



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 364 273**

51 Int. Cl.:
C07C 227/40 (2006.01)
C07C 229/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05729552 .9**
96 Fecha de presentación : **21.03.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1919856**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.05.2008**

54 Título: **Procedimiento de preparación de gabapentina.**

30 Prioridad: **25.03.2004 IT MI04A0579**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
30.08.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
30.08.2011

73 Titular/es: **ZACH SYSTEM S.p.A.**
Via Lillo del Duca, 10
20091 Bresso, Milano, IT

72 Inventor/es: **Giovanetti, Roberto;**
Nicoli, Andrea;
Verzini, Massimo;
Soriato, Giorgio y
Cotarca, Livius

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 364 273 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento de preparación de gabapentina

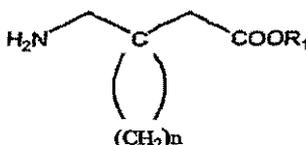
La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de gabapentina y, más particularmente, se refiere a un procedimiento de precipitación de gabapentina por acidificación de una solución acuosa que deriva del reordenamiento de Hofmann de monoamida de ácido 1,1-ciclohexanodiacético.

Gabapentina, ácido 1-(aminometil)-ciclohexanoacético (The Merck Index, XII ed., página 733, nº 4343) es un fármaco conocido con actividad anti epiléptica, descrito por primera vez en la Patente de Estados Unidos 4.024.175 por Warner-Lambert Co.

En la literatura, se indican varios procedimientos para la preparación de gabapentina; véase por ejemplo la patente de Estados Unidos ya mencionada 4.024.175, documento US 5.068.413 y US 5.091.567, ambos a nombre de Gödecke AG.

Sustancialmente, todos estos procedimientos proporcionan aislamiento de una sal de gabapentina y una etapa de purificación final que consiste en el tratamiento de una solución acuosa de dicha sal (generalmente clorhidrato) a través de una resina de intercambio iónico básica débil, evaporación completa de agua de la solución de gabapentina acuosa eluida de la resina y cristalización de un disolvente alcohólico, generalmente metanol o mezclas de metanol/isopropanol o etanol/éter.

La Patente de Estados Unidos 4.024.175 describe diversos procedimientos para la preparación de gabapentina o compuestos análogos de fórmula



en la que R_1 es un átomo de hidrógeno o un alquilo inferior y n es 4, 5 ó 6;

caracterizados por el uso de procedimientos convencionales para la preparación de aminas primarias o aminoácidos tales como, por ejemplo, el reordenamiento de Curtius, Hofmann y Lossen.

En particular, la patente anteriormente mencionada a nombre de Warner Lambert Co., ejemplo 4, variante A, columna 5, describe la síntesis del derivado homólogo cíclico inferior de gabapentina, ácido 1-(metilamino)-1-ciclopentanoacético, a través del reordenamiento de Hofmann de monoamida de ácido 1,1-ciclopentanodiacético llevado a cabo en presencia de hipodromito sódico, acidificación y extracción seguido de una etapa de purificación final del clorhidrato obtenido que consiste en la elución a través de una resina de intercambio iónico básica y en la recristalización de alcohol.

La solicitud de patente internacional WO 02/34709 a nombre del mismo Solicitante describe la síntesis de gabapentina por el reordenamiento de Hofmann de monoamida de ácido 1,1-ciclohexanodiacético en presencia de hipoclorito sódico, acidificación, extracción, purificación del clorhidrato de gabapentina obtenido a través de una resina catiónica fuerte y recristalización.

Además, se han descrito algunos procedimientos alternativos al uso de resina de intercambio iónico para la conversión de clorhidrato de gabapentina en gabapentina.

La solicitud de patente WO 98/28255 (Teva) desvela un procedimiento para la preparación de gabapentina a partir del clorhidrato correspondiente que comprende la purificación de clorhidrato de gabapentina de sales inorgánicas que derivan de la síntesis por (a) solubilización de clorhidrato de gabapentina en disolventes orgánicos en los que las sales inorgánicas son insolubles, (b) filtración y (c) evaporación opcional del disolvente, el tratamiento de una solución de clorhidrato de gabapentina con una amina en un disolvente para precipitar gabapentina forma II y la cristalización para obtener gabapentina forma II.

