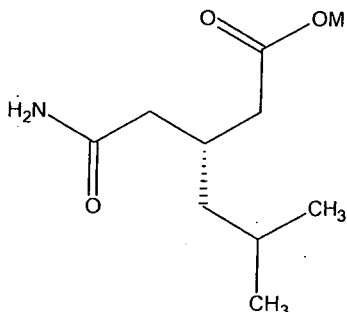
20 Um reator (0,5 L) foi carregado com água (165 ml) e NaOH (35,5 g) para obter uma solução. A solução foi resfriada a 15°C, e o (R)-CMH (33 g) foi acrescentado. O Br₂ (28,51 g) foi acrescentado em gotas (15 min) enquanto a temperatura era mantida abaixo de 25°C. A mistura foi
25 aquecida a 60°C por 15 minutos e resfriada a 15°C. O Iso-butanol foi acrescentado (100 ml) e, em seguida, uma solução de H₂SO₄ (66%) (33 ml) foi acrescentada. As fases foram separadas, e a fase aquosa foi extraída com isobutanol (83 ml). Às fases orgânicas combinadas, o Bu₃N
30 (34,2 g) foi acrescentado, e a mistura foi resfriada a 2°C e agitada por 2 horas. O sólido foi filtrado, lavado e secado a 55°C sob vácuo, fornecendo (S)-PREGABALIN com pureza total de 99,86% de área por HPLC.

Exemplo 32: Conversão de sal de sódio (R)-CMH em (S)-Pregabalin:

Um reator é carregado com água e NaOH para obter uma solução. A solução é resfriada a aproximadamente 15°C e sal de sódio (R)-CMH é acrescentado. O Br₂ é acrescentado em gotas ao reator por um período de aproximadamente 15 minutos, enquanto a temperatura é mantida abaixo de 25°C. A mistura resultante é aquecida a aproximadamente 60°C por aproximadamente 15 minutos e, em seguida, resfriado a aproximadamente 15°C. O iso-butanol é acrescentado e, em seguida, uma solução de H₂SO₄ (66%) é acrescentada para formar uma mistura de duas fases. As duas fases são separadas, e a fase aquosa é extraída com iso-butanol. As fases orgânicas combinadas são acrescentadas ao Bu₃N, e a mistura é resfriada a aproximadamente 2°C e agitada por aproximadamente duas horas. O sólido resultante é filtrado, lavado e secado a 55°C sob vácuo para fornecer (S)-pregabalin.

Reivindicações

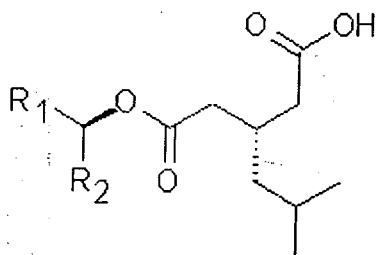
1. Um processo para preparação de (R)-(+)-3-(carbamoilmetil)-5-ácido metil-hexanóico ou seu sal com a fórmula



5

caracterizada por:

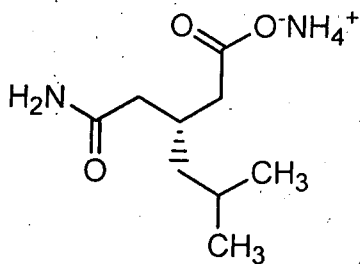
a) 3-anidrido isobutilglutárico de abertura de anel assimetricamente para obter um éster quiral com a fórmula:



;

10

b) amidação do éster quiral para obter um sal de (R)-(+)-3-(carbamoilmetil)-5-ácido metil-hexanóico com a fórmula



;

e, opcionalmente,

15

c) conversão do sal de (R)-(+)-3-(carbamoilmetil)-5-ácido metil-hexanóico em (R)-(+)-3-(carbamoilmetil)-5-ácido metil-hexanóico,

em que R₁ e R₂ são, independentemente, selecionados do grupo que consiste em: H, C₁ a C₁₂ hidrocarbíl alifático, ramificado ou cíclico, C₆ to C₉ hidrocarbíl aromático e

20

5



(carbamoilmetil)-5-ácido metil-hexanóico com a fórmula



e, opcionalmente,

(carbamoilmetil)-5-ácido metil-hexanóico,

15

20

25

álcool.

