

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 362 913**

21 Número de solicitud: 200931267

51 Int. Cl.:
C07C 235/74 (2006.01)
C07C 227/34 (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION

B1

22 Fecha de presentación: **24.12.2009**

43 Fecha de publicación de la solicitud: **15.07.2011**

Fecha de la concesión: **11.05.2012**

45 Fecha de anuncio de la concesión: **24.05.2012**

45 Fecha de publicación del folleto de la patente:
24.05.2012

73 Titular/es:
MOEHS IBERICA S.L.
CESAR MARTINELL I BRUNET 12 A POLIGONO
RUBI SUR
08191 RUBI, Barcelona, ES

72 Inventor/es:
SANCHEZ CASALS, CARLES y
DOBARRO RODRIGUEZ, ALICIA

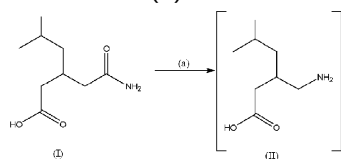
74 Agente/Representante:
Arias Sanz, Juan

54 Título: **NUEVO MÉTODO PARA LA PREPARACIÓN DE (S)-PREGABALINA.**

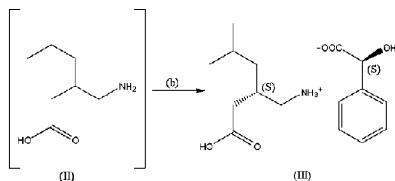
57 Resumen:

Método para la preparación de una sal (III) de pregabalina y ácido (S)-mandélico con un contenido en el diastereómero (S,S) mayor que 80% que comprende las siguientes etapas:

(a) reacción de Hofmann del ácido (+-)-3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico (I) para obtener pregabalina racémica (II)



(b) adición de ácido (S)-(+)-mandélico para obtener la correspondiente sal diastereoisomérica (111) con un contenido en el diastereómero (S,S) mayor que 80%



(c) opcionalmente purificación de la sal obtenida en la etapa (b);
caracterizado porque la etapa (b) se realiza sin aislar el producto obtenido en la etapa (a).

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 37.3.8 LP.

ES 2 362 913 B1

DESCRIPCIÓN

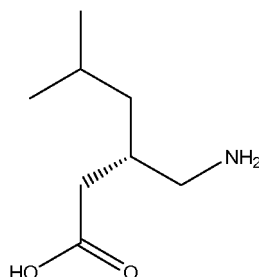
Nuevo método para la preparación de (S)-pregabalina.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un nuevo método para la preparación de (S)-pregabalina.

10 **Técnica anterior**

La (S)-pregabalina o ácido (S)-(+)-3-(aminometil)-5-metilhexanoico es un análogo del ácido gamma aminobutírico (GABA) que se conoce y se utiliza como agente anticonvulsivante y cuya estructura química se representa por:



25

30

La solicitud de patente WO93/23383 A1 describe por primera vez la (S)-pregabalina (llamada ácido S-(+)-4-amino-3-(2-metilpropil)butanoico) y sus sales. En el mismo documento se desvelan rutas de síntesis para este compuesto que implican un gran número de etapas.

35

Posteriores patentes, solicitudes de patente o artículos científicos (WO96/38405 A1, WO 96/40617 A1, WO2006/122258 A1, WO2008/062460 A2, US2006/0270871 A1, Hoekstra *et al.* Organic Process Research & Development 1997, 1, 26-38) describen otras rutas de síntesis para la obtención de la (S)-pregabalina.

40

La solicitud de patente WO 96/38405 A1 describe un método de síntesis de (S)-pregabalina en el que se hace uso del ácido racémico ($\pm$)-3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico. A partir de este ácido racémico se describen dos formas de resolver el isómero R de dicho ácido mediante el uso de los enantiómeros de la α -feniletilamina. El enantiómero (R) del ácido 3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico se somete finalmente a una reacción de Hofmann para obtener (S)-pregabalina.

45

La solicitud de patente WO 96/40617 A1 describe un método de síntesis alternativo de la mezcla racémica del ácido ($\pm$)-3-(aminometil)-5-metilhexanoico que no parte del ácido racémico ($\pm$)-3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico. La mezcla racémica obtenida se aísla y posteriormente se resuelve a (S)-pregabalina mediante la utilización de (S)- o (R)-ácido mandélico.

50

En la solicitud WO2006/122258 A1 se describe una variación de la reacción de Hofmann con el ácido 3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico (bien sea el racémico o el enantiómero (R) del mismo) en la que se adiciona directamente el Br₂ en el medio básico de reacción para generar *in situ* el reactivo de Hofmann (NaBrO, en este caso). El proceso implica posteriores extracciones con disolventes alcohólicos del medio de reacción acuoso y el aislamiento de la pregabalina (en forma de racémico o de enantiómero (S) según se haya partido del ácido racémico o del enantiómero (R)). El rendimiento más optimizado obtenido es del 79,4% en el caso de la pregabalina racémica y de 80,4% en el caso del enantiómero (S) de la pregabalina.

55

Hoekstra *et al.* describe en el Organic Process Research & Development 1997, 1, 26-38 la reacción de Hofmann del ácido (R)-(-)-3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico para aislar (S)-pregabalina con un rendimiento del 65,5%. El sólido obtenido es recristalizado en agua/isopropanol con un rendimiento del 90,2%. El mismo ejemplo aparece en WO 96/38405 A1.

60

En el mismo artículo también se describe la obtención de una sal diastereoméricamente enriquecida (en el diastereómero (S)) de pregabalina y ácido (S)-(+)-mandélico con una relación diastereomérica de 99:1 mediante la adición de ácido (S)-(+)-mandélico a una solución de pregabalina racémica en una mezcla de agua/isopropanol, la purificación, en la misma mezcla de disolventes y con una cantidad adicional de ácido (S)-(+)-mandélico, de la sal diastereoisomérica obtenida, la liberación de la misma en una mezcla agua/THF para aislar (S)-pregabalina, que finalmente es recristalizada en agua/isopropanol. El rendimiento global de las cuatro etapas es del 27,7%. No se indica el rendimiento parcial de la resolución con el agente quiral.

