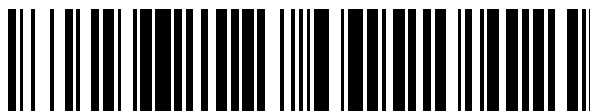


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 375 920**

51 Int. Cl.:
C07D 217/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **09714576 .7**
96 Fecha de presentación: **25.02.2009**
97 Número de publicación de la solicitud: **2268617**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.01.2011**

54 Título: **PROCEDIMIENTO PARA RESOLVER DERIVADOS DE ISOQUINOLEÍNA.**

30 Prioridad:
28.02.2008 IT MI20080319

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
07.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
07.03.2012

73 Titular/es:
Recordati Industria Chimica E Farmaceutica SPA
Via M. Civitali 1
20148 Milano, IT

72 Inventor/es:
SEGNALINI, Franca;
TUOZZI, Angela y
GENTILE, Angelo

74 Agente: **de Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 375 920 T3

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

DESCRIPCIÓN

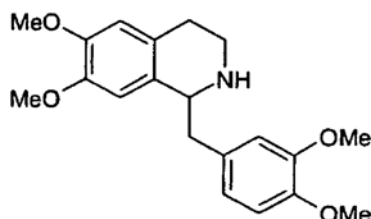
Procedimiento para resolver derivados de isoquinoleína.

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para resolver tetrahidropapaverina racémica (I), más en particular a un procedimiento para resolver tetrahidropapaverina racémica (I) con ácidos arilpropiónicos ópticamente activos.

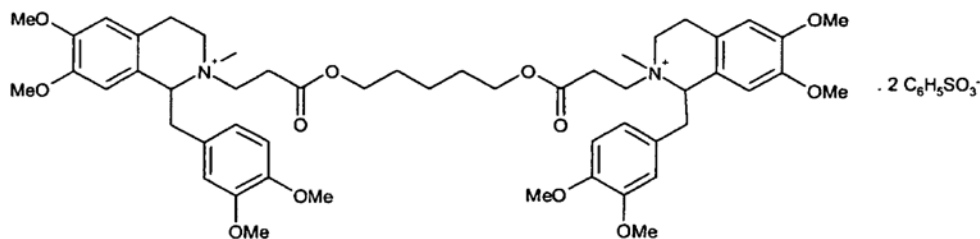
Estado de la técnica

10 El compuesto (\pm) -1-[(3,4-dimetoxifenil)metil]-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoxiisoquinoleína, conocido comúnmente como tetrahidropapaverina o (R,S)-THP, de fórmula

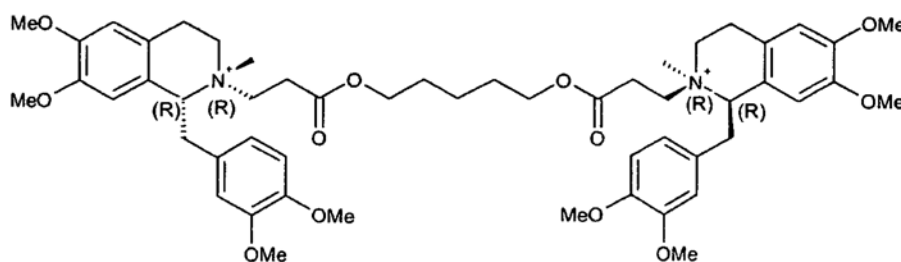


(I)

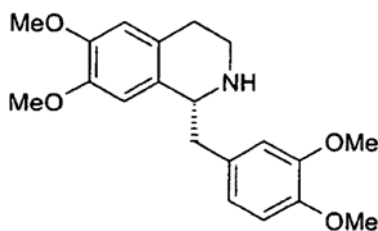
15 es un intermedio útil para la síntesis de compuestos farmacéuticos, que incluyen, por ejemplo, el besilato de atracurio de fórmula



20 un conocido relajante muscular, utilizado en anestesia general y en la miastenia grave. El atracurio se comercializa como una mezcla y, preferiblemente, en forma del isómero individual más potente 1R,1'R,2R,2'R, conocido como cis-atracurio, de fórmula



25 El cis-atracurio se puede preparar por aislamiento desde mezclas de isómeros 1R,1'R cis y trans de atracurio, obtenidas a su vez por reacción de (R)-tetrahidropapaverina o (R)-THP, de fórmula



(Ia)

30 con 1,5-pentametilendiácilato, tal como se describe, por ejemplo, en el documento US5453510 (Burroughs Wellcome).

En la bibliografía son conocidos diversos procedimientos para preparar (R)-THP (Ia), y entre ellos, en particular, algunos métodos basados en la resolución de (R,S)-THP (I) por reacción con ácidos ópticamente activos, posterior separación de los compuestos diastereoisómeros resultantes y obtención final de (R)- ó (S)-THP (Ia ó Ib).