En la solicitud de patente WO 00/58268 (Bioindustria Laboratorio Italiano Medicinali S.p.A.) la separación de las sales inorgánicas de gabapentina se lleva a cabo por diafiltración.

Además, la solicitud de patente WO 03/070683 (Shasun Chemicals and Drugs Limited) desvela un procedimiento para la preparación de sales de adición de gabapentina con ácidos minerales tales como ácido sulfúrico y fosfórico y la conversión de dichas sales en gabapentina anhídrida forma II.

Aunque se conoce una diversidad de procedimientos para la preparación y purificación de gabapentina, estos tienen algunos inconvenientes.

Los procedimientos basados en el uso de derivados de ácido 1,1-ciclohexanodiacético conducen prevalentemente, si no exclusivamente, a la preparación de una sal de gabapentina disuelta en solución acuosa.

Básicamente por razones relacionadas con el coste, en la práctica industrial habitual se prepara generalmente el intermedio clorhidrato de gabapentina.

5 Estas soluciones que contienen la sal intermedia constituyen altos volúmenes de líquidos, que no son adecuados desde el punto de vista de la aplicación industrial del procedimiento. Además, uno de los principales problemas relacionados con la eliminación de los restos producidos por estos procedimientos está ligado a la enorme cantidad de aniones inorgánicos contenidos en ellos.

10 Dicha sal intermedia debe convertirse necesariamente a gabapentina pura por procedimientos de purificación, entre los que el más ampliamente usado a nivel industrial es definitivamente el paso a través de resinas de intercambio iónico.

Además de la preparación de gabapentina pura, el tratamiento se dirige a reducir el contenido de sales inorgánicas producidas en la etapa de aislamiento.

15 Las sales inorgánicas presentes en la solución acuosa de clorhidrato de gabapentina son generalmente sales de sodio, tales como cloruro sódico.

El procedimiento anteriormente mencionado requiere una gran cantidad de eluyentes considerando las diversas etapas que habitualmente caracterizan un procedimiento cromatográfico, tales como alimentar la columna, eluir el producto, lavar y regenerar las resinas usadas.

20 Por lo tanto, es fácilmente observable que el procedimiento, de una manera inherente al procedimiento habitual en la implementación industrial, requiere un tiempo largo y altos costes de equipamiento y que produce una cantidad considerable de restos.

Resulta fácilmente evidente que este procedimiento implica un esfuerzo particular para el sistema de desechos.

25 En consecuencia, se hace necesario estudiar procedimientos alternativos que permitan la implementación del procedimiento de síntesis de gabapentina en tiempos más cortos, limitando los equipamientos presentes en la planta y en condiciones que permitan reducir la cantidad de restos producidos.

Los inventores han descubierto ahora sorprendentemente un procedimiento para la preparación de gabapentina a nivel industrial que permite, a través del aislamiento directo de gabapentina, superar los inconvenientes de los procedimientos descritos por la técnica anterior.

30 Por lo tanto, es objeto de la presente invención un procedimiento para la preparación de gabapentina que comprende:

- a. el reordenamiento de Hofmann de monoamida de ácido 1,1-ciclohexanodiacético;
- b. la precipitación de gabapentina por acidificación de la mezcla de reacción obtenida por dicho reordenamiento a un pH comprendido entre 4 y 6,3 con ácido orgánico o inorgánico.

35 El procedimiento de la presente invención comprende una primera etapa en la que se lleva a cabo el reordenamiento de Hofmann de monoamida de ácido 1,1-ciclohexanodiacético de acuerdo con técnicas conocidas.

Preferentemente, el reordenamiento de Hofmann de la monoamida se lleva a cabo de acuerdo con el procedimiento descrito en la solicitud de patente internacional anteriormente mencionada WO 02/34709 a nombre del mismo solicitante.