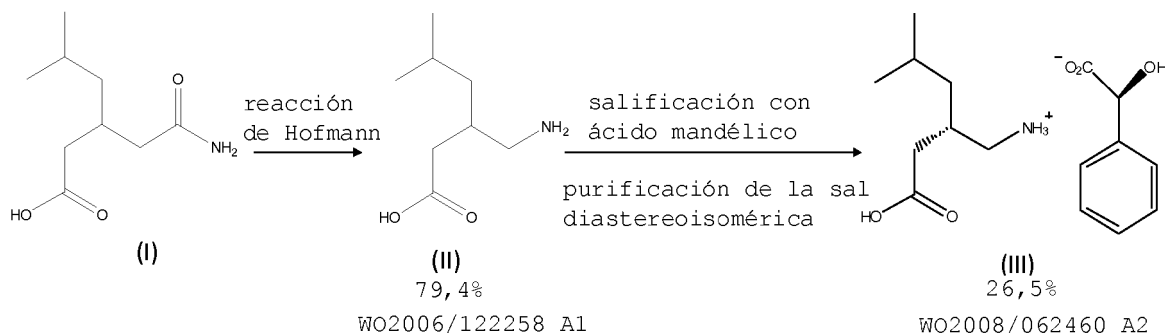
65

En la solicitud WO2008/062460 A2 se describe la resolución de pregabalina racémica en idénticas condiciones que en el artículo Organic Process Research & Development. La sal obtenida es purificada haciendo uso también de una cantidad adicional de ácido mandélico. El rendimiento de la etapa de obtención de la sal diastereoméricamente enriquecida (en el diastereómero (S)) de pregabalina y ácido (L)-(+)-mandélico y posterior purificación de la misma es del 26,5% (ejemplo 5). La sal diastereoisomérica es liberada en una mezcla de THF/agua con un rendimiento del 83% para obtener (S)-pregabalina que posteriormente es recrystalizada en agua/isopropanol con un rendimiento del 90%.

La solicitud de patente US2006/0270871 A1 describe la forma polimórfica I de la pregabalina y un proceso para su preparación que incluye la resolución de pregabalina racémica con ácido mandélico para obtener (S)-pregabalina que posteriormente es cristalizada.

Teniendo en cuenta las anteriores descripciones y utilizando los rendimientos que las mismas reportan para cada una de las etapas podemos calcular el rendimiento que se obtendría al preparar la sal diastereoisomérica de la pregabalina (III) a partir del ácido ($\pm$)-3-(carbamoiometil)-5-metilhexanoico (I).

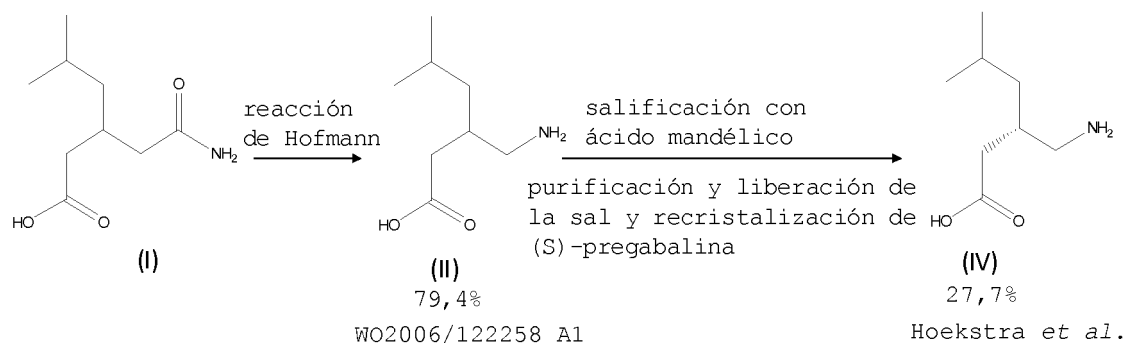
Rendimiento de reacción de Hofmann + salificación con ácido mandélico + purificación de la sal diastereoisomérica (con uso adicional de ácido mandélico) = $79,4 \times 26,5 = 21,0\%$



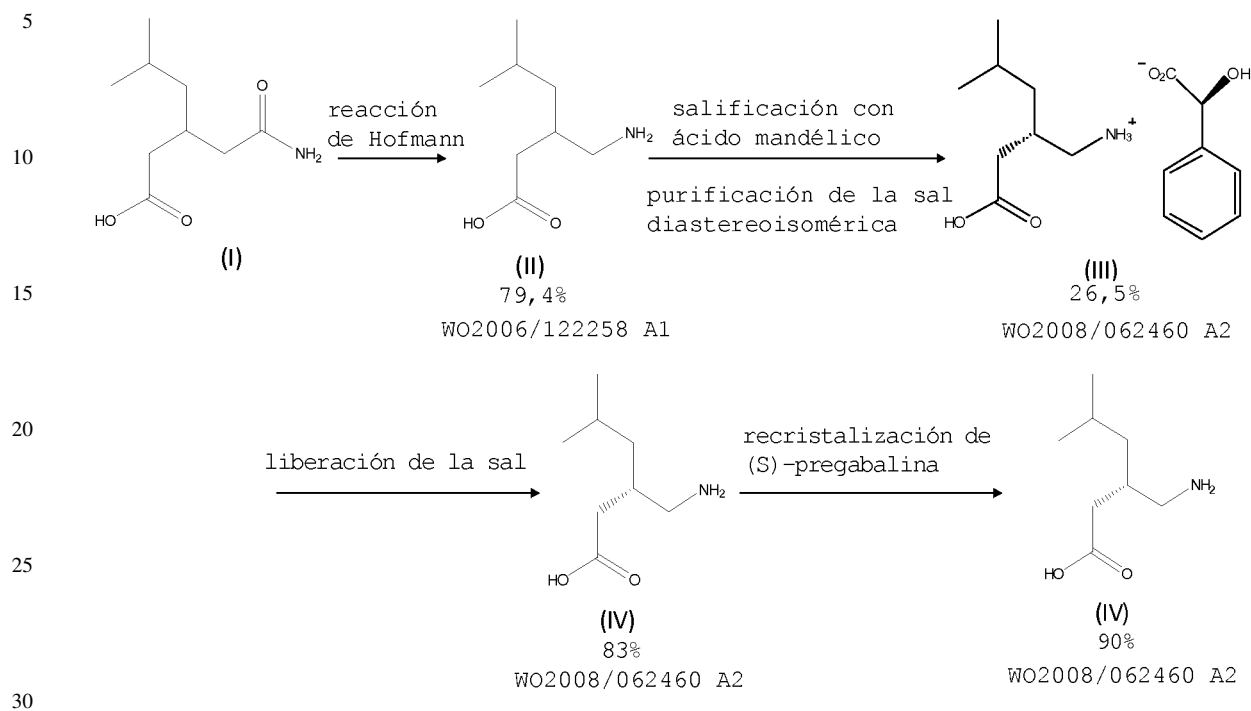
Asimismo podemos calcular el rendimiento que se obtendría al preparar la (S)-pregabalina (IV) a partir del ácido ($\pm$)-3-(carbamoiometil)-5-metilhexanoico (I) (utilizando los rendimientos reportados en el estado de la técnica para las distintas etapas).

Rendimiento global del proceso que consiste en la reacción de Hofmann + salificación con ácido mandélico + purificación de la sal diastereoisomérica (con uso adicional de ácido mandélico) + liberación de la sal + recrystalización de (S)-pregabalina:

1ª posibilidad = $79,4 \times 27,7 = 22,0\%$



2ª posibilidad = $79,4 \times 26,5 \times 83 \times 90 = 15,7\%$



35 En resumen, los métodos existentes hasta el momento para obtener (S)-pregabalina (IV) a partir de ácido (±)-3-(carbamoylmethyl)-5-metilhexanoico (I):

- 40 a) proporcionan rendimientos totales inferiores al 23%
- 45 b) las etapas iniciales de reacción de Hofmann y salificación con ácido mandélico se llevan a cabo por separado
- 50 c) la etapa de resolución con ácido mandélico se realiza en disolventes orgánicos o en mezclas acuosas de los mismos
- d) la etapa de purificación de la sal diastereomérica se realiza en presencia de ácido mandélico.