5 Por ejemplo, el documento CN101037411 (Nanjing University) describe un método bastante complicado para la resolución de (R,S)-THP (I) que consiste en precipitar el isómero (S)-THP (Ib) como compuesto con L-aminoácidos y tratar las aguas madres enriquecidas en (R)-THP (Ia) para una posterior resolución con diferentes agentes de resolución, tales como ácidos alfa-fenoxipropiónicos o D-aminoácidos. El documento CN1634892 (Xuzhou Nhwa Pharm.) describe la preparación de (R)-THP (Ia) por resolución de la mezcla racémica con N-acil-D-aminoácidos (no naturales), es decir, con agentes caros y no fácilmente disponibles.

10 El artículo publicado en J. Chem. Soc. Trans. (1898), 73, 902-905 divulga la resolución de THP (I) con ácido (+)-alfa-bromocanfósulfónico, un agente con escasa aplicabilidad industrial, ya que es poco estable, irritante y muy caro, y además divulga un intento fallido de resolución con ácido tartárico.

15 El documento US5453510 (Burroughs Wellcome) describe la resolución de (R,S)-THP (I) por salificación con N-acetil-L-leucina: en este caso el isómero (R)-THP (Ia) deseado permanece en solución, por lo que se requieren posteriores pasos engorrosos para recuperarlo.

20 El documento US6015903 (BASF) describe el uso de ácido (+) ó (-)-2-(2,4-diclorofenoxi)-propiónico como agente de resolución para la (R,S)-THP (I), con obtención de (+)-THP, que corresponde a (R)-THP (Ia), con un exceso enantiomérico (e.e.) de aproximadamente 90 a 99%. Sin embargo, el método no parece especialmente atractivo para preparar intermedios para uso farmacéutico, ya que el agente de resolución es un herbicida, potencialmente tóxico en el proceso y también en el producto terminado, incluso aunque esté presente sólo en trazas.

25 El documento EP181055 (Wellcome) describe la resolución de 5'-metoxilaudanosina con ácido (+)-dibenzoiltartárico, mientras que el documento EP866394 (Knorr-Bremse) divulga una separación similar de diastereoisómeros de tetrahidrodibenzoisoquinoleínas con ácido D-toluitartárico: ambos métodos utilizan un sustrato distinto de la (R,S)-THP (I) y agentes de resolución con una configuración no natural, difíciles de preparar y caros.

30 El documento WO2007/091753 (Chong Kun Dang Pharm.) divulga la resolución de (R,S)-THP (I) con (S)- ó (R)-fenilglicina, con buen exceso enantiomérico, pero obtenida por enfriamiento a bajas temperaturas (-20/-30°C) en el paso de cristalización.

35 El documento WO2006/013581 (Matrix Laboratories) divulga la resolución de ácidos orgánicos racémicos con sertralina o su isómero quiral.

Los métodos descritos en la bibliografía utilizan generalmente cantidades equimolares de agentes de resolución. Los autores de la presente invención han encontrado, sorprendentemente, un procedimiento para resolver (R,S)-THP (I) particularmente simple y ventajoso desde el punto de vista industrial, que permite obtener (R)-THP (Ia) a temperatura ambiente, con elevado e.e. y muy buenos rendimientos, utilizando agentes de resolución baratos y fácilmente disponibles, particularmente adecuados para el uso en el sector farmacéutico, en cantidad inferior a la descrita en la bibliografía.

45 **Descripción general de la invención**

Por tanto, es objeto de la presente invención un procedimiento para resolver (R,S)-THP (I) con un ácido arilpropiónico ópticamente activo, opcionalmente en mezcla con otro ácido ópticamente activo o con un ácido inorgánico, en un sistema disolvente adecuado.

50 **Descripción detallada de la invención**

El procedimiento objeto de la presente invención permite la resolución de (R,S)-THP (I) utilizando un ácido arilpropiónico ópticamente activo en calidad de agente de resolución en un sistema disolvente adecuado.

55 El ácido arilpropiónico ópticamente activo se puede utilizar solo o en mezcla con otro ácido ópticamente activo o con un ácido inorgánico.

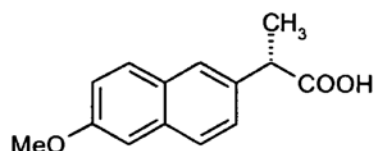
El procedimiento de resolución objeto de la presente invención comprende los pasos siguientes:

- 60
- a) poner en contacto (R,S)-THP (I) con el ácido arilpropiónico ópticamente activo, opcionalmente en mezcla con otro ácido ópticamente activo o con un ácido inorgánico, en un sistema disolvente adecuado,
 - b) separar el compuesto diastereoisómero de (R)-THP precipitado de la mezcla,
 - c) recuperar (R)-THP (Ia) del diastereoisómero separado, y/u opcionalmente
 - d) recuperar (S)-THP (Ib) de las aguas madres.
- 65

En el presente contexto, el término "ácido arilpropiónico" significa un derivado del ácido propiónico que porta en posición α ó β un grupo fenilo o naftilo opcionalmente sustituido.