40 La mezcla de reacción obtenida al final del reordenamiento tiene un valor de pH de aproximadamente 12 y está constituida prevalentemente por sal sódica de gabapentina en forma de carbamato (gabapentina presente a una concentración que puede variar de 10 a 14 %), haluro sódico y trazas de hidróxido sódico.

45 La reacción de acidificación de la mezcla acuosa obtenida se lleva a cabo a través del uso de ácidos orgánicos o inorgánicos conocidos, tales como ácido acético, cítrico, clorhídrico, fórmico, maleico, metanosulfónico, oxálico y tartárico u opcionalmente mezclas de los mismos. Los ácidos generalmente se usan en la reacción en forma pura, en solución acuosa o en fase gaseosa.

La etapa de acidificación se lleva a cabo preferentemente con ácidos orgánicos debido a que su uso implica la presencia en solución de sales que pueden eliminarse fácilmente a través de procedimientos convencionales, tales como cristalización.

50 Aún más preferentemente la etapa de acidificación se lleva a cabo con ácido fórmico, preferentemente en forma pura o en solución acuosa.

Preferentemente se usa ácido fórmico en solución acuosa a una concentración comprendida entre 85 % y 96 %.

El uso de dicho ácido es particularmente favorable desde el punto de vista operativo debido a que el procedimiento llevado a cabo en estas condiciones produce una cantidad mínima de sal residual y consecuentemente permite obtener un producto altamente puro.

5 La temperatura a la que se lleva a cabo la etapa de acidificación no es un parámetro crítico.

Preferentemente, la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente para un control más económico y más fácil del procedimiento.

10 El procedimiento de la presente invención posibilita que la mezcla post-Hofmann se acidifique a un pH adecuado para la precipitación de aminoácidos en forma de sal interna. Se sabe que la solubilidad de gabapentina en agua a una temperatura de 20 °C es aproximadamente igual a 11 % y a 0 °C a aproximadamente 8,5 %.

También se sabe, que el punto isoeléctrico de aminoácidos se alcanza a pH 7,14.

Añadiendo una cantidad de ácido necesaria para alcanzar el punto isoeléctrico, en la mezcla de reacción están presentes: gabapentina, haluro sódico (que viene directamente del reordenamiento) y una mezcla de bicarbonato sódico y sal sódica del ácido utilizado.

15 El bicarbonato sódico es el producto obtenido de la descomposición operada por el ácido utilizado en la sal sódica de carbamato de gabapentina, especie química que se obtiene al final del reordenamiento.

20 A un valor de pH que corresponde al punto isoeléctrico del aminoácido, el bicarbonato sódico presente podría descomponerse en carbonato sódico que altera el pH del ambiente acuoso, comprometiendo de este modo inevitablemente la eficacia del procedimiento. Para evitar este tipo de reacción, la mezcla obtenida por el reordenamiento se acidifica a un pH tal que permita la eliminación completa del bicarbonato.

Preferentemente, la mezcla de reacción se acidifica a pH comprendido entre 5,5 y 6,3. Aún más preferentemente, la mezcla de reacción se acidifica a pH de aproximadamente 6,2-6,3.

En estas condiciones, el ambiente de reacción prevalentemente estará constituido por: gabapentina, haluro sódico, sal sódica del ácido utilizado y, probablemente, trazas del ácido libre.

25 Es una ventaja desde el punto de vista operativo el uso de un ácido de ebullición no particularmente alta y débil, tal como ácido acético o fórmico, para retirar cualquier exceso ligero de dicho ácido libre por procedimientos convencionales, tales como presión reducida, calentamiento o destilación.

La gabapentina aislada se somete a cristalización de disolventes orgánicos de acuerdo con técnicas convencionales.

30 Preferentemente, la etapa de cristalización se lleva a cabo a partir de alcoholes y más preferentemente de mezclas de metanol/isopropanol.