Por tanto sería deseable tener un método alternativo más simple que permita prescindir del uso de disolventes orgánicos en la etapa de obtención de la sal diastereoméricamente enriquecida (en el diastereómero (S)) de pregabalina y ácido (S)-(+)-mandélico y que proporcione mejor rendimiento.

50

Sumario de la invención

55 Es un objeto de la presente invención proporcionar un método mejorado para la síntesis del (S)-estereoisómero de pregabalina partiendo de ácido (±)-3-(carbamoylmethyl)-5-metilhexanoico que permita aumentar el rendimiento en relación a los obtenidos siguiendo los métodos descritos en el estado de la técnica lo cual permitirá disminuir el coste del proceso.

60 En un aspecto de la presente invención se proporciona un método para la preparación de una sal (III) de pregabalina y ácido (S)-(+)-mandélico con un contenido en el diastereómero (S,S) mayor que 80% que comprende las siguientes etapas:

(a) reacción de Hofmann del ácido (±)-3-(carbamoylmethyl)-5-metilhexanoico (I) para obtener pregabalina racémica (II),

65 (b) adición de ácido (S)-(+)-mandélico para obtener la correspondiente sal diastereoisomérica (III) con un contenido en el diastereómero (S,S) mayor que 80%

(c) opcionalmente purificación de la sal obtenida en la etapa (b);
caracterizado porque la etapa (b) se realiza sin aislar el producto obtenido en la etapa (a).

En un aspecto de la invención se proporciona un método para la obtención de (S)-pregabalina (IV) que comprende la obtención de una sal de pregabalina y ácido (S)-mandélico (III) con un contenido en el diastereómero (S,S) mayor que 80% según se ha descrito anteriormente, seguido de las siguientes etapas:

(d) la conversión de la sal obtenida en la etapa (c) en (S)-pregabalina (IV); y
(e) opcionalmente purificación de la (S)-pregabalina.

Breve descripción de las figuras

Figura 1. Patrón de XRPD obtenido para la forma cristalina de la sal de pregabalina y ácido (S)-mandélico.

Figura 2. Patrón de XRPD obtenido para la forma cristalina de (S)-pregabalina, forma I.

Figura 3. Patrón de DSC obtenido para la forma cristalina de (S)-pregabalina, forma I.

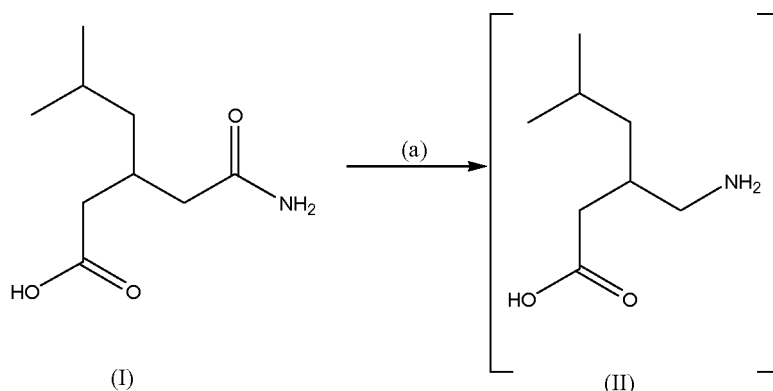
Descripción detallada de la invención

Los inventores han desarrollado un método de síntesis en el que se efectúa una reacción “one-pot” en 2 etapas que consiste en a) la reacción de Hofmann del ácido 3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico racémico y b) la posterior obtención de una sal diastereoméricamente enriquecida (en el diastereómero (S)) de pregabalina y ácido (S)-(+)-mandélico, sin aislar la pregabalina racémica obtenida en el paso a). Al evitarse el aislamiento o filtración de la pregabalina racémica se simplifica el proceso lo cual se traduce en una mayor rentabilidad del mismo. Además el método según la invención tiene un rendimiento superior al obtenido siguiendo los métodos descritos en el estado de la técnica.

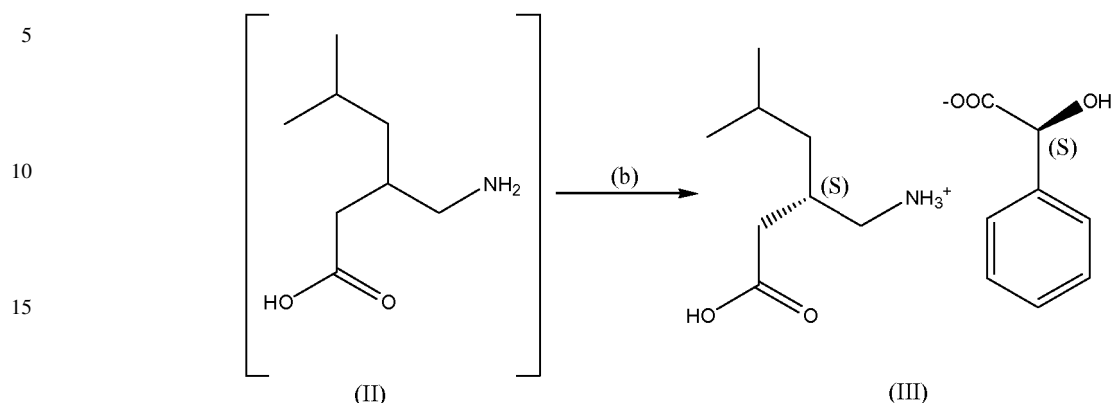
Otras ventajas del método desarrollado en esta invención son que la resolución con ácido (S)-(+)-mandélico se puede llevar a cabo en medio acuoso y en ausencia de disolventes orgánicos, y que la posterior purificación de la sal se realiza sin necesidad de añadir una cantidad adicional de agente de resolución.

En un aspecto, la presente invención proporciona un método para la preparación de una sal (III) de pregabalina y ácido (S)-mandélico con un contenido en el diastereómero (S,S) mayor que 80% que comprende las siguientes etapas:

(a) reacción de Hofmann del ácido (±)-3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico (I) para obtener pregabalina racémica (II),



(b) adición de ácido (S)-(+)-mandélico para obtener la correspondiente sal diastereoisomérica (III) con un contenido en el diastereómero (S,S) mayor que 80%



(c) opcionalmente purificación de la sal obtenida en la etapa (b);

caracterizado porque la etapa (b) se realiza sin aislar el producto obtenido en la etapa (a).

En una realización de la presente invención la sal (III) de pregabalina y ácido (S)-mandélico obtenida después de la etapa (b) tiene un contenido en el diastereómero (S,S) mayor que 85%, preferiblemente mayor que 90%, más preferiblemente entre el 90% y el 98% y todavía más preferiblemente entre el 94,5% y el 95,5%.

