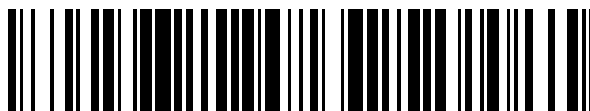


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 383 714**

51 Int. Cl.:
C07D 211/60 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08707040 .5**
96 Fecha de presentación: **15.01.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2234974**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **06.10.2010**

54 Título: **Proceso para preparar un compuesto (S)-1-alkuil-2',6'-pípecoloxilídico**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
25.06.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
25.06.2012

73 Titular/es:
**PHARMATHEN S.A.
6, DERVENAKION STR.
15351 PALLINI ATTIKIS, GR**

72 Inventor/es:
**KOFTIS, Theocharis;
SONI, Rohit, Ravikant;
GEORGOPOULOU, Ionna y
LITHADIOTI, Alexandra**

74 Agente/Representante:
Lehmann Novo, Isabel

ES 2 383 714 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

Proceso para preparar un compuesto (S)-1-alkuil-2',6'-pipecoloxilidídico

Campo técnico de la invención

5 La presente invención se refiere a un proceso mejorado para preparar compuestos (S)-1-alkuil-2',6'-pipecoloxilidídicos y, en particular, a un método para preparar compuestos con una pureza óptica elevada útiles como anestésicos locales, tales como la ropivacaína y la levobupivacaína o sus sales, y preparados farmacéuticos que contienen dichos compuestos.

Antecedentes de la invención

10 Las amidas del ácido N-alkuilpipecólico se conocen per se y se utilizan mucho como anestésicos locales, tales como la ropivacaína o la levobupivacaína, en la industria farmacéutica.

15 La ropivacaína se administra en la forma S y se describe en WO-A-85/00599. La levobupivacaína es el enantiómero S de la bupivacaína y se describe en GB 1180712. Estos compuestos ópticamente activos tienen una acción inesperadamente prolongada en comparación con los racematos y los isómeros R correspondientes, y poseen una cardiotoxicidad significativamente baja. Por lo tanto, se necesitan procesos para fabricar dichos compuestos en forma de un único enantiómero.

Además, los procesos de la técnica anterior para preparar ropivacaína o levobupivacaína no proporcionan los rendimientos deseados con una pureza elevada durante las reacciones químicas.

20 WO-A-85/00599 describe un proceso para preparar la ropivacaína. Sin embargo, el proceso de preparación descrito en dicha patente presenta el inconveniente de que proporciona un producto que contiene aproximadamente un 90% del isómero S y cantidades relativamente elevadas del enantiómero (R)-(+), el producto secundario no deseado.

US-A-4870086 describe un proceso para preparar el clorhidrato de ropivacaína monohidratado con una pureza óptica $\geq 99.5\%$. Además, indica que la purificación con acetona-agua incrementa la pureza quiral de un 90% a $\geq 99.5\%$, y que la proporción de agua y acetona es sumamente importante para conseguir la pureza quiral deseada.

25 También indica que otros disolventes, tales como isopropanol, metanol y etanol, junto con el agua no son adecuados para la cristalización del clorhidrato de (S)-ropivacaína con una pureza óptica $\geq 99.5\%$.

WO-A-96/12699 describe una resolución de 2',6'-pipecoloxilidida y/o bupivacaína en isopropanol y agua. El impacto de la proporción de agua sobre el % de exceso enantiomérico y el rendimiento se ha estudiado a fondo y se presenta en forma de tabla en dicha patente.

30 Todos los documentos mencionados de la técnica anterior indican que el incremento de la pureza quiral de (S)-2',6'-pipecoloxilidida o sus análogos 1-alkílicos de aproximadamente un 90% a $\geq 99.5\%$ se consigue por cristalización en un disolvente cetónico acuoso o alcohólico acuoso, siendo el papel del agua fundamental para incrementar la pureza quiral.