Operativamente, se procede identificando la cantidad equivalente de ácido a usar para llevar el pH de la mezcla post-Hofmann a un valor de aproximadamente 6,3.

Después, la cantidad predeterminada de ácido se añade a la solución que deriva del reordenamiento de Hofmann.

35 Preferentemente, la solución que deriva del reordenamiento de Hofmann se añade en gotas directamente a la cantidad predeterminada de ácido; esta operación promueve la precipitación de gabapentina, elimina el problema de la formación de espuma y hace la reacción fácil de reproducir.

La expresión "añadido a gota" también incluye la operación industrial de añadir partes pequeñas.

En la mezcla obtenida, se realiza una comprobación de pH y el pH puede corregirse opcionalmente añadiendo el ácido utilizado en el procedimiento.

40 La suspensión obtenida de este modo se calienta, permitiendo que se elimine cualquier rastro de ácido libre y que se aisle la gabapentina por precipitación.

El calentamiento se lleva a cabo preferentemente hasta que se obtiene la disolución completa de la suspensión.

La gabapentina aislada, finalmente, se cristaliza a partir de disolventes orgánicos de acuerdo con técnicas convencionales.

45 El procedimiento de la presente invención permite obtener gabapentina de forma II directamente de la solución acuosa obtenida del reordenamiento de Hofmann.

No hay dudas de que los procedimientos de preparación que proporcionan el aislamiento de gabapentina en forma

salificada son eficaces desde el punto de vista industrial, sin embargo, estos requieren una etapa sintética adicional para convertir sal de gabapentina en aminoácido libre. Por lo tanto, una de las ventajas prácticas que derivan del procedimiento descrito en el presente documento es la eliminación completa del ciclo de purificación, que, cuando se usan resinas de intercambio iónico, requiere dos ciclos para cada carga de sal de gabapentina sencilla.

- 5 Como una consecuencia de lo que se ha descrito anteriormente, todos los equipamientos (tanques, columnas, evaporadores, etc.) relacionados con la purificación y de forma secundaria las horas de trabajo dedicadas a la purificación, se eliminan.

Por lo tanto, el procedimiento de la presente invención permite obtener gabapentina, sin cambios apreciables en el rendimiento, con un menor número de etapas sintéticas que los métodos convencionales y, en consecuencia, con tiempos y costes reducidos. Además, el uso de reactivos y disolventes se reduce considerablemente, con ventajas adicionales en términos de la eliminación de restos industriales.

El procedimiento es muy eficaz y permite obtener un producto altamente puro, casi completamente sin el lactamo correspondiente, una sustancia dotada de cierta toxicidad (Von A. Enders y col., Arzneimittel Forschung, 10, (1960), 243-250).

- 15 Es por lo tanto fácilmente evidente que el procedimiento de la presente invención es ventajoso con respecto a los ya descritos en la bibliografía.

Una realización práctica del procedimiento de la presente invención comprende el reordenamiento de Hofmann de monoamida de ácido 1,1-ciclohexanodiacético llevado a cabo de acuerdo con procedimientos convencionales, la adición de la mezcla obtenida a una solución de ácido orgánico en una cantidad tal que lleve el pH de la solución a un valor de aproximadamente 6,3, el control del pH de la mezcla de reacción, el calentamiento de la mezcla hasta la disolución completa de la suspensión resultante, el control del pH de la mezcla de reacción y la precipitación de gabapentina a través del enfriamiento gradual de la misma. El sólido precipitado de este modo se filtra y se lava preferentemente con un disolvente alcohólico, se seca y se recristaliza a partir de alcoholes de acuerdo con técnicas habituales.

