

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 397 416**

51 Int. Cl.:

**C07C 227/04** (2006.01)

**C07C 229/08** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.11.2008** **E 08855671 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.11.2012** **EP 2225198**

54 Título: **Procedimiento para preparar un gamma-aminoácido sustituido**

30 Prioridad:

**30.11.2007 US 4982**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**06.03.2013**

73 Titular/es:

**LABORATORIO CHIMICO INTERNAZIONALE  
S.P.A. (100.0%)  
Via Tommaso Salvini 10  
20122 Milano, IT**

72 Inventor/es:

**MANGION, BERNARDINO**

74 Agente/Representante:

**TORNER LASALLE, Elisabet**

**ES 2 397 416 T3**

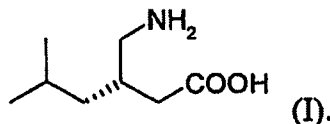
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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 preparar un gamma-aminoácido sustituido.

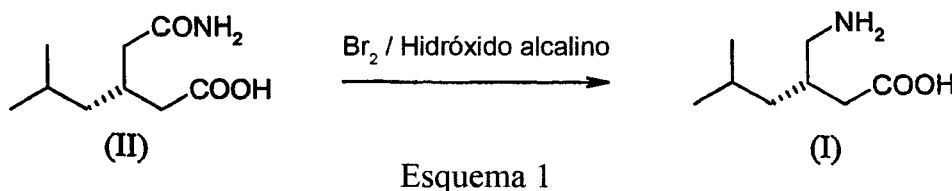
Antecedentes de la invención

5 Pregabalina, un compuesto de Fórmula I, es el nombre internacional comúnmente aceptado para el ácido (S)-(+)-3-aminometil-5-metil-1-hexanoico y tiene una fórmula empírica de  $C_8H_{17}NO_2$ . También se conoce a la pregabalina como ácido (S)-(+)-3-(2-metilpropil)-4-aminobutanoico o (S)-(+)-3-isobutil-GABA. La pregabalina es una sustancia farmacéuticamente activa comercializada que se sabe que es útil como agente terapéutico para el tratamiento del dolor, las convulsiones, trastornos generales relacionados con la ansiedad y ataques epilépticos.



10 La patente estadounidense nº 6.197.819 describe la pregabalina y sus sales farmacéuticamente aceptables junto con dos procedimientos sintéticos diferentes para su preparación. Sin embargo, estas rutas implican sustancias caras y/o de difícil manejo, tales como (4*R*,5*S*)-4-metil-5-fenil-2-oxazolidinona, n-butilitio e intermedios "azida".

15 Varias patentes y solicitudes publicadas de patente (por ejemplo, la patente estadounidense nº 5.616.793 y las publicaciones internacionales nºs WO 2006/122258, WO 2006/122255 y WO 2006/121557 dan a conocer una preparación más conveniente de pregabalina por medio de una transposición de Hofmann de ácido (*R*)-(-)-3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico, un compuesto de Fórmula II, en presencia de bromo y un hidróxido alcalino, según se representa en el Esquema 1.



20 Sin embargo, este procedimiento de síntesis no resulta deseable para su implementación industrial, dado que requiere el uso de bromo, que es muy tóxico y corrosivo. Además, este procedimiento implica la formación de productos secundarios poco deseables. En este sentido, es bien conocido que la presencia de impurezas puede afectar adversamente la seguridad y el tiempo de caducidad de las formulaciones farmacéuticas.

En cuanto al procedimiento de síntesis descrito en el Esquema 1 (es decir, la preparación de pregabalina por medio de una reacción de transposición de Hofmann de un compuesto de Fórmula II), Hoekstra et al., en Organic Process Research & Development 1997, 1, 26-38, documentan que el uso de hipoclorito de sodio como alternativa del bromo da conversiones deficientes.

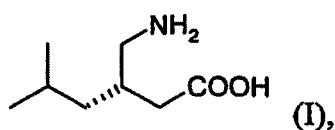
25 En vista de lo anterior, existe la necesidad de proporcionar procedimientos mejorados para preparar pregabalina que sean adecuados para la implementación industrial que eviten el uso de bromo y que produzcan pregabalina sustancialmente libre de impurezas.