35 Sin embargo, se sigue necesitando un proceso para preparar estos compuestos que sea rentable y con el que se obtengan productos de alta pureza, es decir, con gastos mínimos de tratamiento y purificación de los productos de reacción, a temperaturas de reacción más altas y durante tiempos de reacción más cortos.

Compendio de la invención

40 Por lo tanto, es un objeto de la presente invención proporcionar un proceso mejorado para preparar un compuesto (S)-1-alkuil-2',6'-pipecoloxilidídico esencialmente puro, tal como la ropivacaína, la levobupivacaína o sus sales, que supere las deficiencias de la técnica anterior y produzca dicho compuesto con una pureza quiral mayor y un rendimiento mayor.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un método para preparar un compuesto (S)-1-alkuil-2',6'-pipecoloxilidídico, tal como la ropivacaína, la levobupivacaína o sus sales, que no requiera muchos pasos de purificación para reducir los costes de producción.

45 De acuerdo con los objetos anteriores de la presente invención, se proporciona un proceso para preparar un compuesto (S)-1-alkuil-2',6'-pipecoloxilidídico, tal como la ropivacaína, la levobupivacaína o sus sales, que comprende cristalizar la sal de adición de ácido alcanoico de (S)-1-alkuil-2',6'-pipecoloxilidida en un disolvente no alcohólico y no cetónico.

Las realizaciones preferidas de la presente invención se exponen en las reivindicaciones dependientes 2 a 7.

50 Otros objetos y ventajas de la presente invención serán evidentes para los expertos en la técnica en vista de la siguiente descripción detallada.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a un proceso mejorado para fabricar el compuesto (S)-1-alkuil-2',6'-pípecoloxilídico o sus sales.

5 De acuerdo con la presente invención, el proceso para preparar un compuesto (S)-1-alkuil-2',6'-pípecoloxilídico esencialmente puro, tal como la ropivacaína, la levobupivacaína o sus sales, comprende los siguientes pasos:

- Un compuesto de partida, (S)-2',6'-pípecoloxilídida, con una pureza quiral de aproximadamente un 90-92% se alkila con un haluro de alquilo en cetona isobutil metílica como disolvente y carbonato de potasio como base.
- 10 - La (S)-1-alkuil-2',6'-pípecoloxilídida resultante con una pureza quiral de aproximadamente un 90-92% se disuelve en un disolvente no cetónico y no alcohólico adecuado, tal como tolueno, benceno, xileno, etc., y se añade un ácido alcanico para que cristalice como la sal alcanato. La sal aislada tiene una pureza quiral $\geq 99.5\%$.
- 15 - La sal de adición de ácido de (S)-1-alkuil-2',6'-pípecoloxilídida preparada anteriormente se convierte en su base libre por tratamiento con álcali, seguido de extracción con tolueno y tras concentrar se obtiene la (S)-1-alkuil-2',6'-pípecoloxilídida requerida con una pureza quiral $\geq 99.5\%$ que se puede utilizar directamente en preparados farmacéuticos como un anestésico local.

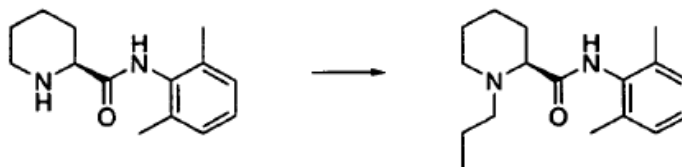
De acuerdo con la presente invención, se prepara un compuesto (S)-1-alkuil-2',6'-pípecoloxilídico, tal como la ropivacaína, la levobupivacaína o sus sales, a partir de (S)-2',6'-pípecoloxilídida que se utiliza como material de partida fundamental.

