

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 383 715**

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08707041 .3**  
96 Fecha de presentación: **15.01.2008**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2234975**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **06.10.2010**

54 Título: **Proceso para producir ácido 2-pipecólico-2',6'-xilidida útil como un producto intermedio para la preparación de anestésicos locales**

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:  
**SONI, Rohit, Ravikant;  
KOPTIS, Theocharis;  
GEORGOPOULOU, Ionna y  
KARAGIANNIDOU, Evrykleia**

74 Agente/Representante:  
**Lehmann Novo, Isabel**

**ES 2 383 715 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

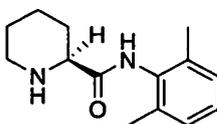
Proceso para producir ácido 2-pipecólico-2',6'-xilidida útil como un producto intermedio para la preparación de anestésicos locales.

Área técnica de la invención

La presente invención se refiere a un proceso mejorado para la preparación de compuestos del ácido 2-pipecólico-2',6'-xilidida o sus derivados y en particular a un método adecuado para la fabricación de una forma ópticamente activa de éste, que representa un producto intermedio importante para la preparación de anestésicos locales, como Ropivacaína o Levobupivacaína o sus sales.

Antecedentes de la invención

El ácido 2-pipecólico-2',6'-xilidida, particularmente en su forma ópticamente activa, es útil como un producto intermedio en la preparación de anestésicos locales. Por ejemplo el ácido L-2-pipecólico-2',6'-xilidida de fórmula 1 se emplea como producto intermedio en la fabricación de anestésicos locales como Levobupivacina y Ropivacaína.



(1)

Se conocen diversos métodos para la preparación de ácido L-2-pipecólico-2',6'-xilidida en una forma ópticamente activa. Sin embargo el estado anterior de la técnica encontró dificultades importantes en la preparación de ácido L-2-pipecólico-2',6'-xilidida o una de sus sales, debido a la formación de subproductos indeseados.

WO-A-85/00599 da a conocer la síntesis de ácido L-2-pipecólico-2',6'-xilidida que comprende la resolución del ácido 2-pipecólico y su conversión en el clorhidrato del cloruro del ácido L-2-pipecólico con  $\text{PCl}_5$  en cloruro de acetilo como solvente, el cual al condensarse posteriormente con 2,6-xilidina da el ácido L-2-pipecólico-2',6'-xilidida correspondiente. Las principales desventajas de esta ruta consisten en la manipulación del cloruro de acetilo como solvente a la escala de una fábrica y también en la filtración del clorhidrato del cloruro del ácido pipecólico que es un producto intermedio del proceso. Además, el uso de  $\text{PCl}_5$  a gran escala es problemático, puesto que el  $\text{PCl}_5$  es propenso a reaccionar con la humedad atmosférica; asimismo, la separación de los residuos del cloruro de ácido intermedio es difícil. Por otra parte, los flujos de residuos del fosfato que se generan, son difíciles de tratar o de desechar en otra parte.

WO-A-96/12700 da a conocer un proceso para preparar Levobupivacina, ( $\pm$ )- Bupivacaína y otros análogos N-alquilo, donde el clorhidrato del ácido 2-pipecólico se clora con cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo a clorhidrato del cloruro del ácido 2-pipecólico, y la amidación posterior con 2,6-dimetilanilina sin aislamiento da los derivados del ácido 2-pipecólico-2',6'-xilidida resultantes. Sin embargo, la manipulación del cloruro de tionilo a escala industrial es difícil y la reacción genera gases dañinos como dióxido de azufre que plantean problemas ambientales.

EP-B-0784608 da a conocer proceso para preparar Levobupivacaína y Ropivacaína, a partir de L-Lisina natural y sin costo, usando un método de mezcla de quiralidad para obtener el enantiómero S. Sin embargo, este proceso comprende una larga secuencia de reacciones que comprende la protección y desprotección del grupo  $\alpha$ -amino e involucra también una reacción de diazotación peligrosa.