5 Son ejemplos específicos de ácidos arilpropiónicos ópticamente activos adecuados como agentes de resolución en el procedimiento objeto de la presente invención los ácidos arilpropiónicos farmacéuticamente aceptables tales como (S)-naproxeno, (S)-ibuprofeno, (S)-flurbiprofeno, y ácido (S)-trópico.

10 El ácido arilpropiónico ópticamente activo preferido es (S)-naproxeno o ácido (+)-(S)-2-(6-metoxinaftalen-2-il)propiónico, un conocido fármaco antiinflamatorio (número 6504 de Merck Index, edición 1996) de fórmula



(II)

denominado en lo sucesivo (S)-naproxeno (II) en la presente memoria.

15 Son ejemplos específicos de ácidos ópticamente activos que pueden ser utilizados opcionalmente junto con el ácido arilpropiónico ópticamente activo en el procedimiento de resolución de la invención el ácido (R)-mandélico, ácido (S)-O-acetilmandélico, ácido L-fenil-láctico, ácido (R)- y (S)-metoxifenilacético, ácido (S)-fenilpropiónico, ácido (R)- y (S)-trópico; siendo preferido el ácido (R)-mandélico.

20 Cuando el ácido de resolución se utiliza en mezcla con un ácido inorgánico, son ácidos inorgánicos preferidos los haluros de hidrógeno acuosos, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, siendo particularmente preferido el ácido clorhídrico.

25 En el paso a) del presente procedimiento se ponen en contacto (R,S)-THP y el agente de resolución, en solución en un sistema disolvente adecuado y en concentraciones adecuadas.

Se puede utilizar directamente (R,S)-THP (I) como base libre o bien puede ser previamente liberada desde una de sus sales, por ejemplo hidrocloreto de THP (I), según procedimientos conocidos.

30 De manera similar, el ácido arilpropiónico ópticamente activo, así como el ácido ópticamente activo opcional, pueden ser utilizados directamente como ácidos libres o bien se pueden liberar previamente de sus sales, muy comúnmente de sus sales sódicas respectivas, según procedimientos conocidos.

35 La (R,S)-THP (I) de partida puede ser una mezcla racémica, en la cual la relación enantiomérica (R):(S) se sitúa en torno a 1:1, o bien una mezcla en la cual los dos enantiómeros no estén presentes en cantidades equimolares, preferiblemente una mezcla enriquecida en el isómero (R) en el caso de la preparación de (R)-THP (Ia), siendo deseado un elevado exceso enantiomérico.

40 El sistema disolvente se selecciona generalmente entre cetonas, alcoholes inferiores, hidrocarburos aromáticos y mezclas de los mismos, opcionalmente en presencia de agua.

Son ejemplos específicos de disolventes utilizados en el procedimiento de resolución objeto de la presente invención la acetona, metiletilcetona (MEK), metilisobutilcetona (MIBK), metanol, etanol, isopropanol (IPA) y tolueno. Los disolventes preferidos son la acetona y el etanol.

45 Cuando está presente agua en el sistema disolvente, la cantidad es generalmente inferior a 20% (v/v). El disolvente se utiliza generalmente en una relación volumen/peso con respecto a la (R,S)-THP (I) de partida de 2:1 a 15:1, con preferencia aproximadamente 15:1.

50 En el presente procedimiento el ácido arilpropiónico ópticamente activo se utiliza generalmente en una proporción de equivalentes de 0,3:1 a 1:1 con respecto a la (R,S)-THP (I), preferiblemente de 0,35:1 a 0,8:1, más preferiblemente de 0,40:1 a 0,65:1.

55 Cuando se utiliza un ácido ópticamente activo adicional o un ácido inorgánico además del ácido arilpropiónico ópticamente activo, la proporción total de equivalentes es generalmente 1:1, y la proporción de los equivalentes del ácido arilpropiónico ópticamente activo y el ácido adicional es generalmente de 8:2 a 1:1, preferiblemente 7:3.

60 La temperatura no es un parámetro crítico en el procedimiento de resolución objeto de la presente invención, que puede llevarse a cabo a temperaturas que abarcan en general de 0°C a 80°C. Sin embargo, es importante subrayar que la temperatura preferida del procedimiento es de 20°C a 30°C, aún más preferiblemente en torno a 25°C.