20 Los ácidos alcanicos más preferidos son el ácido acético, ácido propiónico, ácido butanoico y ácido trifluoroacético.

El proceso de la presente invención se demostrará con más detalle haciendo referencia a los siguientes ejemplos, que se proporcionan a modo meramente ilustrativo y no se deben interpretar como limitantes del alcance de la reacción de ninguna forma.

La pureza quiral en todos los ejemplos de la presente invención se determina aplicando las siguientes condiciones:

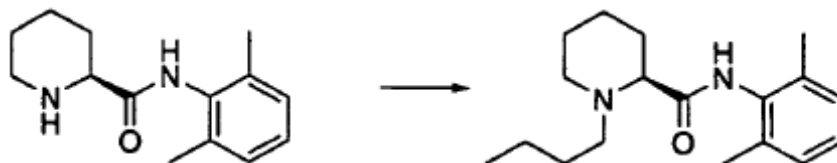
25 Columna Chiral AGP de 100 mm x 40 mm; $\lambda_{\text{máx}} = 220$ nm; la fase móvil se preparó diluyendo 35 mL de tampón de isopropanol a pH 7.2 hasta un volumen de 500 mL; preparación del tampón: 7.5 mL de NaH_2PO_4 1 M + 28.5 mL de Na_2HPO_4 0.5 M diluidos hasta 1 litro con agua ajustando el pH a 7.2; volumen de inyección = 20 μL ; la preparación de muestras y estándares se lleva a cabo en una concentración de 75 ppm.

Ejemplo 1: Preparación de (S)-1-propil-2',6'-pípecoloxilídida (ropivacaína)

30 En un matraz de fondo redondo equipado con un condensador y un agitador magnético se disolvieron 10.0 g de (S)-2',6'-pípecoloxilídida (con una pureza quiral de ~90-92%) en 40 mL de cetona isobutil metílica, y se añadieron 5.9 g de K_2CO_3 y 3.9 mL de agua. A continuación, se añadieron 11.4 mL de 1-bromopropano a la mezcla de reacción y dicha mezcla de reacción se calentó hasta 85-90 °C con agitación vigorosa durante 3-4 horas hasta el final de la reacción. Los disolventes se eliminaron en un evaporador rotatorio. La masa de reacción se desactivó con 120 mL de agua, se extrajo primero con 100 mL de tolueno y a continuación se realizaron dos extracciones más con 50 mL de tolueno. Los tres extractos orgánicos se combinaron, se secaron con MgSO_4 , se filtraron los sólidos, se añadieron 3.7 mL de ácido acético glacial y la masa de reacción se agitó durante 10-15 minutos. El disolvente se eliminó en un evaporador rotatorio, y la masa cruda se disolvió en 60 mL de tolueno a reflujo y se dejó enfriar hasta 20 °C.

35 Después de filtrar se obtuvieron 10.7 g de la sal acetato de (S)-1-propil-2',6'-pípecoloxilídida con una pureza cromatográfica de un 99.9% y una pureza quiral de un 99.67%. La base libre se generó disolviendo la sal acetato en 120 mL de agua y a continuación tratándola con 7 mL de solución de hidróxido de sodio al 50% y realizando tres extracciones (100 mL + 50 mL + 50 mL) con tolueno. Los tres extractos orgánicos se combinaron y se concentraron para obtener 8.2 g de (S)-1-propil-2',6'-pípecoloxilídida.

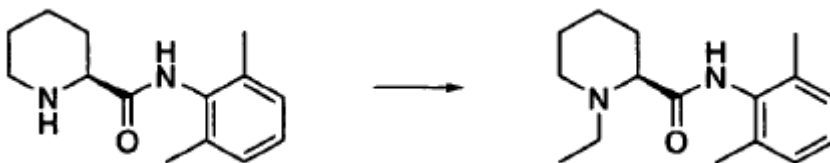
40

Ejemplo 2: Preparación de (S)-1-butil-2',6'-pipercoloxilidida (levobupivacaína)