GB 824542 da a conocer la preparación de ácido N-alquil-2-pipecólico-2',6'-xilidida partiendo de ácido 2-picolínico mediante su reacción con una amina aromática adecuada con  $\text{POCl}_3$ ; el ácido 2-picolínico-2',6'-xilidida resultante se reduce después al ácido 2-pipecólico-2',6'-xilidida correspondiente usando  $\text{PtO}_2$  como catalizador. La desventaja de este proceso es el uso de un catalizador de platino muy costoso.

En consecuencia, todavía existe la necesidad de un proceso eficiente, económico y seguro sin subproductos indeseados peligrosos.

Resumen de la invención

Por consiguiente, es un objetivo de la presente invención proporcionar un proceso mejorado para la preparación del ácido 2-pipecólico-2,6-xilidida o uno de sus derivados, que supere las deficiencias del estado anterior de la técnica.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar un método, inocuo para el ambiente, de preparación del ácido 2-pipecólico-2,6-xilidida en una forma ópticamente activa o uno de sus derivados que tenga elevada pureza quiral,

que sea eficiente y reduzca los costos de producción.

De conformidad con los objetivos antedichos de la presente invención, se proporciona un proceso para la preparación del ácido 2-pipecólico-2',6'-xilidida o uno de sus derivados que comprende la hidrogenación del ácido 2-picolínico-2',6'-xilidida en presencia de níquel Raney como catalizador.

Las realizaciones preferidas de la presente invención se exponen en las reivindicaciones dependientes 2 a 9.

Otros objetivos y ventajas de la presente invención se tornarán evidentes para los expertos a la vista de la descripción detallada siguiente.

#### Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a un proceso mejorado para la fabricación del compuesto ácido 2-pipecólico-2',6'-xilidida o uno de sus derivados.

De acuerdo con la presente invención, el proceso para la preparación del ácido L-2-pipecólico-2',6'-xilidida comprende los pasos siguientes:

- Un material de partida, sal de clorhidrato del ácido 2-picolínico se suspende en diclorometano y se hace reaccionar con cloruro de oxalilo para obtener el cloruro de ácido correspondiente;
- El cloruro de ácido generado *in situ* se condensa después con 2,6-xilidina para obtener el derivado ácido 2-picolínico-2',6'-xilidida, el cual después de la hidrogenación con níquel Raney como catalizador da el ácido 2-pipecólico-2',6'-xilidida;
- El ácido 2-pipecólico-2',6'-xilidida racémico se resuelve después en el isómero L con ácido dibenzoil-L-tartárico para obtener una pureza quiral en el rango de 90-95%.
- Se logra un incremento adicional de la pureza quiral hasta >99.5% mediante cristalización de sus sales de adición de ácido con ácido alcanóico en un solvente no cetónico y no alcohólico en un medio no acuoso.

De acuerdo con la presente invención, el ácido 2-pipecólico-2',6'-xilidida o su derivado se prepara a partir de ácido 2-picolínico comercial y menos costoso, que se usa como el material de partida clave. Su sal de HCl (es decir sal de clorhidrato del ácido 2-picolínico) preparada *in situ* se hace reaccionar con cloruro de oxalilo para generar el cloruro de ácido correspondiente evitando los agentes de clorinación de fósforo (PCl<sub>5</sub>, PCl<sub>3</sub> y POCl<sub>3</sub>) y azufre (SOCl<sub>2</sub> y SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) y el uso de cloruro de acetilo.

El cloruro de ácido se condensa después con 2,6-xilidina a una temperatura entre -5 y 0 °C, en presencia de una base orgánica, para obtener el ácido 2-picolínico-2',6'-xilidida correspondiente. Se pueden emplear diversas bases orgánicas como piridina o un exceso molar de la 2,6-xilidina o trialkilaminas como trietilamina, N-etil-N,N-diisopropilamina etc., la base orgánica que más se prefiere es piridina.