En una realización de la presente invención la preparación de una sal (III) de pregabalina y ácido (S)-mandélico con un contenido en el diastereómero (S,S) mayor que 80% comprende la etapa (c) de purificación.

En la primera etapa de la reacción (etapa a), el ácido racémico 3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico (I) es sometido a una reacción de Hofmann para dar pregabalina racémica (II), intermedio de reacción que no se aísla, ya que a continuación se adiciona ácido (+)-(S)-mandélico en medio acuoso (etapa b) en una misma reacción para obtener la sal de pregabalina y ácido (S)-mandélico (III) con un rendimiento del 49,4% y con un contenido en el diastereómero (S,S) superior al 80%.

Se entiende por reacción o reordenamiento de Hofmann la reacción de una amida primaria ($R-CONH_2$) para dar una amina ($R-NH_2$) con un átomo de carbono menos. Las condiciones de realización de la reacción de Hofmann son bien conocidas por el experto en la técnica. Un agente de Hofmann adecuado es un hipohalito de metal alcalino, que puede prepararse combinando una base tal como hidróxido sódico con un halógeno, tal como bromo. También pueden usarse otros metales alcalinos o bases metálicas alcalinotérreas u otros halógenos. Otros agentes de Hofmann que pueden utilizarse incluyen, pero no se limitan a, bis(trifluoroacetoxi)-yodobenceno, yodobenceno con ácido fórmico, [hidroxi(tosiloxi)yodo]benceno, bis(acetoxi)yodobenceno, tetraacetato de plomo, tribromuro de benciltrimetilamonio, N-bromosuccinimida en medio básico (tal como una solución de hidróxido potásico), y N-bromosuccinimida en presencia de acetato de mercurio II o acetato de plata. En una realización preferida la reacción de Hofmann de la etapa (a) se realiza con hipobromito sódico, preferiblemente en medio acuoso que puede también prepararse mediante adición de bromo a una solución de hidróxido sódico.

El ácido racémico 3-(aminometil)-5-metilhexanoico o pregabalina racémica (II) formado en la etapa (a) puede resolverse por cristalización selectiva con ácido (S)-mandélico. En general, la sal S,S precipita de la disolución.

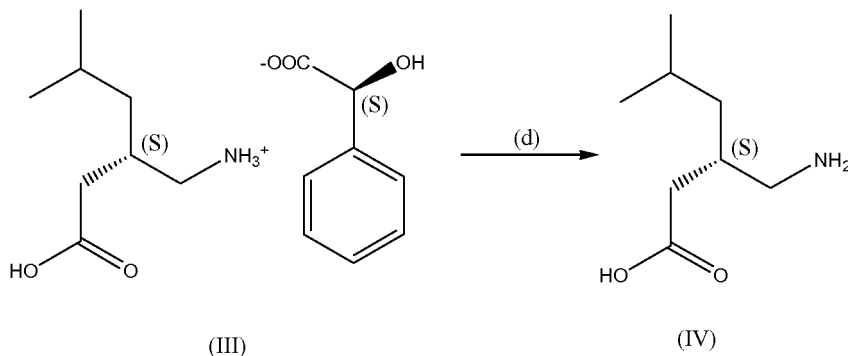
En la etapa (b) de la reacción se adiciona ácido (S)-(+)-mandélico a la pregabalina racémica (II) formada en la etapa (a) para obtener la sal diastereoisomérica de pregabalina y ácido (S)-mandélico (III) que está enriquecida en el diastereómero (S,S).

La sal enriquecida en el diastereómero (S,S) puede, preferiblemente, purificarse (etapa c). Dicha purificación se realiza sin necesidad de añadir una cantidad adicional de ácido mandélico, y preferiblemente en medio acuoso. Los métodos de purificación que pueden utilizarse son bien conocidos por el experto en la técnica e incluyen, pero no se limitan a, recristalización, filtración, etc. En una realización preferida de la invención la etapa (c) se lleva a cabo mediante recristalización de la sal de pregabalina y ácido-(S)-mandélico. En otra realización de la invención la etapa (c) se realiza en agua. En todavía otra realización de la invención la etapa (c) se realiza sin la adición de ácido (S)-(+)-mandélico. El rendimiento obtenido por los inventores en la etapa (c) es del 64,9%.

En una realización de la invención las etapas (a) y (b) de la reacción se realizan en ausencia de disolventes orgánicos. En otra realización de la invención las etapas (a) y (b) de la reacción se llevan a cabo en medio acuoso.

En otro aspecto de la invención se proporciona un método para la obtención de (S)-pregabalina (IV) que comprende la obtención de una sal de pregabalina y ácido (S)-mandélico (III) con un contenido en el diastereómero (S,S) mayor que 80% según se ha descrito anteriormente, seguido de las siguientes etapas:

(d) la conversión de la sal obtenida en la etapa (c) en (S)-pregabalina (IV); y



(e) opcionalmente purificación de la (S)-pregabalina.

Las primeras etapas de este método consisten, como se ha descrito anteriormente, en la reacción del ácido (±)-3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico (I) para obtener pregabalina racémica que no se aísla (etapa a), y a la que se adiciona ácido (S)-(+)-mandélico para obtener la sal de pregabalina y ácido-(S)-mandélico (III)(etapa b).

La etapa (d) de la reacción consiste en la conversión de la sal de pregabalina y ácido (S)-mandélico (III) en (S)-pregabalina (IV). La liberación de la (S)-pregabalina se realiza mediante una extracción en caliente con agua/acetato de isopropilo. Alternativamente, puede utilizarse una base en medio acuoso. Ejemplos de bases incluyen, pero no se limitan a, hidróxido de amonio, hidróxido sódico, bicarbonato sódico, carbonato sódico, hidróxido potásico, bicarbonato potásico, carbonato potásico. En ambos casos el rendimiento de la reacción de liberación de la sal es del 85,3%. En una realización preferida de la invención la etapa (d) se realiza en agua/acetato de isopropilo. En otra realización preferida de la invención dicha etapa se realiza en hidróxido sódico acuoso.

Opcionalmente la (S)-pregabalina obtenida en la etapa anterior puede purificarse (etapa e). Los métodos de purificación que pueden utilizarse son bien conocidos por el experto en la técnica e incluyen, pero no se limitan a, recristalización, filtración, etc. En una realización de la invención la etapa (e) se realiza mediante una recristalización en una mezcla de isopropanol/agua, obteniéndose un rendimiento del 91,5%. Alternativamente, en otra realización esta purificación puede realizarse mediante recristalización únicamente con agua.

En otra realización de la invención todas las etapas se llevan a cabo en medio acuoso.

La reacción “one-pot” en la que se llevan a cabo las etapas (a) y (b) de la presente invención simplifica el método conocido anteriormente porque el intermedio (II) no se aísla. Sorprendentemente, el método de la presente invención proporciona un rendimiento superior en comparación con los dados a conocer en los documentos del estado de la técnica. El rendimiento de las etapas (a), (b) y (c) es del 32,1%, frente al 21,0% que resulta de combinar los rendimientos descritos con anterioridad procedentes de los documentos WO2006/122258 A1 y WO2008/062460 A2. El rendimiento global para la preparación de (S)-pregabalina a partir de un compuesto de fórmula (I) es del 25,0%, y por lo tanto superior a los obtenidos de combinar los rendimientos procedentes de diferentes documentos que se han descrito con anterioridad, y que oscilan entre 15,7% y 22,0%.