En un matraz de fondo redondo equipado con un condensador y un agitador magnético se disolvieron 4.4 g de (S)-2',6'-pipercoloxilidida (con una pureza quiral de ~90-92%) en 22 mL de cetona isobutil metílica, y se añadieron 2.6 g de K_2CO_3 y 2.2 mL de agua. A continuación, se añadieron 3.2 mL de 1-yodobutano a la mezcla anterior y dicha mezcla de reacción se calentó hasta 85-90 °C durante 3.5 horas con agitación vigorosa hasta el final de la reacción. La masa de reacción se desactivó con 60 mL de agua, se extrajo primero con 50 mL de tolueno y a continuación se realizaron dos extracciones más con 25 mL de tolueno. Los tres extractos orgánicos se combinaron, se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron los sólidos y se añadieron 0.76 mL de ácido acético glacial. Los disolventes se eliminaron en un evaporador rotatorio, y la masa cruda se disolvió en 11 mL de tolueno a reflujo y se dejó enfriar hasta 20 °C. Después de filtrar se obtuvieron 2.8 g de la sal acetato de (S)-1-butil-2',6'-pipercoloxilidida. Estos se suspendieron en 30 mL de tolueno y 50 mL de agua, y se añadieron 4 mL de hidróxido de sodio acuoso (al 50% p/p) y la mezcla se agitó vigorosamente durante 10 minutos. La mezcla se transfirió a un embudo de separación. Se separó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo dos veces con 25 mL de tolueno. Los tres extractos orgánicos se combinaron, se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron los sólidos y el filtrado proporcionó, tras concentrar en un evaporador rotatorio seguido de enfriamiento, 2.1 g de (S)-1-butil-2',6'-pipercoloxilidida con una pureza quiral de un 99.64% para el isómero S.

Ejemplo 3: Preparación de (S)-1-metil-2',6'-pipercoloxilidida (S-mepavacaína)

En un matraz de fondo redondo equipado con un condensador y un agitador magnético se disolvieron 4.4 g de (S)-2',6'-pipercoloxilidida (con una pureza quiral de ~90-92%) en 22 mL de cetona isobutil metílica, y se añadieron 2.6 g de K_2CO_3 y 2.2 mL de agua. A continuación, se añadieron 1.74 mL de yoduro de metilo a la mezcla y la mezcla de reacción se calentó hasta 85-90 °C durante 4 horas con agitación vigorosa hasta el final de la reacción. La masa de reacción se desactivó con 60 mL de agua, se extrajo primero con 50 mL de tolueno y a continuación se realizaron dos extracciones más con 25 mL de tolueno. Los tres extractos orgánicos se combinaron, se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron los sólidos y se añadieron 0.76 mL de ácido acético glacial. Los disolventes se eliminaron en un evaporador rotatorio, y la masa cruda se disolvió en 11 mL de tolueno a reflujo y se dejó enfriar hasta 20 °C. Después de filtrar se obtuvieron 2.0 g de la sal acetato de (S)-1-metil-2',6'-pipercoloxilidida. Estos se suspendieron en 30 mL de tolueno y 50 mL de agua, y se añadieron 4 mL de solución acuosa de hidróxido de sodio (al 50% p/p) y la mezcla se agitó vigorosamente durante 10 minutos. La mezcla se transfirió a un embudo de separación. Se separó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo dos veces con 25 mL de tolueno. Los tres extractos orgánicos se combinaron, se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron los sólidos y el filtrado proporcionó, tras concentrar en un evaporador rotatorio seguido de enfriamiento, 1.5 g de (S)-1-metil-2',6'-pipercoloxilidida con una pureza quiral de un 99.7%.