10. O processo de qualquer uma das reivindicações de 7 a 9, caracterizado pelo álcool quiral ser (S)-álcool fenchílico ou (S)-ácido mandélico.

5 11. O processo de qualquer uma das reivindicações 7 a 10, caracterizado pelo solvente ser selecionado do grupo que consiste em C₆₋₈ hidrocarbonetos aromáticos, C₃₋₄ cetonas, C₄₋₅ éteres, C₂₋₅ ésteres, C₁ hidrocarbonetos halogenados e C₁₋₂ nitrilas.

10 12. O processo de qualquer uma das reivindicações 7 a 11, caracterizado pelo solvente ser selecionado do grupo que consiste em tolueno, acetona, tetrahidrofurano, metil tert-butil éter, etil acetato, diclorometano e acetonitrila.

15 13. O processo de qualquer uma das reivindicações 7 a 12, em que o solvente e o álcool quiral são combinados para formar uma mistura, e a base do 3-anidrido isobutilglutárico são acrescentados à mistura na sequência.

20 14. O processo da reivindicação 13, caracterizado pela base ser acrescentada à mistura a uma temperatura de aproximadamente -78°C a aproximadamente 110°C.

15. O processo de qualquer uma das reivindicações de 7 a 14, caracterizado pela combinação da etapa a) ser mantida a uma temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 50°C para obter o éster quiral.

25 16. O processo de qualquer uma das reivindicações 7 a 14, caracterizado pelo éster quiral ser cristalizado antes da mistura com amônia.

30 17. O processo da reivindicação 16, caracterizado pelo éster quiral ser cristalizado de um solvente selecionado do grupo que consiste em C₆₋₁₀ hidrocarbonetos aromáticos, C₃₋₅ cetonas, C₂₋₅ éteres, C₂₋₇ ésteres, C₁₋₂ hidrocarbonetos halogenados, C₁₋₄ nitrilas e suas misturas.

18. O processo da reivindicação 16 ou 17, caracterizado pelo éster quiral ser cristalizado de uma mistura de

tolueno e etil acetato.

19. O processo de qualquer uma das reivindicações de 7 a 18, caracterizado pela amônia ser fornecida na forma de uma solução.

5 20. O processo da reivindicação 19, caracterizado pela amônia estar em solução em um solvente selecionado do grupo que consiste em água, um solvente orgânico ou suas misturas de água e solvente orgânico.

10 21. O processo da reivindicação 19 ou 20, caracterizado pela solução de amônia ser fornecida por qualquer um dos seguintes métodos: a) borbulhagem do gás de amônia no solvente; b) adição de cloreto de amônio à mistura obtida na etapa b); ou c) uma combinação de a) e b).

15 22. O processo de qualquer uma das reivindicações de 7 a 21, caracterizado pela mistura da etapa b) ser mantida a uma temperatura de aproximadamente -40°C a aproximadamente 110°C para obter o sal de (R)-(+)-3-(carbamoilmetil)-5-ácido metil-hexanóico.

20 23. O processo de qualquer uma das reivindicações de 7 a 22, caracterizado pela mistura da etapa b) ser mantida a uma pressão de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 atmosferas para obter o sal de (R)-(+)-3-(carbamoilmetil)-5-ácido metil-hexanóico.

25 24. O processo de qualquer uma das reivindicações de 7 a 23, caracterizado pelo ácido ser selecionado do grupo que consiste em HCl, HBr, H_2SO_4 , H_3PO_4 , ácido acético e ácido fórmico.