Breve resumen de la invención

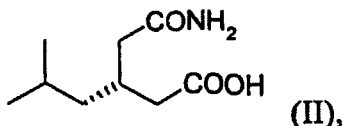
30 La presente invención proporciona procedimientos para preparar un compuesto de Fórmula I (es decir, pregabalina) que tenga aplicabilidad industrial. Por ejemplo, los procedimientos de la presente invención evitan el uso de bromo y producen pregabalina con alto rendimiento y con un contenido bajo en productos secundarios poco deseables. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar pregabalina de Fórmula I haciendo reaccionar ácido (*R*)-(-)-3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico de Fórmula II con hipoclorito de sodio. El procedimiento de la presente invención proporciona pregabalina sustancialmente libre de impurezas y formulaciones farmacéuticas que comprenden pregabalina.

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona un procedimiento para preparar pregabalina de Fórmula I:



comprendiendo dicho procedimiento la reacción de ácido (*R*)-(-)-3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico de Fórmula II:



con hipoclorito de sodio a una temperatura entre 50°C y 70°C.

5 Se usa hipoclorito de sodio en los procedimientos de la presente invención para convertir ácido (*R*)-(-)-3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico de Fórmula II en pregabalina de Fórmula I. Los solicitantes han descubierto con sorpresa que, a diferencia de las enseñanzas de Hoekstra et al. en Organic Process Research & Development 1997, 1, 26-38, la transposición de Hofmann de un compuesto de Fórmula II da como resultado producciones elevadas de pregabalina cuando se usa hipoclorito de sodio en lugar de bromo. Dado que el hipoclorito de sodio es más barato y más fácil de manipular que el bromo, el procedimientos de la presente invención son adecuadas para una escala industrial.

10 Los procedimientos de la presente invención se llevan a cabo en un disolvente adecuado, incluyendo mezclas de disolventes. Normalmente, los disolventes según la presente invención comprenden agua. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona procedimientos para preparar pregabalina de Fórmula I a partir de ácido (*R*)-(-)-3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico de Fórmula II usando hipoclorito de sodio, comprendiendo agua el disolvente.

15 En otras realizaciones, la presente invención proporciona procedimientos para preparar pregabalina a partir de un compuesto de Fórmula II usando hipoclorito de sodio, llevándose a cabo la reacción en presencia de un hidróxido alcalino. En realizaciones preferentes, el hidróxido alcalino es hidróxido sódico.

En realizaciones preferentes, la reacción de ácido (*R*)-(-)-3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico de Fórmula II con hipoclorito de sodio para formar pregabalina se lleva a cabo en una mezcla de agua e hidróxido sódico.

20 Los solicitantes han descubierto con sorpresa que tanto (i) usar un número definido de equivalentes molares de hipoclorito de sodio (por ejemplo, menos de aproximadamente 1,3 equivalentes molares) como (ii) llevando a cabo la reacción a una temperatura entre 50°C y 70°C, tienen un efecto independiente y complementario de la reacción de transposición de Hofmann del compuesto de Fórmula II para proporcionar pregabalina de Fórmula I eficientemente y con un bajo contenido de impurezas, especialmente impurezas que tengan un tiempo de retención relativo de HPLC de 1,3. Por lo tanto, el procedimiento descrito en lo que antecede es adecuado para su implementación industrial, dado que procedimiento evita el uso de bromo y proporciona pregabalina con buenos rendimientos y con un bajo contenido en productos secundarios poco deseables.

30 Los solicitantes han descubierto que regular la temperatura de la reacción en la que un compuesto de Fórmula II se convierte en un compuesto de Fórmula I usando hipoclorito de sodio proporciona beneficios inesperados. Por ejemplo, cuando un compuesto de Fórmula II es sometido a las condiciones de la transposición de Hofmann usando hipoclorito de sodio a una temperatura entre 40°C y 50°C, se forma una cantidad significativa de una impureza no deseable que tiene un tiempo de retención relativo de HPLC de 1,3 cuando se usan las condiciones de HPLC descritas en el presente documento. Esta impureza persiste incluso tras múltiples recristalizaciones y está presente en concentraciones inaceptables para aplicaciones farmacéuticas.