25 Una realización práctica preferida de los procedimientos de la presente invención comprende el reordenamiento de Hofmann de monoamida de ácido 1,1-ciclohexanodiacético llevada a cabo como se describe en la solicitud de patente internacional WO 02/34709, mencionada anteriormente, a nombre del mismo solicitante, la adición de la mezcla obtenida a una solución de ácido orgánico en una cantidad tal que lleve el pH de la solución a un valor de aproximadamente 6,3, el control del pH de la mezcla de reacción, el calentamiento de la mezcla hasta la disolución completa de la suspensión obtenida de este modo, el control del pH de la mezcla de reacción y la precipitación de gabapentina a través del enfriamiento gradual de la misma. El sólido precipitado de este modo se filtra y se lava preferentemente con un disolvente alcohólico, se seca y se recristaliza a partir de disolventes alcohólicos de acuerdo con técnicas habituales.

Para ilustrar mejor la presente invención, se proporcionan ahora los siguientes ejemplos.

35 **Ejemplo 1**

El reordenamiento de Hofmann de monoamida de ácido 1,1-ciclohexanodiacético se llevó a cabo como se describe en la solicitud de patente internacional WO 02/34709, ejemplo 1, página 3, a nombre del mismo Solicitante.

40 En un reactor 11 en atmósfera de nitrógeno, se cargaron 80,0 gramos de ácido fórmico (1,738 moles, 2,31 ec.) y se añadieron 1000 gramos de la solución obtenida del reordenamiento de Hofmann, que contenía gabapentina 12,85 % (0,750 moles) en gotas en 20 minutos a aproximadamente temperatura ambiente.

El pH de la mezcla (pH=6,3) se comprobó y, si fue necesario, se corrigió el pH a 6,2-6,3 añadiendo ácido fórmico.

La solución se calentó a 70 °C durante el tiempo requerido para llevar toda a solución (aproximadamente 20-30 minutos).

45 La temperatura de la solución se llevó de nuevo a aproximadamente 50 °C y se mantuvo a este nivel durante aproximadamente 2 horas. El pH de la mezcla (pH = 6,3) se comprobó de nuevo y, si fue necesario, se corrigió el pH a 6,2-6,3, añadiendo ácido fórmico, manteniendo la mezcla de reacción durante 30 minutos adicionales a 50 °C.

La temperatura de la mezcla se llevó de 50 °C a 20 °C durante un tiempo de aproximadamente 2 horas y posteriormente la temperatura se enfrió hasta aproximadamente 0 °C en aproximadamente 1 hora.

La temperatura se mantuvo a 0 °C durante aproximadamente 2 horas adicionales.

50 El precipitado se filtró, se exprimió en el filtro y se lavó con 65 gramos de isopropanol enfriado a 0 °C.

El sólido se secó en un horno de vacío a 45 °C para proporcionar 100,0 gramos de gabapentina en bruto (rendimiento = 77 %, titulación de gabapentina = 99,5 %)

Purificación:

En un reactor 11 en atmósfera de nitrógeno, se cargaron 45,0 gramos de gabapentina en bruto, 21,5 gramos de agua desmineralizada y 26,6 gramos de metanol.

5 La suspensión se calentó a 50 °C durante 30 minutos, después se añadieron 111,8 gramos de isopropanol en gotas a ella en 30 minutos.

La suspensión se mantuvo a 50 °C durante 30 minutos adicionales, después se enfrió a 25 °C en aproximadamente 2 horas y de 25 a 0 °C en aproximadamente 1 hora.

La temperatura se mantuvo a 0 °C durante una hora adicional y posteriormente el sólido se filtró y se lavó en el filtro con 37,0 gramos de isopropanol enfriado a 0 °C.

10 El producto se secó para proporcionar 40 gramos de gabapentina cristalizada (rendimiento = 89 %, titulación de gabapentina = 100,0 %).

Rendimiento global del procedimiento = 67 %

Ejemplo 2

15 En un matraz 11 en atmósfera de nitrógeno, se cargaron 147,2 g de solución de hidróxido sódico 30 % (igual a 1,106 moles; 1,10 ec.) y 147,2 gramos de agua desmineralizada. La solución se enfrió hasta 0 °C y se cargaron 200,0 gramos de monamida de ácido 1,1-ciclohexanodiacético (igual a 1,005 moles; 1,00 ec.) en partes.