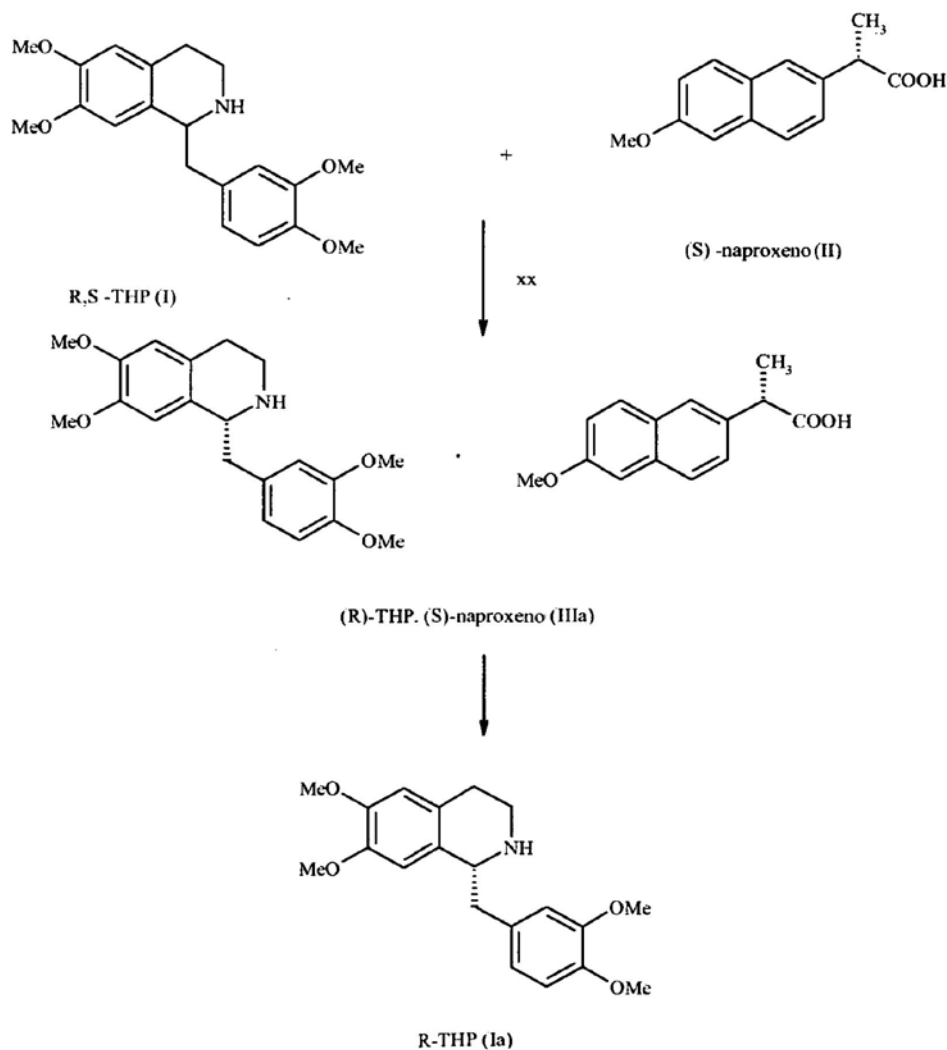
Según una realización preferida de la presente invención, se resuelve (R,S)-THP (I) utilizando (S)-naproxeno (II) como agente de resolución, opcionalmente en mezcla con ácido clorhídrico.

Por tanto, otro objeto de la presente invención es un procedimiento de resolución que comprende los pasos siguientes:

- a) poner en contacto (R,S)-THP (I) con (S)-naproxeno (II), opcionalmente en mezcla con otro ácido ópticamente activo o con un ácido inorgánico, en un sistema disolvente adecuado,
- b) separar el compuesto diastereoisómero (R)-THP·(S)-naproxeno (IIIa) precipitado de la mezcla,
- c) recuperar (R)-THP (Ia) del diastereoisómero (IIIa) separado, y/u opcionalmente
- d) recuperar (S)-THP (Ib) de las aguas madres.

El procedimiento para resolver (R,S)-THP con (S)-naproxeno se ilustra en el siguiente esquema:

Esquema I



Después de poner en contacto (R,S)-THP (I) y (S)-naproxeno (II) en disolución en el sistema disolvente adecuado, se forma una mezcla (III) de los compuestos diastereoisómeros (R)-THP·(S)-naproxeno (IIIa) y (S)-THP·(S)-naproxeno (IIIb), generalmente seguida de la precipitación del compuesto (R)-THP·(S)-naproxeno (IIIa) y, en consecuencia, por el enriquecimiento de las aguas madres en el compuesto (S)-THP·(S)-naproxeno (IIIb) y en enantiómero (S)-THP (Ib).

Los compuestos (R)-THP·(S)-naproxeno (IIIa) y (S)-THP·(S)-naproxeno (IIIb) son un objeto adicional de la presente invención.