Los ejemplos de realización incluidos en la presente memoria descriptiva describen en detalle procedimientos adecuados para obtener una sal de pregabalina y ácido (S)-mandélico y también para la obtención de (S)-pregabalina según el método de la invención. Es obvio para el experto en la materia que estos ejemplos son sólo ilustrativos y no deben considerarse como limitación del alcance de la invención.

Ejemplos

Los compuestos obtenidos en los ejemplos descritos a continuación están identificados mediante sus patrones de difracción de rayos X a través de polvo (XRPD) y de calorimetría diferencial de barrido (DSC).

Los análisis por XRPD se realizaron en un difractómetro de polvo de rayos X modelo Siemens D-500 equipado con un ánodo de Cobre. Parámetros de escaneo: 4-50 grados 2θ , escaneo continuo, ratio: 1,2 grados/minuto.

En la parte experimental se usan las siguientes abreviaturas:

HPLC cromatografía líquida de alta resolución

5 Ejemplo 1

Síntesis “one pot” de una sal de pregabalina y ácido (S)-mandélico (etapas a y b)

10 En un matraz se cargaron 50,0 g de ácido 3-(carbamoilmetil)-5-metil hexanoico racémico (I) y 180 ml de agua. Se agitó y enfrió a 5-10°C. A continuación se cargaron lentamente 38,4 g de sosa al 30% manteniendo una temperatura inferior a 20°C y se agitó hasta una disolución perfecta.

15 En un matraz de 250 ml se cargaron 135,0 g de sosa al 30% y se enfrió a 0/-5°C. Se adicionaron de forma lenta 53,1 g de bromo. Se agitó unos minutos y se cargó la disolución a un embudo de adición.

Manteniendo la temperatura entre 20-40°C se adicionó lentamente la disolución anteriormente preparada. Se calentó unos minutos a 45-50°C. Se enfrió a 20-30°C y se ajustó el pH con HCl 37% hasta un pH = 4,5-5,5. Sobre la suspensión obtenida se cargaron directamente 61,1 g de ácido (+)-(S)-mandélico. Se calentó la suspensión hasta redisolución y después se enfrió de forma lenta hasta 20-22°C. Se agitó unas horas a 20-22°C y se filtró el sólido obtenido. 20 Se secó a 55°C obteniéndose 41,0 g en forma de sólido blanco cristalino (5% de isómero (R)). El patrón de XRPD obtenido para la forma cristalina de la sal de pregabalina y ácido (S)-mandélico (III) se muestra en la Figura 1.

25 Ejemplo 2

Recristalización de la sal de pregabalina y ácido (S)-mandélico (etapa c)

30 En un matraz de 500 ml se cargaron 41,0 g de la sal de pregabalina y ácido (S)-mandélico (III) cruda y 160 ml de agua. Se calentaron hasta 65°C, obteniéndose una disolución. Se enfrió gradualmente hasta 60°C, manteniéndose 30 minutos a esta temperatura y enfriándose lentamente hasta 0-2°C. Se agitó 2 horas a 0-5°C y se filtró. Después de secarlo se obtuvieron 26,6 g de la sal de pregabalina y ácido (S)-mandélico (III) (<0,5% isómero R, 0% cenizas, 99% HPLC).

35 Ejemplo 3a

Liberación de pregabalina para obtener (S)-pregabalina cruda (etapa d)

40 En un matraz de 500 ml se cargaron 26,6 g de la sal de pregabalina y ácido (S)-mandélico (III) (ejemplo 2), 53 ml de agua y 105 ml de acetato de isopropilo. Se calentó hasta redisolución y se agitó durante unos minutos. Se decantó en caliente y se separaron las fases. Sobre la fase acuosa se volvieron a aplicar dos extracciones más en caliente con 105 ml de acetato de isopropilo cada una. Se unieron y guardaron las fases orgánicas para la posterior recuperación del ácido mandélico.

45 La fase acuosa se cargó en un matraz conjuntamente con 66 ml de isopropanol. Se calentó hasta redisolución y después se enfrió lentamente hasta 0-2°C. Se mantuvo agitando durante 2 horas a 0-2°C. Se filtró y lavó el sólido con isopropanol frío. Después de secarlo se obtuvieron 11,6 g de (S)-pregabalina cruda (IV) en forma de sólido blanco cristalino (<0,2% isómero R, 0% cenizas, 99,2% HPLC, forma cristalina I).

50 Las fases orgánicas se cargaron en un matraz y se enfriaron a 20°C durante unas horas. Se filtró el sólido y se lavó con acetato de isopropilo. Se secó en estufa y se obtuvieron 1,6 g de (S)-pregabalina con un 3,8% de ácido mandélico. Este producto se puede reciclar posteriormente al inicio de la liberación.

55 Ejemplo 3b

Liberación de pregabalina para obtener (S)-pregabalina cruda (etapa d)

60 Alternativamente, la liberación de pregabalina se realizó cargando en un matraz de 250 ml 20,0 g de la sal de pregabalina y ácido (S)-mandélico (III), 40 ml de agua (2 volúmenes) y 8,6 g de sosa al 30% (1 equivalente). Se calentó hasta 70°C obteniéndose una suspensión y se agitó durante 2 minutos. Después se enfrió gradualmente hasta 20°C. Posteriormente se enfrió hasta 0-5°C en un baño de hielo. A continuación se agitó a 0°C durante un mínimo de 2 horas. Se filtró por placa y se lavó el matraz. El sólido se compactó y se drenó. Finalmente, se lavó cuatro veces con 30 ml de acetona. El sólido obtenido se secó en estufa de aire a 55°C y se obtuvieron 8,7 g de (S)-pregabalina (IV) 65 cruda en forma de sólido blanco cristalino.

Ejemplo 4

Recuperación del ácido mandélico

- 5 Las fases orgánicas filtradas se concentraron hasta un mínimo volumen. Se enfrió a 0°C y se agitó durante unas horas. Se filtró y se secó y se obtuvieron 10,4 g de ácido (+)-(S)-mandélico al 99% de pureza.

Ejemplo 5

10

Cristalización de (S)-pregabalina cruda (etapa e)

- En un matraz de 500 ml se cargaron 20,0 g de (S)-pregabalina cruda (ejemplo 3), 96 ml de isopropanol y 72 ml de agua y se calentó hasta redisolución. Se filtró y la solución resultante se enfrió gradualmente hasta 0°C. Se mantuvo durante 2 horas a 0-3°C, se filtró y se lavó el sólido con isopropanol. El sólido filtrado se secó para obtener 18,3 g de (S)-pregabalina (IV) en forma de sólido blanco cristalino (<0,1% isómero R, 0% cenizas, 99,4% HPLC). El producto corresponde a la forma cristalina, forma I (equivalente a la forma cristalina del originador comercializada bajo la marca Lyrica®) con el XRPD que se muestra en la Figura 2. El patrón de DSC también se presenta en la Figura 3.