30 25. O processo de qualquer uma das reivindicações de 7 a 24, caracterizado pelo ácido estar presente em uma quantidade suficiente para obter um pH de aproximadamente 0 a aproximadamente 5.

26. O processo de qualquer uma das reivindicações de 7 a 25, caracterizado pela etapa c) consistir ainda em resfriamento a uma temperatura de aproximadamente 10°C a

37. O processo de qualquer uma das reivindicações de 28 a 36, caracterizado pelo álcool não-quiral ser acrescentado a uma suspensão de 3-anidrido isobutilglutárico, amina quiral e solvente.
- 5 38. O processo da reivindicação 37, caracterizado pelo álcool não-quiral ser acrescentado à suspensão a uma temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente -78°C.
- 10 39. O processo de qualquer uma das reivindicações 28 a 38, caracterizado pelo éster quiral ser cristalizado antes da mistura com amônia.
- 15 40. O processo da reivindicação 39, caracterizado pelo éster quiral ser cristalizado de um solvente selecionado do grupo que consiste em C₆₋₁₀ hidrocarbonetos aromáticos, C₃₋₅ cetonas, C₂₋₅ éteres, C₂₋₇ ésteres, C₁₋₂ hidrocarbonetos halogenados, C₁₋₄ nitrilas e suas misturas.
41. O processo da reivindicação 39 ou 40, caracterizado pelo éster quiral ser cristalizado de um solvente que é uma mistura de tolueno e etil acetato.
- 20 42. O processo da reivindicação 40 ou 41, caracterizado pela cristalização consistir na combinação de éster quiral e solvente; aquecimento da combinação a uma temperatura de aproximadamente 40°C a aproximadamente 150°C para formar uma solução; e resfriamento da solução a uma temperatura de
- 25 aproximadamente 30°C a aproximadamente 0°C para precipitar o éster quiral.
43. O processo de qualquer uma das reivindicações de 28 a 42, caracterizado pela amônia ser fornecida na forma de uma solução.
- 30 44. O processo da reivindicação 43, caracterizado pela amônia estar em solução em um solvente selecionado do grupo que consiste em água, um solvente orgânico ou suas misturas de água e solvente orgânico.
45. O processo da reivindicação 44, caracterizado pela

solução de amônia ser fornecida por qualquer um dos seguintes métodos: a) borbulhagem do gás de amônia no solvente; b) adição de cloreto de amônio à mistura obtida na etapa b); ou c) uma combinação de a) e b).

5 46. O processo de qualquer uma das reivindicações de 28 a 45, caracterizado pela mistura da etapa b) ser mantida a uma temperatura de aproximadamente -40°C a aproximadamente 110°C para obter o sal de (R)-(+)-3-(carbamoilmetil)-5-ácido metil-hexanóico.

10 47. O processo de qualquer uma das reivindicações de 28 a 46, caracterizado pela mistura da etapa b) ser mantida a uma pressão de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 atmosferas para obter o sal de (R)-(+)-3-(carbamoilmetil)-5-ácido metil-hexanóico.

15 48. O processo de qualquer uma das reivindicações de 28 a 47, caracterizado pelo ácido ser selecionado do grupo que consiste em HCl, HBr, H_2SO_4 , H_3PO_4 , ácido acético e ácido fórmico.

20 49. O processo de qualquer uma das reivindicações de 28 a 48, caracterizado pelo ácido estar presente em uma quantidade suficiente para obter um pH de aproximadamente 0 a aproximadamente 5.