35 En cambio, cuando un compuesto de Fórmula II es sometido a las condiciones de la transposición de Hofmann usando hipoclorito de sodio a una temperatura entre 50°C y 70°C, la cantidad de impurezas que tienen un tiempo de retención relativo de HPLC de 1,3 usando las condiciones de HPLC descritas en el presente documento disminuye hasta niveles casi indetectables y, en algunos casos, las impurezas disminuyen hasta niveles indetectables.

Así, según la invención, la temperatura de reacción y las condiciones de la reacción son seleccionadas para lograr niveles bajos o incluso indetectables de impurezas con un tiempo de retención relativo de 1,3.

40 La presente invención proporciona un procedimiento para preparar pregabalina de Fórmula I, comprendiendo dicho procedimiento la reacción de ácido (*R*)-(-)-3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico de Fórmula II con hipoclorito de sodio a una temperatura entre 50°C y 70°C.

45 Normalmente, la temperatura a la que se llevan a cabo los procedimientos de la invención oscila entre 50°C y 70°C. En realizaciones preferentes, los procedimientos de la presente invención se llevan a cabo a una temperatura de 60°C.

En algunas realizaciones, los procedimientos de la presente invención comprende la etapa de poner un compuesto de Fórmula II en contacto con hipoclorito de sodio a una temperatura entre aproximadamente 5°C y aproximadamente 10°C antes de la reacción a una temperatura entre 50°C y 70°C, preferentemente a 60°C. La reacción de hipoclorito de sodio con un compuesto de Fórmula II es exotérmica. Así, según la invención, cuando se añade hipoclorito de sodio a un compuesto de Fórmula II a una temperatura entre 5°C y 10°C, el hipoclorito de sodio se añade durante un periodo de tiempo, de tal modo que la mezcla de reacción se mantenga a una temperatura entre 5°C y 10°C.

Los solicitantes han descubierto con sorpresa que regular la cantidad de hipoclorito de sodio usada en la conversión de un compuesto de Fórmula II en un compuesto de Fórmula I según la presente invención tiene beneficios inesperados. Por ejemplo, cuando un compuesto de Fórmula II experimenta una transposición de Hofmann en presencia de menos de aproximadamente 1,3 equivalentes molares de hipoclorito de sodio, la producción de pregabalina a partir de la reacción aumenta inesperadamente desde aproximadamente el 60% hasta aproximadamente el 70%.

En una realización, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar pregabalina de Fórmula I, comprendiendo dicho procedimiento la reacción de ácido (R)-(-)-3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico de Fórmula II con menos de 1,3 equivalentes molares de hipoclorito de sodio.

Normalmente, los procedimientos de la invención usan menos de 1,3 equivalentes molares de hipoclorito de sodio. En realizaciones preferentes, la cantidad de hipoclorito de sodio usada está entre 0,90 equivalentes molares y 1,1 equivalentes molares, siendo lo más preferente que la cantidad de hipoclorito de sodio usada sea de 0,95 equivalentes molares.

En otras realizaciones preferentes, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar pregabalina de Fórmula I, comprendiendo dicho procedimiento la reacción de ácido (R)-(-)-3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico de Fórmula II (i) con menos de 1,3 equivalentes molares de hipoclorito de sodio, y (ii) a una temperatura entre 50°C y 70°C. En consecuencia, en estas realizaciones, la cantidad de hipoclorito de sodio y la temperatura pueden variar según se ha descrito en lo que antecede. Por ejemplo, la reacción se lleva a cabo preferentemente a 60°C y la cantidad de hipoclorito de sodio está preferentemente entre 0,90 equivalentes molares y 1,1 equivalentes molares, siendo lo más preferente que la cantidad de hipoclorito de sodio usada sea de 0,95 equivalentes molares.

En algunas realizaciones, los procedimientos de la presente invención comprenden la etapa de aislar pregabalina tratando la mezcla de reacción a una temperatura entre 30°C y 35°C con un ácido mineral para lograr un pH entre 5,0 y 5,5.

En algunas realizaciones, los procedimientos de la presente invención comprenden la etapa de cristalizar la pregabalina a partir de una mezcla de isopropanol y agua.