20

25

30

35

40

45

50

55

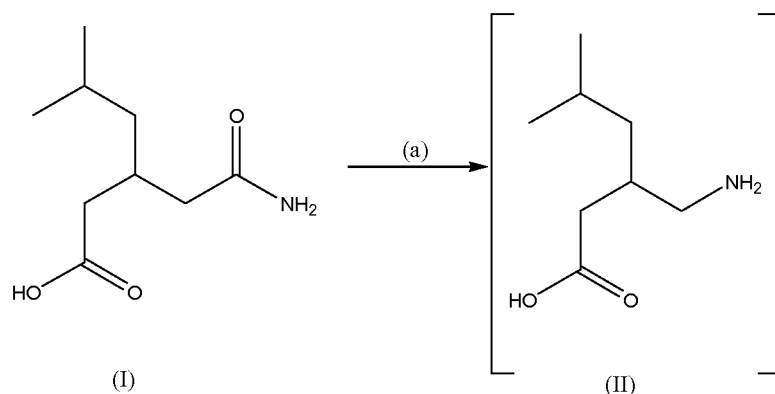
60

65

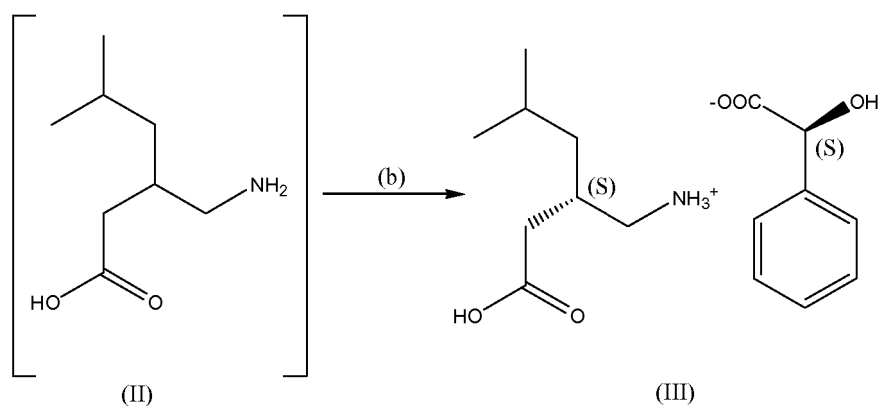
REIVINDICACIONES

1. Método para la preparación de una sal (III) de pregabalina y ácido (S)-mandélico con un contenido en el diastereómero (S,S) mayor que 80% que comprende las siguientes etapas:

- (a) reacción de Hofmann del ácido ($\pm$)-3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico (I) para obtener pregabalina racémica (II),



- (b) adición de ácido (S)-(+)-mandélico para obtener la correspondiente sal diastereoisomérica (III) con un contenido en el diastereómero (S,S) mayor que 80%



- (c) opcionalmente purificación de la sal obtenida en la etapa (b);

caracterizado porque la etapa (b) se realiza sin aislar el producto obtenido en la etapa (a).

2. Método según la reivindicación 1 en el que la reacción de la etapa (a) se realiza con hipobromito sódico.

3. Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que las etapas (a) y (b) de la reacción se realizan en ausencia de disolventes orgánicos.

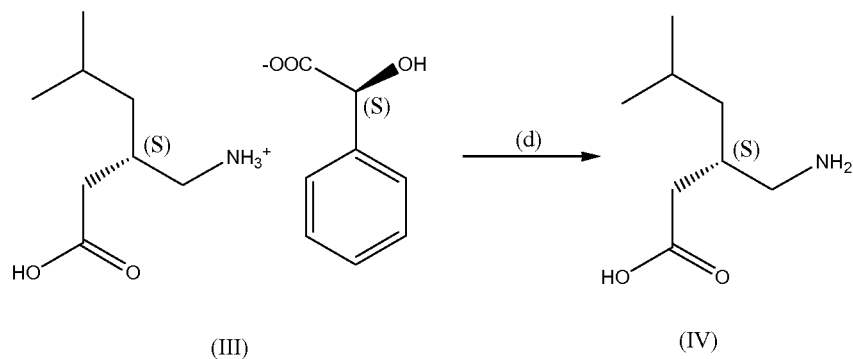
4. Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que las etapas (a) y (b) de la reacción se llevan a cabo en medio acuoso.

5. Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que la etapa (c) se realiza en agua.

6. Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que la etapa (c) se realiza sin la adición de ácido (S)-(+)-mandélico.

7. Método para la obtención de (S)-pregabalina (IV) que comprende la obtención de una sal de pregabalina y ácido (S)-mandélico (III) con un contenido en el diastereómero (S,S) mayor que 80% según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, seguido de las siguientes etapas:

(d) la conversión de la sal obtenida en la etapa (c) en (S)-pregabalina (IV); y



(e) opcionalmente purificación de la (S)-pregabalina.

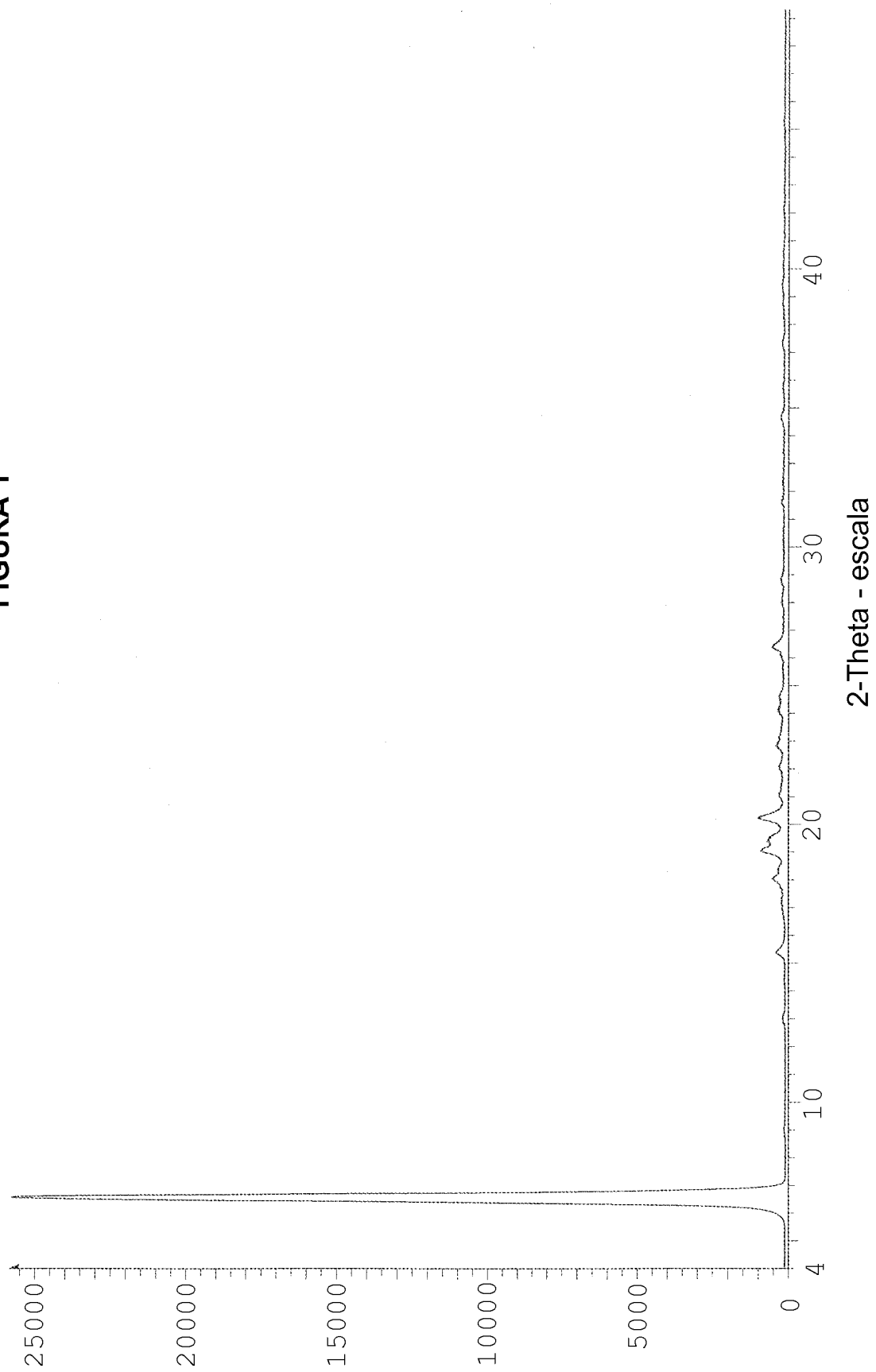
8. Método según la reivindicación 7 en el que la etapa (d) se realiza en agua/acetato de isopropilo.