Cuando se desea (R)-THP (Ia), el presente procedimiento resulta particularmente ventajoso en comparación con algunos métodos de resolución descritos en la bibliografía, ya que se caracteriza por la precipitación directa del compuesto (R)-THP·(S)-naproxeno (IIIa) que comprende el isómero deseado, con una notable simplificación de los pasos de recuperación posteriores e incremento del rendimiento.

Después se separa de la mezcla, preferiblemente por filtración, el compuesto diastereoisómero precipitado (R)-THP·(S)-naproxeno (IIIa), y se utiliza, después de un secado opcional, para la recuperación de (R)-THP (Ia) o para una purificación adicional a través de una o más cristalizaciones del compuesto como tal, preferiblemente en acetona o en etanol.

El posterior paso c') del presente procedimiento consiste en recuperar (R)-THP (Ia) del compuesto (R)-THP·(S)-naproxeno (IIIa) separado y opcionalmente cristalizado, según procedimientos conocidos por los expertos en la materia, por lo general tratando el compuesto (IIIa) con bases, en un sistema bifásico de agua/disolvente orgánico inmiscible adecuado, y después aislar (R)-THP (Ia) de la fase orgánica, generalmente por evaporación.

El procedimiento objeto de la presente invención, aunque particularmente ventajoso para la obtención de (R)-THP (Ia) con elevado exceso enantiomérico y rendimiento en peso, también se puede utilizar para aislar (S)-THP (Ib) de las aguas madres. Por ejemplo, después de evaporar las aguas madres, se recoge el residuo con tolueno y se le añade una disolución acuosa de hidróxido sódico (1-2 equivalentes con respecto a THP). Después de separar las fases, se lava con agua la fase orgánica, a fin de eliminar la basicidad residual, y se concentra hasta residuo, proporcionando un residuo enriquecido en (S)-THP (Ib).

Según una realización preferida adicional, la (R)-THP (Ia) u, opcionalmente, (S)-THP (Ib), preparadas según el procedimiento objeto de la presente invención, son posteriormente salificadas, preferiblemente en forma de hidrocloreto, según procedimientos conocidos por los expertos en la técnica, para proporcionar compuestos cristalinos con facilidad de manipulación y conservabilidad mejoradas.

En una realización particularmente preferida, se disuelve (R,S)-THP (I) a temperatura ambiente en 10 volúmenes de acetona, se añaden 0,4 equivalentes de (S)-naproxeno (II) a la disolución que se mantiene en agitación durante 10-16 horas a temperatura ambiente, se filtra, se lava con acetona y se seca en estufa a 40°C.

El compuesto se suspende en tolueno/agua (3-4 volúmenes, mezcla 1:1), se añaden 1,1 equivalentes de NaOH y se mantiene en agitación. Se separan las fases, se extrae la fase acuosa con 1 volumen de tolueno, se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y se concentran bajo vacío, obteniendo (R)-THP (Ia) con elevado exceso enantiomérico.

En una realización adicionalmente preferida, se disuelve (R,S)-THP (I) a temperatura ambiente en 15 volúmenes de etanol, se añaden 0,7 equivalentes de (S)-naproxeno (II) y 0,3 equivalentes de HCl a la disolución que se mantiene en agitación durante 16 horas a 25-35°C, se filtra, se lava con un volumen de etanol y se seca en estufa a 40°C.

La (R)-THP obtenida según el presente procedimiento es un intermedio útil para preparar cis-atracurio. Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para preparar cis-atracurio que comprende la preparación de (R)-THP mediante resolución con un ácido arilpropiónico ópticamente activo, opcionalmente en mezcla con otro ácido ópticamente activo o con un ácido inorgánico.

El procedimiento objeto de la presente invención se ilustra ahora mediante algunos ejemplos, expuestos en el presente documento sin propósito limitante alguno.

Ejemplos

Análisis: determinación de (R)- y (S)-THP: columna HPLC chiracel OD 4,6 x 250 mm; eluyente: hexano/isopropanol 85/15; caudal: 1,5 ml/minuto, detector UV λ :231 μ m, T: 25°C.

Ejemplo 1: Preparación de (R,S)-THP (I) base libre a partir de hidrocloreto de (R,S)-THP

Se puso en contacto (R,S)-THP HCl racémico (53 g, preparable, por ejemplo, como se describe en Arch. Pharm. 1934, 272, 236-41) con tolueno (2-4 volúmenes), agua (3-5 volúmenes), NaOH acuoso al 30% (2 equivalentes) y se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se separaron las fases y se extrajo con tolueno (1-1,5 volúmenes) la fase acuosa. Las fases orgánicas reunidas se lavaron dos veces con agua y se concentraron bajo vacío a 70°C hasta residuo. Se obtuvo (R,S)-THP (I) en forma de un aceite (50 g).