Normalmente, la pregabalina según la presente invención está sustancialmente libre de impurezas que tengan un tiempo de retención relativo de HPLC de 1,3.

Las condiciones de HPLC descritas en el presente documento en los Ejemplos son ilustrativas de un procedimiento para determinar las impurezas resultantes del procedimiento de la invención. así, según los aspectos de la presente invención, se usa HPLC para determinar la pureza de la pregabalina, incluyendo el análisis de la pregabalina producida usando procedimientos de la invención para detectar la presencia de impurezas que tengan un tiempo de retención relativo de HPLC de 1,3. En una realización particularmente preferente, se usan las siguientes condiciones de HPLC para analizar pregabalina. Se prepara una fase móvil de dos componentes (A:B) mezclando (aproximadamente) 76 volúmenes de la fase móvil A y 24 volúmenes de la fase móvil B. El componente A se prepara disolviendo 0,58 g de fosfato monobásico de amonio y 1,83 g de perclorato de sodio en 1000 g de agua y ajustando el pH a 1,8 con ácido perclórico. El componente B es acetonitrilo. Se preparan muestras de pregabalina en la fase móvil A y se someten a cromatografía usando una columna de fase inversa equipada con monitorización de detección UV a 215 nm.

Normalmente, la pregabalina obtenida según el procedimiento de la presente invención comprende menos de aproximadamente el 0,5% de una impureza que tiene un tiempo de retención relativo de HPLC de 1,3 usando las condiciones de HPLC descritas en el presente documento. En algunas realizaciones, la pregabalina de la presente invención comprende menos de aproximadamente el 0,25% de dichas impurezas. En realizaciones particularmente preferentes, la pregabalina de la presente invención tiene menos del 0,1% de dichas impurezas, siendo lo más preferente que no se detecte impureza alguna que tenga un tiempo de retención relativo de HPLC de 1,3 usando las condiciones de HPLC descritas en el presente documento.

Los ejemplos siguientes ilustran adicionalmente la invención, pero, por supuesto, no debiera interpretarse que limiten su alcance en modo alguno.

Ejemplos

5 Se usó el siguiente procedimiento de HPLC para determinar la presencia de impurezas. Se preparó una fase móvil de dos componentes (A:B) mezclando 76 volúmenes de la fase móvil A y 24 volúmenes de la fase móvil B, preparándose el componente A disolviendo 0,58 g de fosfato monobásico de amonio y 1,83 g de perclorato de sodio en 1000 g de agua, ajustando el pH a 1,8 con ácido perclórico, filtrando y desgasificando; el componente B era acetoneitrilo. Se prepararon muestras de pregabalina (30 mL, 20 mg/mL) usando la fase móvil A y se sometieron a cromatografía a temperatura ambiente usando una columna Symmetry C18 (5 mm; 250 × 4,6 mm) equipada con monitorización de detección UV a 215 nm con un caudal de 0,6 mL/min. Se ejecutó el cromatograma durante al menos 40 min en modo isocrático.

10 Los tiempos de retención y los tiempos de retención relativos aproximados de HPLC de la pregabalina y una impureza se representan en la siguiente tabla.

Compuesto	Tiempo de retención (minutos)	Tiempo de retención relativo (RRT)
Pregabalina	6,8	1
Impureza	9,1	1,3

#### Ejemplo comparativo 1

Este ejemplo ilustra un procedimiento para preparar ácido (S)-(+)-3-aminometil-5-metil-1-hexanoico (es decir, pregabalina de Fórmula I).

15 En una vasija de reacción de 1 L de cuatro cuellos y fondo redondo, purgada con nitrógeno y equipada con un condensador de reflujo, embudo de adición de presión ecualizada de 500 mL, termómetro y rotor de pala se añadieron en secuencia 47,38 g (0,253 moles) de compuesto de Fórmula II y 56,85 g de agua.

Se agitó la mezcla, dando una suspensión espesa, y se enfrió hasta 5-10°C.

20 Se añadieron gota a gota 24,07 g (0,301 moles, 1,2 eq. molares) de una solución de hidróxido sódico al 50% p/p en la suspensión agitada durante un periodo de aproximadamente 25 min, manteniendo la temperatura a 5-10°C. Una vez que se completó la adición, se agitó la mezcla durante 20 minutos más.