9. Método según la reivindicación 7 en el que la etapa (d) se realiza en hidróxido sódico acuoso.

10. Método según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9 en el que la etapa (e) se realiza mediante recristalización en una mezcla de isopropanol/agua.

11. Método según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9 en el que la etapa (e) se realiza mediante recristalización únicamente en agua.

FIGURA 1



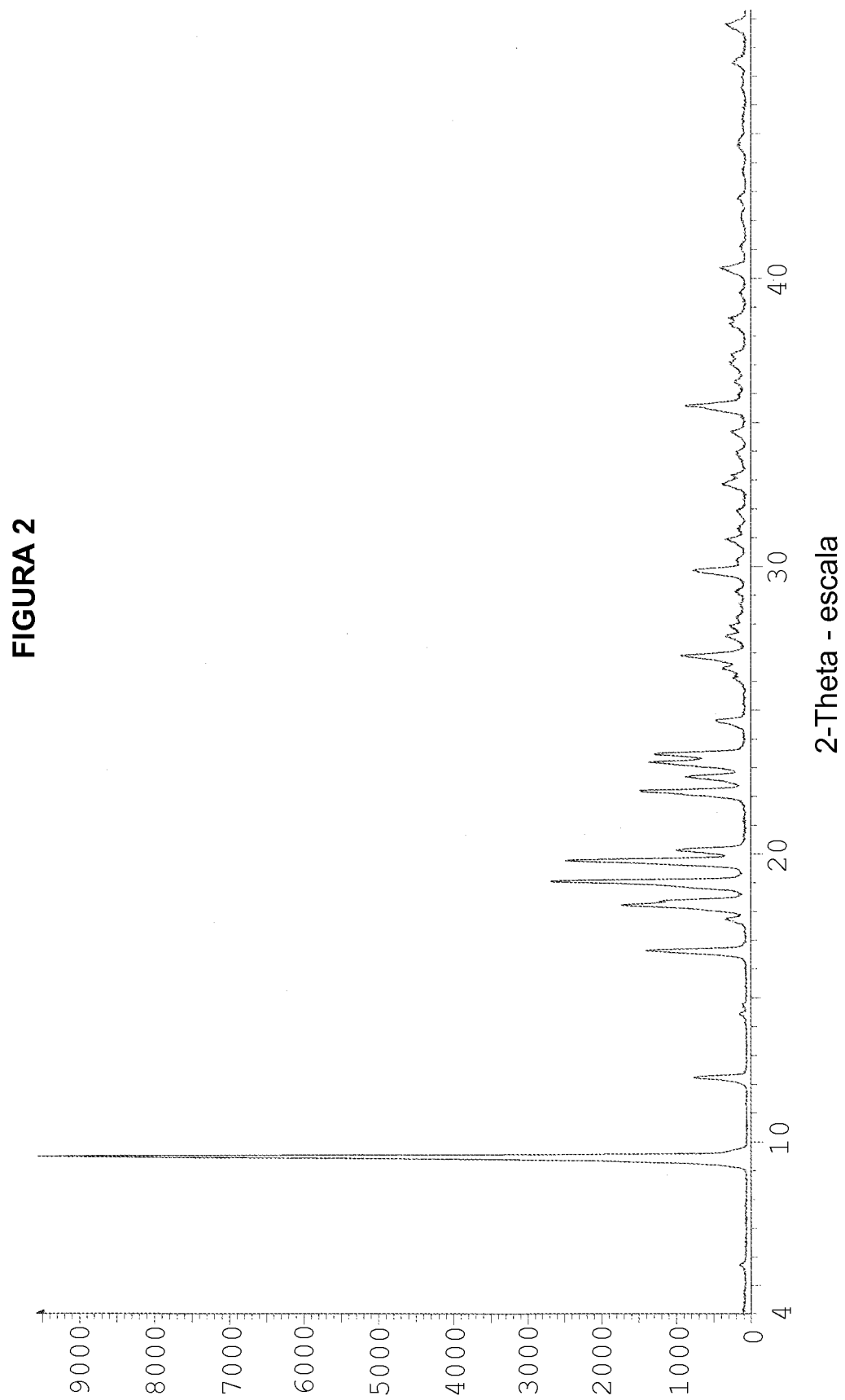
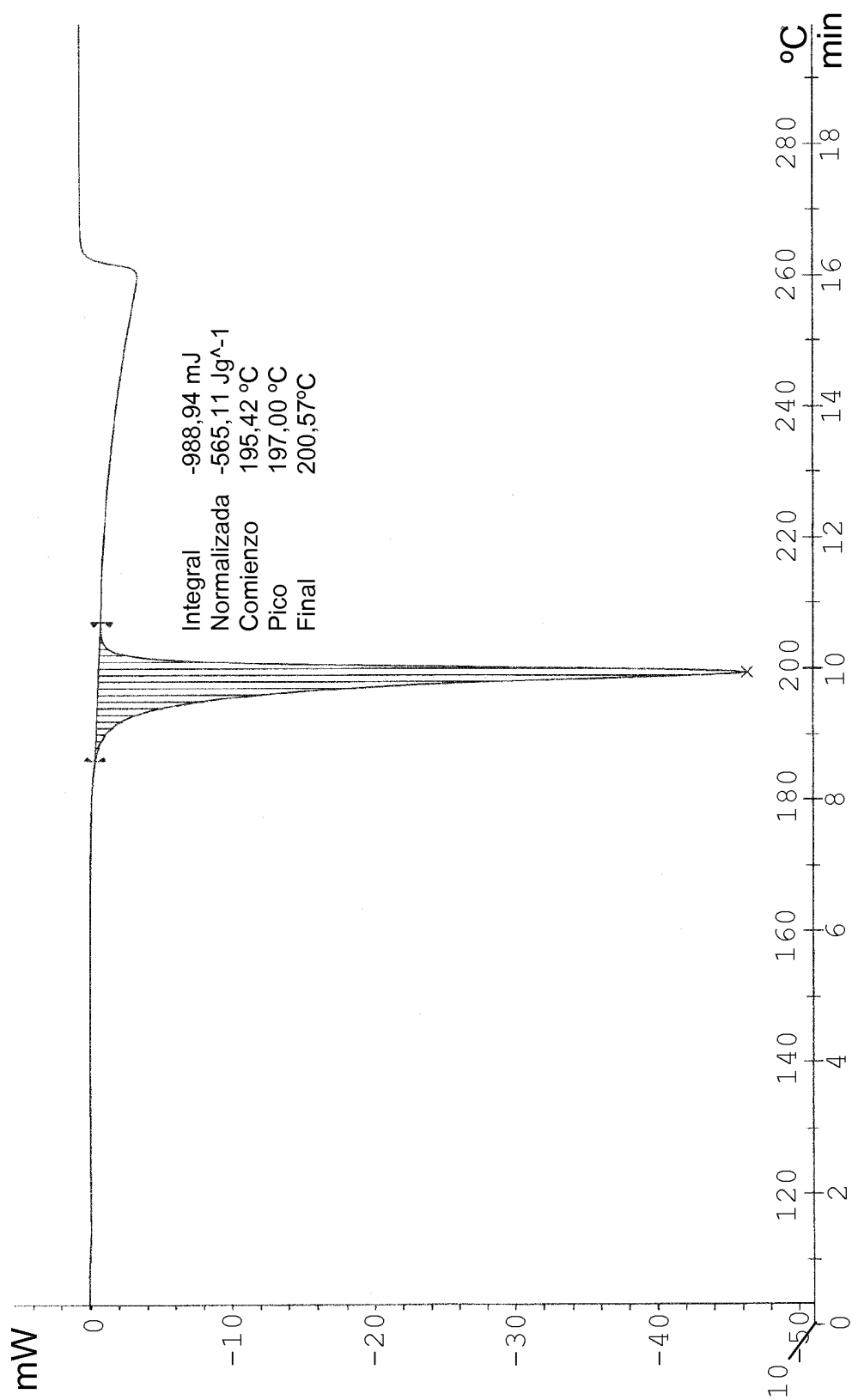