Ejemplo 2: formación del compuesto de (R,S)-THP (I) con (S)-naproxeno (II)

Se disolvió (R,S)-THP base (50 g), preparado como se describe en el ejemplo I, en acetona (10 volúmenes) a temperatura ambiente. Se añadió (S)-naproxeno (II) (13,4 g; 0,4 eq.), disponible comercialmente o preparable, por ejemplo, según el documento US4009197, y se observó la precipitación de un sólido cristalino. Se mantuvo la

suspensión en agitación durante 10-16 horas a temperatura ambiente, se filtró, se lavó con acetona (1 volumen) y se secó en estufa a 40°C. Se obtuvo compuesto (R)-THP·(S)-naproxeno (IIIa) (30 g; e.e.: 96,2%).

Ejemplo 3: purificación de compuesto (R)-THP·(S)-naproxeno (IIIa)

5 Se disolvió en acetona (6 volúmenes), a reflujo, compuesto (R)-THP·(S)-naproxeno (IIIa) (30 g), preparado como se describe en el ejemplo 2. Después de 1 hora en agitación y bajo reflujo, se enfrió la mezcla hasta la temperatura ambiente. Se filtró en un embudo Buchner el precipitado, se lavó con acetona (1 volumen) y se secó en estufa a 40°C. Se obtuvo compuesto (R)-THP·(S)-naproxeno (IIIa) (24 g; e.e.: 98,8%).

10 ¹H-NMR (200 MHz, DMSO) ppm: 7,8-6,8 (m, 11H), 3,8-3,4 (2s, 15H), 3,2-3,0 (m, 4H), 2,8-2,6 (m, 2H); 2,6-2,5 (m, 2H), 1,4 (d, 3H).

Ejemplo 4: recuperación de (R)-THP (Ia) a partir de compuesto (R)-THP·(S)-naproxeno (IIIa)

15 Se puso en contacto compuesto (R)-THP·(S)-naproxeno (IIIa) (14 g), preparado como se describe en el ejemplo 3, con tolueno (3-4 volúmenes), agua (3-4 volúmenes) y NaOH acuoso al 30% (1,1 eq.) a temperatura ambiente, y se mantuvo en agitación durante 15 minutos. Se separaron las fases y se extrajo con tolueno (1 volumen) la fase acuosa. Se lavaron dos veces las fases orgánicas reunidas y se concentraron bajo vacío hasta residuo. Se obtuvo (R)-THP (Ia) (8,6 g; e.e.: 99,8%) en forma de un aceite.

Ejemplo 5: preparación de hidrocloreto de (R)-THP

20 Se añadió EtOH absoluto (6 volúmenes) a un residuo de (R)-THP (Ia) (8,6 g), preparado como se describe en el ejemplo 4. Se añadió HCl acuoso al 37% (2,48 g, 1,05 eq.) a temperatura ambiente a la solución resultante. Terminada la adición, se mantuvo en agitación la solución, y después de 10 minutos comenzó la precipitación del compuesto. Tras 1 hora a temperatura ambiente, se filtró en un embudo Buchner el precipitado, se lavó con EtOH (1 volumen) y se secó en estufa bajo vacío a 70°C.

25 Se obtuvo (R)-THP HCl (7 g; e.e.: 99,8%).

Ejemplos 6-9: preparación de (R)-THP (Ia) por resolución de (R,S)-THP (I) con (S)-naproxeno (II)

30 Siguiendo sustancialmente los mismos procedimientos descritos en los ejemplos 1-4, se llevaron a cabo los siguientes experimentos para preparar (R)-THP (Ia) por resolución de (R,S)-THP (I) con (S)-naproxeno (II), obteniendo los resultados expuestos en la tabla 1.

Ejemplo 10: recristalización de compuesto (R)-THP·(S)-naproxeno (IIIa)

35 Una muestra de compuesto (R)-THP·(S)-naproxeno (IIIa), preparado como se describe en el ejemplo 6 y con un e.e. = 40%, fue recristalizada conforme a las condiciones y con los resultados expuestos en la tabla 1.

Tabla 1

Ej.	THP (I) racémica de partida (g)	Naproxeno (eq.)	Disolvente/ vol. frente a peso de THP racémica (I)	compuesto III (g)	e.e. (%)	Rendimiento % en moles frente a (R)-THP
6	5	0,65	acetona/8	4,5	40	69
7	5	0,45	acetona/10	3,4	70	69
8	50	0,40	acetona/10	30	96	70
9	20 60% e.e	0,45	acetona/10	15	98,8	56
10	4 40% e.e	--	acetona/6,0	3,2	66	66,4

40

Ejemplos 11-21: preparación de (R)-THP (Ia) por resolución de (R,S)-THP (I) con (S)-naproxeno (II)

45 Siguiendo sustancialmente los mismos procedimientos descritos en los ejemplos 1-4, se llevaron a cabo los siguientes experimentos para preparar (R)-THP (Ia) por resolución de (R,S)-THP (I) con (S)-naproxeno (II), obteniendo los resultados expuestos en la tabla 2.