En una vasija de reacción separada de 500 mL, tres cuellos y fondo redondo, purgada con nitrógeno y equipada con un rotor de pala, se añadieron en secuencia 274,23 g (0,329 moles, 1,3 eq. molares) de una solución acuosa de hipoclorito de sodio al 8,93% p/p, 22,74 g de agua y 34,12 g de hidróxido sódico acuoso al 50% p/p.

25 La solución de hipoclorito básico así preparada fue añadida gota a gota desde un embudo de adición a la solución acuosa del compuesto de Fórmula II mientras la temperatura se mantenía a 5-10°C.

Una vez que se completó la adición, se eliminó la refrigeración y se permitió que la reacción se calentase mientras se agitaba. Se inició una reacción exotérmica espontánea a aproximadamente 25°C, elevando la temperatura de reacción hasta 40-50°C. Una vez que remitió la exotermia, la mezcla de reacción fue calentada hasta una temperatura de 40-50°C durante 1 h, aplicando calor según fue necesario para mantener la temperatura.

30 Después de este periodo de calentamiento, la mezcla de reacción se enfrió hasta 30-35°C.

Mientras se mantenía la temperatura a 30-35°C, se añadieron aproximadamente 82 g de ácido clorhídrico acuoso al 35% p/p hasta que se logró un pH de 5,0-5,5. Durante la adición, se observó que se formaba una suspensión de color melocotón.

La suspensión se enfrió entonces hasta 5-10°C y se agitó a esta temperatura durante 1 h.

35 La suspensión fue filtrada y el sólido recogido se lavó con 23,69 g de una solución acuosa fría de cloruro sódico al 5% p/p seguido por 23,69 g de agua fría, produciendo 27,93 g de pregabalina bruta húmeda de color anaranjado claro (pérdida por desecación: 14,95%, masa seca estimada: 23,75 g, rendimiento: 58,9%).

40 En una vasija de reacción de 1 L de cuatro cuellos y fondo redondo, purgada con nitrógeno y equipada con un condensador de reflujo, embudo de adición de presión ecualizada de 500 mL, termómetro y rotor de pala se añadieron en secuencia 24,44 g de la pregabalina bruta obtenida en la etapa anterior (masa seca estimada: 20,79 g), 81,60 g de isopropanol y 62,37 g de agua.

La suspensión fue calentada a reflujo hasta que ocurrió la disolución completa. Se obtuvo así una solución amarilla. La solución fue enfriada hasta 5-10°C y luego agitada a esta temperatura durante 1 h.

45 La suspensión fue filtrada y el sólido recogido se lavó con 16,32 g de isopropanol, produciendo 18,53 g de pregabalina blanca húmeda (pérdida por desecación: 4,35%, masa seca estimada: 17,72 g, rendimiento: 85,2%).

Pureza cromatográfica (HPLC): pregabalina: 99,03%, impureza de RRT 1,3: 0,22%.

En una vasija de reacción de 1 L de cuatro cuellos y fondo redondo, purgada con nitrógeno y equipada con un condensador de reflujo, embudo de adición de presión ecualizada de 500 mL, termómetro y rotor de pala se añadieron en secuencia 15,46 g de pregabalina húmeda de la etapa anterior (masa seca estimada: 14,79 g), 58,01 g de isopropanol y 51,73 g de agua.

- 5 La suspensión fue calentada a reflujo hasta que ocurrió la disolución completa. Se obtuvo así una solución amarilla. La solución fue enfriada hasta 75-80°C y filtrada para eliminar partículas insolubles. La solución fue enfriada adicionalmente hasta 5-10°C y luego agitada a esta temperatura durante 1 h.

La suspensión fue filtrada y el sólido recogido se lavó con 11,61 g de isopropanol, produciendo 13,36 g de pregabalina blanca húmeda.

- 10 Se secó el sólido húmedo a 60°C al vacío durante 4 h, dando 13,11 g de pregabalina blanca seca (pérdida por desecación: 0,08%, rendimiento: 88,6%).