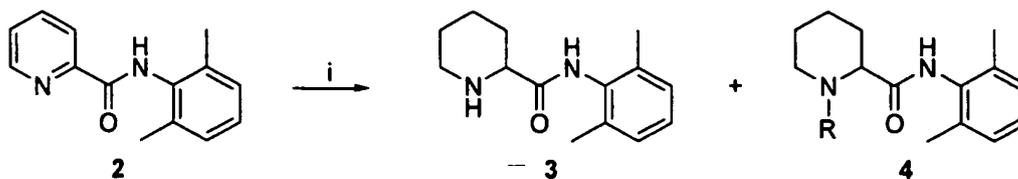
El ácido 2-picolínico-2',6'-xilidida resultante se convierte después en el ácido 2-pipecólico-2',6'-xilidida mediante hidrogenación selectiva del anillo de piridina a anillo de piperidina en presencia de un anillo aromático carbocíclico. Se eligió Ni Raney entre otros reactivos reductores como el menos costoso. El uso de PtO<sub>2</sub> al 5% (ácido acético-metanol, 3.5 bar, 50 °C) demostró ser eficiente, aunque es costoso.

Se ensayaron las condiciones de reducción y probaron ser cruciales con respecto a todos los parámetros posibles (es decir, solvente, temperatura, presión y tiempo).

Cuando la reducción se llevó a cabo en metanol a 90 °C a una presión de hidrógeno de 75 psi utilizando Ni Raney, se encontró después de 24 horas el producto 3 en 73%, junto con 16% del compuesto de partida 2 y 8% del análogo metilado 4 (R = Me) (los rendimientos son de acuerdo con los resultados de HPLC) [véase Tabla 1, entrada 1].

Cuando la presión de hidrógeno se aumentó [véase Tabla 1, entradas 2-4], el compuesto de partida 2 se redujo por debajo de 1%, pero el producto metilado 4 aumentó como subproducto de la reducción. Para eliminar esta formación, se reemplazó el agua como solvente y se agregó ácido acético para aumentar la solubilidad del compuesto 2. Esa suposición probó ser correcta, pero se observó un 24.5% total de impurezas desconocidas, probablemente debido a la acetilación del nitrógeno [véase Tabla 1, entrada 5]. Usando sólo ácido acético como solvente la reducción fue muy lenta [sólo 35% de conversión después de 48 h, véase Tabla 1, entrada 6].

Los mejores resultados se obtuvieron después de cambiar nuevamente a metanol y amortiguar el sistema con ácido acético para moderar la basicidad de la solución [véase Tabla 1, entradas 8-10]. Se encontró que manteniendo la cantidad de ácido acético tan baja como 0.5 ml/g de compuesto de partida 2, se detectaron tanto el compuesto de partida 2 como el subproducto 4 (R = Me) en cantidades deseables [véase Tabla 1, entrada 10].



i. Condiciones de hidrogenación para la reducción de 2,6-picoloxilidida.

TABLA 1

S/N	Ni Raney (% p/p)	Presión (psi)	Solvente	Temp. (°C)	Tiempo de reacción (h)	2 (%)	3 (%)	4 <sup>a</sup> (%)	Otro (%)
1.	50	75	MeOH	90	24	16	73	8	3
2.	30	200	MeOH	90	24	0.3	72	25	3
3.	50	200	MeOH	90	24	0.5	83	13.5	2
4.	50	260	MeOH	90	24	0.02	80.5	14	5.5
5.	60	260	H <sub>2</sub> O - AcOH (15/1)	50	48	0.5	75	0	24.5
6.	60	260	AcOH	50	48	61.8	35	0	3
7.	60	260	nPrOH - AcOH (10/1)	50	28	12.6	86	0.51	1.49
8.	60	260	MeOH/AcOH (10/1) 10 volúmenes	50	28	0.1	98.5	0.05	1.35
9.	60	260	MeOH/AcOH (5/1) 10 volúmenes	50	28	0.5	98.5	0.07	0.93
10.	60	260	MeOH/AcOH (9/1) 5 volúmenes	50	28	0.3	98.7	0.06	0.94

α: R = Metilo, excepto en la entrada N° 7 que es n-propilo

Finalmente, cuando se usó n-propanol como solvente junto con ácido acético, los resultados fueron malos [véase Tabla 1, entrada 7].