Ejemplo 4: Preparación de (S)-1-etil-2',6'-pipercoloxilidida

En un matraz de fondo redondo equipado con un condensador y un agitador magnético se disolvieron 4.4 g de (S)-2',6'-pipercoloxilidida (con una pureza quiral de ~90-92%) en 22 mL de cetona isobutil metílica, y se añadieron 2.6 g de K_2CO_3 (1.0 equiv.) y 2.2 mL de agua. A continuación, se añadieron 4.2 mL de bromuro de etilo a la mezcla y dicha mezcla de reacción se calentó hasta 85-90 °C durante 3.5 horas con agitación vigorosa hasta el final de la reacción. La masa de reacción se desactivó con 60 mL de agua, se extrajo primero con 50 mL de tolueno y a continuación se realizaron dos extracciones más con 25 mL de tolueno. Los tres extractos orgánicos se combinaron,

5 se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron los sólidos y se añadieron 1.85 mL de ácido acético glacial. Los disolventes se eliminaron en un evaporador rotatorio para obtener la masa cruda (4.2 g) que se disolvió en 22 mL de tolueno a reflujo y se dejó enfriar hasta 20 °C. Después de filtrar se obtuvieron 3.0 g de la sal acetato de (S)-1-etil-2',6'-pípecoloxilidida. Estos se disolvieron en 60 mL de agua, se basificó con solución de hidróxido de sodio al 50% (~5 mL) y se extrajo con tolueno (50 mL + 25 mL + 25 mL). Los tres extractos orgánicos se combinaron, se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron los sólidos y los disolventes se eliminaron en un evaporador rotatorio para obtener 1.5 g de (S)-1-etil-2',6'-pípecoloxilidida con una pureza quiral de un 99.8%.

10 La presente invención proporciona un proceso en el que la pureza quiral de derivados diferentes de (S)-1-alkil-2',6'-pípecoloxilidida y (S)-2',6'-pípecoloxilidida se incrementa desde aproximadamente un 90% hasta $\geq 99.5\%$ en un sistema de disolventes no cetónicos y no alcohólicos, tales como tolueno, benceno, xileno, etc., en condiciones no acuosas con un rendimiento elevado.

15 De acuerdo con la presente invención, los respectivos análogos de (S)-1-alkil-2',6'-pípecoloxilidida con una pureza quiral de aproximadamente un 90-92% se convierten en sus sales de adición de ácido con un ácido alcanóico alifático que al cristalizar en un disolvente adecuado proporciona un producto con una pureza quiral de al menos un 99.5%.

Por lo tanto, la presente invención describe un método para preparar un compuesto (S)-1-alkil-2',6'-pípecoloxilidídico esencialmente puro, tal como la ropivacaína, la levobupivacaína o sus sales, de una forma mejorada.

20 A pesar de que la presente invención se haya descrito haciendo referencia a realizaciones particulares, será evidente para los expertos en la técnica que se pueden realizar varios cambios y modificaciones en la invención sin alejarse de la naturaleza ni del alcance de esta, tal como se define en las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un proceso para preparar un compuesto (S)-1-alkil-2',6'-pípecoloxilídico con una pureza quiral elevada, tal como la ropivacaína, la levobupivacaína o sus sales, que comprende cristalizar una sal de adición de ácido de (S)-1-alkil-2',6'-pípecoloxilídica en un disolvente no alcohólico y no cetónico, donde dicha sal de adición de ácido es una sal de adición de ácido alcanoico.
2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 2, donde dicha sal de adición de ácido alcanoico se selecciona entre un grupo constituido por la sal de adición acetato, propanoato, butanoato y trifluoroacetato.
3. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicha pureza quiral es de al menos un 99.5%.
- 10 4. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, donde los disolventes utilizados para la cristalización son hidrocarburos.
5. El proceso de acuerdo con la reivindicación 5, donde dichos hidrocarburos utilizados para la cristalización son hidrocarburos aromáticos.
- 15 6. El proceso de acuerdo con la reivindicación 6, donde el hidrocarburo aromático utilizado para la cristalización es tolueno.
7. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicha cristalización se lleva a cabo en un medio no acuoso.