Tabla 2

Ej.	THP (I) racémica de partida (g)	Naproxeno (eq.)	Disolvente/ vol. frente a peso de THP racémica (l)	T (°C)	compuesto III (g)	e.e. (%)	Rendimiento % en moles frente a (R)-THP
11	5	0,65	tolueno/2,4	25	6,1	12	56
12	5	0,65	acetona/8	25	4,5	38	69
13	5	0,45	acetona/10	25	3,4	70	69
14	50	0,40	acetona/10	25	30	96	70
15	10	0,45	IPA/10	25	6,5	83,2	71
16	17	0,45	EtOH/10	25	10,5	89,1	70
17	10	0,45	MeOH/10	25	2	99,6	24
18	10	0,45	MeOH/5	25	4	99,8	48
19	10	0,65	MeOH/10	25	4,6	99,8	55
20	50	0,40	MEK/10	25	30,6	97,9	71
21	50	0,40	MEK/10	70	30,3	89,1	68

Ejemplos 22-36: preparación de (R)-THP (Ia) por resolución de (R,S)-THP (I) con (S)-naproxeno (II) y ácido (R)-mandélico

5

Siguiendo sustancialmente los mismos procedimientos descritos en los ejemplos 1-4, se llevaron a cabo los siguientes experimentos para preparar (R)-THP (Ia) por resolución de (R,S)-THP (I) con (S)-naproxeno (II) en mezcla con ácido (R)-mandélico, obteniendo los resultados expuestos en la tabla 3.

10

Tabla 3

Ej.	THP (I) racémica de partida (g)	ácido mandélico/ naproxeno (eq.)	Disolvente	vol. frente a peso de THP racémica (l)	T (°C)	e.e. (%)	Rendimiento % en moles frente a (R)-THP
22	10	0,5/0,5	acetona	12,4	25	97,8	34,6
23	10	0,35/0,65	acetona	12,7	25	97,6	77,0
24	50	0,30/0,70	acetona	15	25	90,14	81
25	10	0,35/0,65	MEK	12,7	25	88,8	72,7
26	10	0,35/0,65	EtOH	12,7	25	97,6	82,1
27	10	0,30/0,70	EtOH	12,8	25	96,6	87
28	60	0,30/0,70	EtOH	10	25	91,6	87
29	12,6	0,30/0,70	EtOH	10	70	91,19	85
30	60	0,30/0,70	EtOH	15	25	98,46	86
31	50	0,30/0,70	EtOH	15	25	94,54	85
32	60	0,30/0,70	EtOH	10	25-0	86,22	85
33	60	0,30/0,70	MeOH	10	25	99,94	60
34	50	0,30/0,70	EtOH/H ₂ O 95/5	5	25	99,30	75
35	50	0,30/0,70	EtOH/H ₂ O 90/10	10	25	99,70	75
36	50	0,30/0,70	EtOH	15	78	95,40	82

ES 2 375 920 T3

Ejemplos 37-53: preparación de (R)-THP (Ia) por resolución de (R,S)-THP (I) con (S)-naproxeno (II) y ácido clorhídrico

5 Siguiendo sustancialmente los mismos procedimientos descritos en los ejemplos 1-4, se llevaron a cabo los siguientes experimentos para preparar (R)-THP (Ia) por resolución de (R,S)-THP (I) con (S)-naproxeno (II) en mezcla con ácido clorhídrico, obteniendo los resultados expuestos en la tabla 4.

Tabla 4

Ej.	THP (I) racémica de partida (g)	HCl/ naproxeno (eq.)	Disolvente	vol. frente a peso de THP racémica (l)	T (°C)	e.e. (%)	Rendimiento % en moles frente a (R)-THP
37	5	0,30/0,70	acetona	15	25	53,10	76
38	50	0,30/0,70	EtOH	15	25	96,50	85
39	50	0,30/0,70	EtOH/H ₂ O 95/5	5	25	54,00	88
40	50	0,30/0,70	EtOH/H ₂ O 95/5	5	25	40,80	82
41	50	0,30/0,70	EtOH/H ₂ O 95/5	5	25-0	6,60	84
42	35	0,30/0,70	EtOH	15	25	97,16	89
43	609	0,30/0,70	EtOH	15	25	98,78	88
44	50	0,30/0,70	EtOH	15	35-25	99,10	85
45	50	0,30/0,70	EtOH	15	75-60	99,06	84
46	50	0,30/0,70	EtOH	15	10	76,40	82
47	50	0,20/0,80	EtOH	15	25	77,45	85
48	50	0,40/0,60	EtOH	15	25	63,50	78
49	50	0,30/0,70	EtOH+30% tolueno	15	25	98,40	81
50	67,5	0,30/0,70	IPA	15	25-37	13,00	90
51	67,5	0,30/0,70	IPA/H ₂ O 95/5	15	25-28	23,00	83
52	33,7	0,30/0,70	IPA/H ₂ O 80/20	15	18-26	36,60	52
53	33,7	0,30/0,70	IPA/H ₂ O/MeOH 80/20/5	15	25-35	99,62	49