En general, manteniendo la presión de hidrógeno a 260 psi, usando 60% p/p de Ni Raney a 50 °C durante 28 horas, en un sistema solvente de metanol-ácido acético 9:1 en concentración tan baja como 5 volúmenes, el producto en la mezcla de reacción se identificó por HPLC como 98.5% que después del tratamiento final de la mezcla cruda y la cristalización dio el producto deseado en más de 99.5% de pureza y 85% de rendimiento.

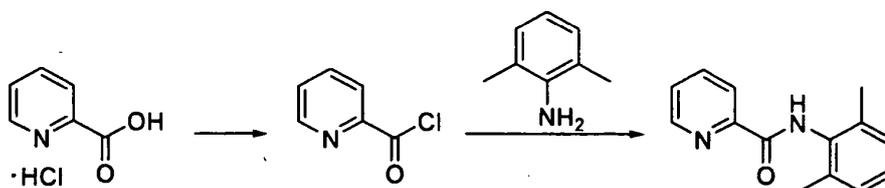
El ácido 2-pipecólico-2',6'-xilidida racémico resultante se resuelve después al isómeros L usando ácido dibenzoil-L-tartárico en isopropanol para lograr la pureza quiral en el rango de 90-95% de acuerdo con el proceso dado a conocer en el "Acta scandinavica" 1987 B41 759-61.

El incremento adicional de la pureza quiral al menos 99.5% se logra mediante cristalización de sus sales de adición de ácido con ácido alcanico en un solvente no cetónico y no alcohólico en un medio no acuoso. Los ácidos alcanicos que más se prefieren son el ácido acético, el ácido propiónico, el ácido butanoico y el ácido trifluoroacético.

El proceso de la presente invención se demostrará en más detalle con referencia a los ejemplos siguientes, que se proporcionan a título ilustrativo únicamente y no deben ser interpretados como limitantes del alcance de la reacción en modo alguno.

### Ejemplos

Ejemplo 1: Preparación del ácido 2-picolínico-2',6'-xilidida



Un balón de 3 cuellos equipado con un agitador mecánico, un embudo de goteo y un condensador, en atmósfera de argón, se cargó con 19.4 g de clorhidrato del ácido 2-picolínico, 0.3 ml de *N,N*-dimetilformamida y 225 ml de diclorometano. Después, una solución de 11 ml de cloruro de oxalilo (1.05 equivalentes) en 4 ml de diclorometano se agregó a la mezcla en un período de 30 minutos a 20-25 °C. La mezcla de reacción se mantuvo a 20-25 °C con agitación vigorosa durante otras 4.5 horas y después se enfrió hasta -5 °C. Se agregó una solución de 15 ml de 2,6-xilidina (1.0 equiv) y 20 ml de piridina (2.0 equiv) en 15 ml de diclorometano en un período de 1 hora a la misma temperatura. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a una temperatura entre -5 y 0 °C, se calentó hasta 20 °C y se mantuvo durante 1 hora más para completar la reacción. A la masa de reacción se le agregaron 200 ml de agua, se agitó durante otros 15 min y la mezcla se transfirió a un embudo de separación.

La capa orgánica se separó y se lavó con 100 ml de agua. Las capas acuosas se combinaron se extrajeron una vez con 50 ml de diclorometano. Las dos capas orgánicas se combinaron, se secaron en  $MgSO_4$ , se filtraron y los solventes se eliminaron en un evaporador rotatorio.

La masa sólida cruda obtenida (~32 g) se recrystalizó con 75 ml de ciclohexano, se filtró y los cristales se lavaron con 15 ml de ciclohexano para dar después del secado 26.0 g de cristales ligeramente amarillentos de ácido 2-pipecólico-2',6'-xilidida en un rendimiento de ~94%, Pf. 104.2-104.5 °C.  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 300 MHz):  $\delta$  = 9.49 (s, 1H), 8.59 (dd,  $J$  = 5.0, 0.8 Hz, 1H), 8.27 (dd,  $J$  = 7.8, 0.8 Hz, 1H), 7.84 (dt,  $J$  = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.42 (ddd,  $J$  = 7.8, 5.0, 1.5 Hz, 1H), 7.11 (m, 3H), 2.28 (s, 6H) ppm;  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , 75 MHz):  $\delta$  = 162.1, 149.5, 147.9, 137.3, 135.1, 133.6, 127.9, 126.9, 126.2, 122.2, 18.3 ppm.