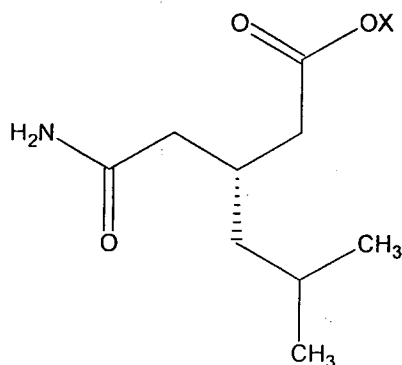
25 50. O processo de qualquer uma das reivindicações de 28 a 49, caracterizado pela etapa c) consistir ainda em resfriamento a uma temperatura de aproximadamente 10°C a aproximadamente -5°C para precipitar o R-(+)-3-(carbamoilmetil)-5-ácido metil-hexanóico.

51. Um processo para a preparação de (S)-Pregabalin caracterizado por:

30 a) preparação de R-(+)-3-(carbamoilmetil)-5-ácido metil-hexanóico ou seu sal pelo processo de qualquer uma das reivindicações de 28 a 50; e

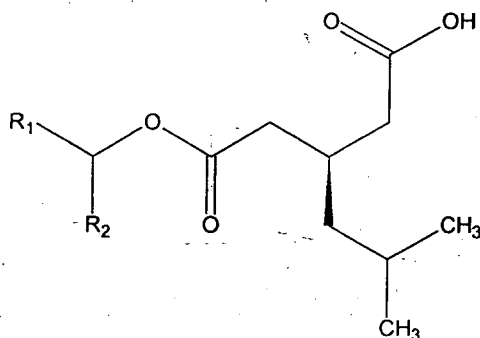
b) conversão de R-(+)-3-(carbamoil-metil)-5-ácido metil-hexanóico ou seu sal em (S)-pregabalin.

52. Um processo para preparação de R-(+)-3-(carbamoilmetil)-5-ácido metil-hexanóico ou seu sal com a fórmula

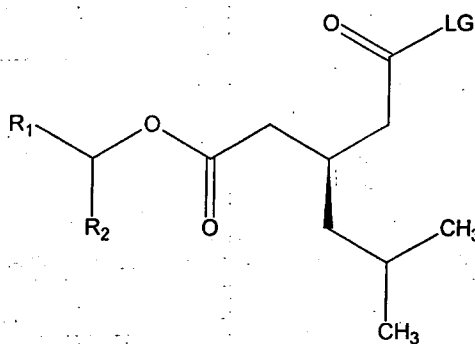


5 caracterizada por:

a) combinação de um éster quiral com a fórmula

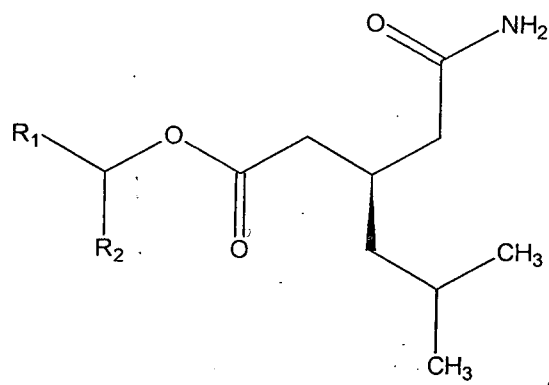


com um agente de ativação de ácido e uma base para obter um derivado de ácido ativado com a fórmula



10

b) amidação do derivado de ácido ativado para obter um carbamoil éster com a fórmula



c) hidrolisação do carbamoil éster com um ácido ou base para obter R-(+)-3-(carbamoilmetil)-5-ácido metil-hexanóico ou seu sal, respectiva e, opcionalmente,

5 c) conversão do sal de (R)-(+)-3-(carbamoilmetil)-5-ácido metil-hexanóico em (R)-(+)-3-(carbamoilmetil)-5-ácido metil-hexanóico,

em que R₁ e R₂ são selecionados independentemente do grupo que consiste em H, C₁₋₁₂ hidrocarbonetos alifáticos, 10 ramificados ou cíclicos, C₆₋₉ hidrocarbonetos aromáticos e CO₂H; e LG é o grupo de partida, em que o grupo de partida é derivado do agente de ativação de ácido; e em que X é H ou um metal alcali.