FIGURA 3





OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 200931267

②② Fecha de presentación de la solicitud: 24.12.2009

③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: **C07C235/74** (2006.01)
C07C227/34 (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	WO 2008062460 A2 (CADILA HEALTHCARE) 29.05.2008, ejemplos 5,6; reivindicación 1.	1-11
A	WO 2009147528 A1 (ACTAVIS GROUP) 10.12.2009, ejemplos; reivindicaciones.	1-11
A	WO 2006122258 A1 (TEVA PHARMACEUTICAL) 16.11.2006	1-11

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
02.03.2011

Examinador
M. Fernández Fernández

Página
1/4

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07C

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, CAS

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 02.03.2011

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-11	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 1-11	SI
	Reivindicaciones	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	WO 2008/062460 A2 (CADILA HEALTHCARE)	29.05.2008
D02	WO 2009/147528 A1 (ACTAVIS GROUP)	10.12.2009

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La solicitud se refiere a un procedimiento para la preparación de la sal de pregabalina y ácido (S)-mandélico de fórmula (III) (ver reivindicación 1) que comprende las siguientes etapas:

- a)- reacción de Hoffman del ácido de fórmula (I) para obtener pregabalina racémica (II),
- b)- adición de ácido (S)-(+)-mandélico para obtener la sal diastereoisomérica (III)
- c)- purificación de la sal obtenida en la etapa anterior

El procedimiento se caracteriza porque la etapa b) se realiza sin aislar el intermedio (II), en una reacción one pot. Adicionalmente el procedimiento comprende una etapa d)- conversión de la sal (III) en (S)-pregabalina (fórmula IV) (reivindicación 7) y purificación por recristalización de la (S)-pregabalina obtenida.

El documento D1 divulga (reivindicación 1) un procedimiento para la preparación de (S)-pregabalina (ver fórmula (I) reivindicación 1), en las etapas e) y h) se describen los siguientes pasos:

- e)- tratar el ácido 3-aminometil-5-metil-hexanoico de fórmula (V) con ácido (L)-(+)-mandélico en agua o en un alcohol
- f)- precipitar la sal mandelato del ácido (S)-(+)-3-aminometil-5-metil-hexanoico (fórmula VI)
- g)- tratar dicha sal en un disolvente polar aprótico o mezclas de este disolvente con agua
- h)- aislar los cristales del ácido (S)-(+)-3-aminometil-5-metil-hexanoico de fórmula (I).

Este procedimiento se divulga en detalle en los ejemplos 5 y 6 (páginas 22 y 24).

El documento D2 divulga (ver reivindicación 1) un procedimiento para preparar pregabalina o su (S)-enantiómero que comprende sucesivamente:

- a)- reacción de Hoffman partiendo del ácido 3-(carbamoilmetil)-5-metil hexanoico
- b)- formar una sal de un ácido orgánico (preferentemente ácido oxálico o metanosulfónico) de la pregabalina obtenida
- c)- tratar la sal anterior con una base y
- d)- aislar la pregabalina o su (S)-enantiómero de la masa de reacción y recristalizar.

La reivindicación 35 divulga un procedimiento para purificar (S)-pregabalina que comprende disolverla en una mezcla metanol/agua y aislar la (S)-pregabalina pura.

El procedimiento divulgado en D1 realiza las etapas correspondientes a la reacción de Hoffman y la formación de la sal con ácido mandélico por separado aislando los intermedios y el procedimiento divulgado en D2 no describe la resolución de los enantiómeros. Por tanto, el documento D1 se considera el más próximo del estado de la técnica; el procedimiento descrito en la solicitud presenta la ventaja de realizar los pasos sucesivamente, sin aislar los intermedios de reacción, por tanto se considera que es nuevo respecto a D1 y presenta actividad inventiva pues no es previsible que un técnico en la materia pueda deducir la ventaja del proceso "one pot" teniendo en cuenta que se desea obtener la (S)-pregabalina de la máxima pureza para su uso farmacéutico.

En consecuencia, se considera que las reivindicaciones 1-11 de la solicitud cumplen las condiciones de novedad y actividad inventiva, según los Art. 6.1 y 8.1 de la Ley de Patentes 11/1986.