#### Ejemplo 2: Preparación del ácido 2-pipecólico-2',6'-xilidida



A un frasco de reacción de acero inoxidable equipado con un agitador mecánico, se le agregaron 25 g de ácido 2-picolínico-2',6'-xilidida, 625 ml de metanol, 63 ml de ácido acético y 15 g de níquel Raney.

Después, se pasó argón a través de la mezcla durante 5 min, se selló y se cargó con hidrógeno a 18 kg/cm<sup>2</sup> (260 psi). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C y se mantuvo a la misma presión y temperatura durante 28-30 horas hasta que se completó la reacción. La masa de reacción se filtró para eliminar el catalizador y el licor madre se concentró en un evaporador rotatorio. La masa de reacción cruda se disolvió en 250 ml de tolueno, se transfirió a un embudo de separación, se agregaron 250 ml de agua y se basificó con 50 ml de hidróxido de sodio acuoso al 20%.

La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo dos veces con 100 ml de tolueno. La capa orgánica combinada después de la extracción se secó con  $MgSO_4$  y se concentró en un evaporador rotatorio.

La masa sólida cruda obtenida se recrystalizó de 70 ml de tolueno para dar 18.5 g de un sólido ligeramente rosado de ácido 2-pipecólico-2',6'-xilidida en un rendimiento de ~72%, Pf. 115.7-116.2 °C;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 300 MHz):  $\delta$  = 8.31 (s, 1H), 7.00 (m, 3H), 3.32 (dd,  $J$  = 3.2, 9.7 Hz, 1H), 3.0 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.14 (s, 6H), 1.98 (m, 1H), 1.93 (s, 1H) 1.77 (m, 1H), 1.59-1.50 (m, 2H), 1.47-1.37 (m, 2H) ppm;  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , 75 MHz):  $\delta$  = 172.1, 134.7, 133.4, 127.6, 126.5, 59.9, 45.3, 30.0, 25.6, 23.6, 18.1 ppm.

#### Ejemplo 3: Preparación del ácido L-2-pipecólico-2',6'-xilidida



En un balón de 3 cuellos equipado con termómetro, agitador mecánico y condensador, se cargaron 21 g de ácido dibenzoil-L-tartárico monohidratado (0.52 equivalentes) junto con 250 ml de isopropanol. La suspensión se calentó a reflujo hasta que la solución se tornó transparente. Se cargaron 25 g de ácido 2-pipecólico-2',6'-xilidida (1.0 equiv) a temperatura de reflujo y se dejó enfriar lentamente hasta 20 °C durante un período de 90 minutos. La sal precipitada se recogió por filtración, se lavó con 50 ml de isopropanol y se transfirió a un balón equipado con un agitador magnético. Se agregaron 150 ml de acetato de etilo, 250 ml de agua y 13 ml de una solución de hidróxido de sodio al 50% y la mezcla se agitó vigorosamente durante 10 min, antes de ser transferida a un embudo de separación. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo dos veces con 125 ml de acetato de etilo. Se combinaron los tres extractos orgánicos, se secaron con  $MgSO_4$ , los sólidos se filtraron y los solventes se eliminaron en un evaporador rotatorio para dar 10 g de ácido L-2-pipecólico-2',6'-xilidida en un rendimiento de 40% con una pureza quiral de 90-92% del isómero S. El incremento adicional de la pureza quiral se llevó a cabo mediante la purificación siguiente.

En un balón se agregaron 10.0 g de ácido L-2-pipecólico-2',6'-xilidida (con 90-92% del isómero S del paso anterior)

5 junto con 140 ml de tolueno y la suspensión se calentó a reflujo hasta obtener una solución transparente. La solución se enfrió hasta 60 °C y se agregaron 3.8 ml de ácido acético (1.5 equiv). La sal precipitada se filtró y se recristalizó con 164 ml de tolueno para dar 6.5 g de sal de acetato del ácido L-2-pipecólico-2',6'-xilidida que se transfirió a un balón equipado con un agitador magnético. Se agregaron 100 ml de acetato de etilo, 100 ml de agua y 10 ml de NaOH acuoso (50% p/p) y la mezcla se agitó vigorosamente durante 10 min, antes de ser transferida a un embudo de separación.