53. O processo da reivindicação 52, caracterizado pelo C₆₋₉ 15 hidrocarboneto aromático ser benzil, o C₁₋₁₂ hidrocarboneto alifático ou ramificado ser metil, e o C₁₋₁₂ hidrocarboneto cíclico ser 1,3,3-trimetilbiciclo[2.2.1]heptano.

54. O processo da reivindicação 52 ou 53, caracterizado 20 pelas combinações de R₁ e R₂ serem CO₂H e benzil, H e H, H e Me, H e benzil, respectivamente ou R₁ e R₂ formarem juntos 1,3,3-trimetilbiciclo[2.2.1]heptano.

55. O processo de qualquer uma das reivindicações de 52 a 54, em que o éster quiral é preparado pela:

25 a) combinação de 3-anidrido isobutilglutárico, um álcool quiral, um solvente selecionado do grupo que consiste em C₆₋₁₀ hidrocarbonetos aromáticos, C₃₋₅ cetonas, C₂₋₅ éteres, C₂₋₇ ésteres, C₁₋₂ hidrocarbonetos halogenados e C₁₋₄ nitrilas e uma base inorgânica; ou

b) combinação de 3-anidrido isobutilglutárico, um álcool não-quiral, uma amina quiral e um solvente selecionado do grupo que consiste em C₆₋₁₀ hidrocarbonetos aromáticos, C₂₋₅ éteres, C₁₋₂ hidrocarbonetos halogenados e suas misturas.

56. O processo da reivindicação 55 ou 8, caracterizado pelo álcool quiral ser selecionado do grupo que consiste em (S)-álcool fenchílico, (S)-ácido mandélico, benzilmandelato, etilmandelato, metilmandelato, 1-feniletanol, 1-fenil-2-propanol, 1-fenil-1-propanol e trifluorometil-benzil álcool.

57. Os processos da reivindicação 55 ou 56, em que o álcool quiral é (R)-álcool fenchílico ou (R)-ácido mandélico.

58. O processo de qualquer uma das reivindicações de 55 a 57, caracterizado pela amina quiral ser um alcalóide quiral.

59. O processo da reivindicação 58, caracterizado pelo alcalóide quiral ser um alcalóide de cinchona.

60. O processo da reivindicação 59, caracterizado pelo alcalóide de cinchona ser selecionado do grupo que consiste em quinina, cinchonidina e seus deidroderivados.

61. O processo da reivindicação 59 ou 60, caracterizado pelo alcalóide de cinchona ser quinina.

62. O processo de qualquer uma das reivindicações 52 a 61, caracterizado pela base da etapa a) ser uma amina alifática, um hidróxido alcalino, um carbonato alcalino ou um bicarbonato alcalino.

63. O processo de qualquer uma das reivindicações de 52 a 62, caracterizado pela base da etapa a) ser etil amina, dietil amina, propil amina, dipropil amina, butil amina, tributilamina, diisopropil amina, trietilamina, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, carbonato de sódio, carbonato de potássio, bicarbonato de sódio ou bicarbonato

de potássio.