10

Ejemplo 54: preparación de (R)-THP (Ia) por resolución de (R,S)-THP (I) con (S)-ibuprofeno y ácido clorhídrico

15 Siguiendo sustancialmente los mismos procedimientos descritos en los ejemplos 1-4, se obtuvo (R)-THP (Ia) (e.e. 94,90%, rendimiento 47%) por resolución de (R,S)-THP (I) con (S)-ibuprofeno en mezcla con ácido clorhídrico (proporción de equivalentes 0,7/0,3) en etanol (15 volúmenes).

REIVINDICACIONES

- 5 1.- Un procedimiento para resolver (R,S)-tetrahidropapaverina (THP) (I) con un ácido arilpropiónico ópticamente activo, opcionalmente en mezcla con otro ácido ópticamente activo o con un ácido inorgánico, en un sistema disolvente adecuado.
- 10 2.- Un procedimiento según la reivindicación 1 que comprende los pasos siguientes:
 a) poner en contacto (R,S)-THP (I) con el ácido arilpropiónico ópticamente activo, opcionalmente en mezcla con otro ácido ópticamente activo o con un ácido inorgánico, en un sistema disolvente adecuado,
 b) separar el compuesto diastereoisómero de (R)-THP precipitado de la mezcla,
 c) recuperar (R)-THP (Ia) del diastereoisómero separado, y/u opcionalmente
 d) recuperar (S)-THP (Ib) de las aguas madres.
- 15 3.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde el ácido arilpropiónico ópticamente activo está seleccionado entre (S)-naproxeno, (S)-ibuprofeno, (S)-flurbiprofeno, y ácido (S)-trópico.
- 20 4.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde el ácido arilpropiónico ópticamente activo es (S)-naproxeno.
- 5.- Un procedimiento según la reivindicación 4 que comprende los pasos siguientes:
 a') poner en contacto (R,S)-THP (I) con (S)-naproxeno (II) en disolución en un sistema disolvente adecuado,
 b') separar el compuesto diastereoisómero (R)-THP·(S)-naproxeno (IIIa) precipitado de la mezcla,
 c') recuperar (R)-THP (Ia) del diastereoisómero (IIIa) separado.
- 25 6.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde el ácido ópticamente activo adicional está seleccionado entre ácido (R)-mandélico, ácido (S)-O-acetilmandélico, ácido L-fenil-láctico, ácido (R)- y (S)-metoxifenilacético, ácido (S)-fenilpropiónico, ácido (R)- y (S)-trópico, preferiblemente ácido (R)-mandélico.
- 30 7.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 en donde el ácido inorgánico es un haluro de hidrógeno acuoso, preferiblemente ácido clorhídrico, o ácido sulfúrico o ácido fosfórico.
- 35 8.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde el sistema disolvente está seleccionado entre cetonas, alcoholes inferiores, hidrocarburos aromáticos y mezclas de los mismos, opcionalmente en presencia de agua.
- 9.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde el sistema disolvente está seleccionado entre acetona, metiletilcetona, metilisobutilcetona, metanol, etanol, isopropanol, tolueno y mezclas de los mismos.
- 40 10.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde el disolvente se utiliza en una relación volumen/peso con respecto a la (R,S)-THP (I) de partida de 2:1 a 15:1.
- 45 11.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde el ácido arilpropiónico ópticamente activo se utiliza en una proporción de equivalentes de 0,3:1 a 1:1 con respecto a (R,S)-THP (I), preferiblemente de 0,35:1 a 0,8:1, más preferiblemente de 0,40:1 a 0,65:1.
- 50 12.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde el diastereoisómero separado se purifica adicionalmente a través de una o más cristalizaciones del compuesto como tal antes de recuperar (R)-THP (Ia).
- 13.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprende además la salificación de (R)-THP (Ia) ó (S)-THP (Ib), preferiblemente en forma de hidrocloruro.
- 55 14.- Los compuestos (R)-THP·(S)-naproxeno y (S)-THP·(S)-naproxeno
- 15.- Un procedimiento para preparar cis-atracurio que comprende la preparación de (R)-THP mediante resolución con un ácido arilpropiónico ópticamente activo, opcionalmente en mezcla con otro ácido ópticamente activo o con un ácido inorgánico.