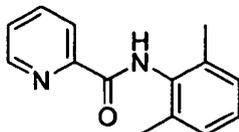
10 La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo dos veces con 100 ml de acetato de etilo. Se combinaron los tres extractos orgánicos, se secaron con MgSO<sub>4</sub>, los sólidos se filtraron y los solventes se eliminaron en un evaporador rotatorio para dar 6.0 g de ácido L-2-pipecólico-2',6'-xilidida en un rendimiento de 60% con una pureza quiral >99.5%.  $[\alpha]_D^{20} = +47.3$  ( $c = 1.0$ , HCl 1 N), <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta = 8.31$  (s, 1H), 7.00 (m, 3H), 3.32 (dd,  $J = 3.2, 9.7$  Hz, 1H), 3.0 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.14 (s, 6H), 1.98 (m, 1H), 1.93 (s, 1H) 1.77 (m, 1H), 1.59-1.50 (m, 2H), 1.47-1.37 (m, 2H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta = 172.1, 134.7, 133.4, 127.6, 126.5, 59.9, 45.3, 30.0, 25.6, 23.6, 18.1$  ppm.

15 Por consiguiente, la presente invención proporciona un proceso en el que el ácido 2-pipecólico-2',6'-xilidida o una de sus formas ópticamente activas como el ácido L-2-pipecólico-2',6'-xilidida, útil como un producto intermedio para la preparación de anestésicos locales como Ropivacaína, Levobupivacaína o sus sales, se puede preparar de mejor manera empleando como material de partida ácido 2-picolínico-2',6'-xilidida o uno de sus derivados.

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Un proceso para la preparación del ácido 2-pipecólico-2',6'-xilidida o uno de sus derivados que comprende la hidrogenación del ácido 2-picolínico-2',6'-xilidida de fórmula 2 en presencia de níquel Raney como catalizador.

10



(2)

- 15 2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, donde se usa un solvente para la reducción anterior seleccionado entre alcohol y un ácido alifático inferior.

3. El proceso de acuerdo con la reivindicación 2, donde dicho solvente es metanol y ácido acético.

- 20 4. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, donde la reducción se lleva a cabo a 40-80 °C y a una presión de hidrógeno de 10-30 kg/cm<sup>2</sup>, preferentemente a 50 °C y a una presión de hidrógeno de 18 kg/cm<sup>2</sup>.

5. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el proceso comprende además los pasos siguientes:

- 25 a) Hacer reaccionar clorhidrato del ácido 2-picolínico con cloruro de oxalilo para dar el cloruro de ácido correspondiente;

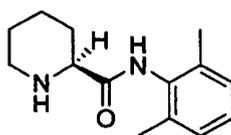
b) Hacer reaccionar in situ el cloruro de ácido generado del paso a) con 2,6-xilidina en presencia de una base orgánica para obtener el ácido 2-picolínico-2',6'-xilidida deseado.

- 30 6. El proceso de acuerdo con la reivindicación 5, donde dicha base orgánica se selecciona de un grupo que consiste en un derivado de piridina y trialquilamina.

7. El proceso de acuerdo con la reivindicación 6, donde dicha base orgánica es piridina.

- 35 8. El proceso de acuerdo con la reivindicación 5, donde además después de la hidrogenación el ácido 2-pipecólico-2',6'-xilidida racémico obtenido se resuelve en el isómero L con ácido dibenzoil-L-tartárico para obtener el ácido L-2-pipecólico-2',6'-xilidida de fórmula 1, con una pureza quiral en el rango de 90-95%.

40



(1)

- 45 9. El proceso de acuerdo con la reivindicación 8, que comprende además la cristalización de la sal de adición de ácido del ácido L-2-pipecólico-2',6'-xilidida en un solvente no alcohólico y no cetónico en un medio no acuoso para obtener ácido L-2-pipecólico-2',6'-xilidida de una pureza quiral de al menos 99.5%.