20 Después de cargar aproximadamente dos tercios de la monoamida, las adiciones se continuaron dejando que la temperatura se elevara para facilitar la disolución, sin exceder nunca 20 °C. De forma separada, en un reactor 21 en atmósfera de nitrógeno se añadieron 628,0 gramos de solución de hipoclorito sódico 12,5 % (igual a 1,055 moles; 1,05 ec.) que contenía hidróxido sódico 1,03 % (igual a 0,162 moles; 0,16 ec.) y 125,8 gramos de solución de hidróxido sódico (igual a 0,944 moles; 0,94 ec.).

La solución se enfrió a -10 °C y se añadieron 494,0 gramos de solución de monoamida de ácido 1,1-ciclohexanodiacético en sosa, manteniendo la temperatura a -10 °C.

25 Al final, la mezcla de reacción se mantuvo a -10 °C durante dos horas adicionales, después la temperatura se llevó de 10 °C a 20 °C en 4 horas, teniendo cuidado de controlar cualquier situación exotérmica.

La mezcla de reacción se mantuvo a 20 °C durante 2 horas adicionales, después la presencia de polvo oxidante se comprobó con un papel de amido yoduro y se eliminó cualquier exceso de polvo oxidante añadiendo 0,3 gramos de metabisulfito sódico. Se añadieron 3 gramos de carbón activo a la solución, que se mantuvo en agitación durante 15 minutos, después se filtró en vacío en un lecho de celita con una altura de aproximadamente 1 cm.

30 La solución resultante obtenida de este modo (pH aproximadamente 12,5) se comprobó por titulación de HPLC (útil para predeterminar la cantidad de ácido a usar) y estaba lista para la etapa de acidificación, aislamiento y cristalización llevada a cabo operando de acuerdo con lo que se describe en el Ejemplo 1.

Ejemplo 3

35 Operando de acuerdo con lo descrito en el Ejemplo 1, la precipitación de gabapentina se llevó a cabo reemplazando ácido fórmico con una cantidad equivalente de otros ácidos o mezclas de los mismos.

Los resultados obtenidos de este modo se muestran en la siguiente Tabla:

Tabla

Ácido	Rendimiento (%)
clorhídrico	63
cítrico	62
L-tartárico	67
maleico	58
acético	57
oxálico	68

(cont)

Ácido	Rendimiento (%)
metanosulfónico	57
fórmico + clorhídrico (10 % molar)	76

Los datos expuestos en la tabla se refieren a gabapentina en bruto, es decir aislada de la precipitación y no cristalizada.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de preparación de gabapentina que comprende:
 - a. el reordenamiento de Hofmann de monoamida de ácido 1,1-ciclohexanodiacético;
 - b. la precipitación de gabapentina por acidificación de la mezcla de reacción obtenida por dicho reordenamiento a un pH comprendido entre 4 y 6,3 con ácido orgánico o inorgánico.
- 5 2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 en el que la mezcla de reacción se acidifica a un pH comprendido entre 5,5 y 6,3.
3. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 en el que la mezcla de reacción se acidifica a un valor de pH de aproximadamente 6,2-6,3.
- 10 4. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 en el que la acidificación de la mezcla de reacción se lleva a cabo con un ácido orgánico.
5. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 en el que la acidificación de la mezcla de reacción se lleva a cabo con un ácido seleccionado entre ácido acético, cítrico, clorhídrico, fórmico, maleico, metanosulfónico, oxálico y tartárico o mezclas de los mismos.
- 15 6. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5 en el que la acidificación de la mezcla de reacción se lleva a cabo con una mezcla de ácido clorhídrico y fórmico.
7. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5 en el que la acidificación de la mezcla de reacción se lleva a cabo con ácido fórmico.
8. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7 en el que el ácido fórmico se usa en solución acuosa.
- 20 9. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8 en el que el ácido fórmico se usa en solución acuosa a una concentración comprendida entre 85 % y 96 %.