64. O processo de qualquer uma das reivindicações 52 a 63, caracterizado pelo éster quiral, o agente de ativação de ácido e a base serem combinados na presença de um solvente
5 selecionado de um grupo que consiste em C₆₋₁₀ hidrocarbonetos aromáticos, C₃₋₅ cetonas, C₂₋₅ éteres, C₂₋₇ ésteres, C₁₋₂ hidrocarbonetos halogenados, C₁₋₄ nitrilas e suas misturas.
65. O processo da reivindicação 64, caracterizado pelo
10 solvente ser selecionado do grupo que consiste em C₆₋₈ hidrocarbonetos aromáticos, C₃₋₄ cetonas, C₄₋₅ éteres, C₂₋₅ ésteres, C₁ hidrocarbonetos halogenados e C₁₋₂ nitrilas.
66. O processo da reivindicação 64 ou 65, caracterizado pelo solvente ser selecionado do grupo que consiste em
15 tolueno, acetona, tetrahidrofurano, metil tert-butil éter, etil acetato, diclorometano e acetonitrila.
67. O processo de qualquer uma das reivindicações de 64 a 66, caracterizado pelo solvente ser combinado com o éster quiral e a base para obter uma mistura, e o agente de
20 ativação de ácido ser acrescentado à mistura.
68. O processo da reivindicação 67, caracterizado pela mistura de solvente, ácido e base ser resfriada a uma temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente -5°C antes da adição do agente de ativação de ácido.
- 25 69. O processo da reivindicação 68, caracterizado por, após a adição do agente de ativação de ácido, a mistura ser aquecida a uma temperatura de aproximadamente 10°C a aproximadamente 50°C.
70. O processo de qualquer uma das reivindicações de 52 a
30 69, caracterizado pelo agente de ativação de ácido ser selecionado do grupo que consiste em alquil halo formatos, anidridos e sulfonil halidos.
71. O processo de qualquer uma das reivindicações de 52 a 70, caracterizado pelo agente de ativação de ácido ser etil

cloroformato, metil cloroformato, anidrido acético, mesil cloreto ou tosil cloreto.

72. O processo de qualquer uma das reivindicações de 52 a 71, em que R_1 e R_2 são H e LG é OCO_2Et .

5 73. O processo de qualquer uma das reivindicações de 52 a 72, caracterizado pelo derivado de ácido ativado ser amidado pela mistura com amônia.

74. O processo da reivindicação 73, caracterizado pela amônia ser fornecida na forma de uma solução.

10 75. O processo da reivindicação 74, caracterizado pela amônia estar em solução em um solvente selecionado do grupo que consiste em água, um solvente orgânico ou suas misturas de água e solvente orgânico.

76. O processo da reivindicação 74 ou 75, caracterizado
15 pela solução de amônia ser fornecida por qualquer um dos seguintes métodos: a) borbulhagem de gás amônia no solvente; b) adição de cloreto de amônio à mistura obtida na etapa b); ou c) uma combinação de a) e b) borbulhagem de gás amônia no solvente ou adição do cloreto de amônio à
20 mistura obtida na etapa b).

77. O processo de qualquer uma das reivindicações de 52 a 76, caracterizado pelo ácido ser selecionado do grupo que consiste em HCl , HBr , H_2SO_4 , H_3PO_4 , ácido acético e ácido fórmico.

25 78. O processo de qualquer uma das reivindicações de 52 a 77, caracterizado pela base da etapa c) ser uma base inorgânica.

79. O processo da reivindicação 78, caracterizado pela base inorgânica ser selecionada do grupo que consiste em
30 NaOH , KOH e LiOH .

80. O processo de qualquer uma das reivindicações de 52 a 79, caracterizado pela etapa c) consistir também na agitação a uma temperatura de aproximadamente 10°C a aproximadamente 50°C .

81. Um processo para a preparação de (S)-Pregabalin caracterizado por:

- a) preparação de R-(+)-3-(carbamoilmetil)-5-ácido metil-hexanóico ou seu sal pelo processo de qualquer uma
5 das reivindicações de 52 a 80; e
- b) conversão de R-(+)-3-(carbamoil-metil)-5-ácido metil-hexanóico ou seu sal em (S)-pregabalin.

Resumo

PROCESSOS PARA A PREPARAÇÃO DE R-(+)-3-(CARBAMOIL
METIL)-5-ÁCIDO METIL-HEXANÓICO E SEUS SAIS. São fornecidos
processos para a síntese de R-(+)-3-(carbamoilmetil)-5-
5 ácido metil-hexanóico e seus sais, intermediários na
síntese de S-pregabalin.