Pureza cromatográfica (HPLC): pregabalina: 99,37%, impureza de RRT 1,3: 0,19%.

#### Ejemplo comparativo 2

- 15 Este ejemplo ilustra un procedimiento para preparar ácido (S)-(+)-3-aminometil-5-metil-1-hexanoico (es decir, pregabalina de Fórmula I).

En una vasija de reacción de 1 L de cuatro cuellos y fondo redondo, purgada con nitrógeno y equipada con un condensador de reflujo, embudo de adición de presión ecualizada de 500 mL, termómetro y rotor de pala se añadieron en secuencia 29,08 g (0,155 moles) de compuesto de Fórmula II y 34,90 g de agua. Se agitó la mezcla, dando una suspensión espesa, y se enfrió hasta 5-10°C.

- 20 Se añadieron gota a gota 14,91 g (0,186 moles, 1,2 eq. molares) de una solución de hidróxido sódico al 50% p/p en la suspensión agitada durante un periodo de aproximadamente 25 min, manteniendo la temperatura a 5-10°C. Una vez que se completó la adición, se agitó la mezcla durante 20 minutos más.

- 25 En una vasija de reacción separada de 500 mL, tres cuellos y fondo redondo, purgada con nitrógeno y equipada con un rotor de pala, se añadieron en secuencia 144,02 g (0,171 moles, 1,1 eq. molares) de una solución acuosa de hipoclorito de sodio al 8,83% p/p, 13,95 g de agua y 20,94 g de hidróxido sódico acuoso al 50% p/p.

La solución de hipoclorito básico así preparada fue añadida gota a gota desde un embudo de adición a la solución acuosa del compuesto de Fórmula II mientras la temperatura se mantenía a 5-10°C.

- 30 Una vez que se completó la adición, se eliminó la refrigeración y se permitió que la reacción se calentase mientras se agitaba. Se inició una reacción exotérmica espontánea a aproximadamente 25°C, elevando la temperatura de reacción hasta 49°C. Una vez que remitió la exotermia, la mezcla de reacción fue calentada hasta una temperatura de 40-50°C durante 1 h, aplicando calor según fue necesario para mantener la temperatura.

Después de este periodo de calentamiento, la mezcla de reacción se enfrió hasta 30-35°C.

- 35 Mientras se mantenía la temperatura a 30-35°C, se añadieron aproximadamente 50 g de ácido clorhídrico acuoso al 35% p/p hasta que se logró un pH de 5,0-5,5. Durante la adición, se observó que se formaba una suspensión de color melocotón.

La suspensión se enfrió entonces hasta 5-10°C y se agitó a esta temperatura durante 1 h.

La suspensión fue filtrada y el sólido recogido se lavó con 14,54 g de una solución acuosa fría de cloruro sódico al 5% p/p seguido por 14,54 g de agua fría, produciendo 20,19 g de pregabalina bruta húmeda de color anaranjado claro (pérdida por desecación: 14,51%, masa seca estimada: 17,26 g, rendimiento: 69,8%).

- 40 En una vasija de reacción de 1 L de cuatro cuellos y fondo redondo, purgada con nitrógeno y equipada con un condensador de reflujo, embudo de adición de presión ecualizada de 500 mL, termómetro y rotor de pala se añadieron en secuencia 18,09 g de la pregabalina bruta de la etapa anterior (masa seca estimada: 15,47 g), 60,72 g de isopropanol y 54,15 g de agua.

- 45 La suspensión fue calentada a reflujo hasta que ocurrió la disolución completa. Se obtuvo así una solución amarilla. La solución fue enfriada adicionalmente hasta 5-10°C y luego agitada a esta temperatura durante 1 h.

La suspensión fue filtrada y el sólido recogido se lavó con 5,5 g de agua y 5,6 g de isopropanol, produciendo 14,49 g de pregabalina blanca húmeda (pérdida por desecación: 9,57%, masa seca estimada: 13,10 g, rendimiento: 84,7%).

Pureza cromatográfica (HPLC): pregabalina: 99,45%, impureza de RRT 1,3: 0,21%.

En una vasija de reacción de 1 L de cuatro cuellos y fondo redondo, purgada con nitrógeno y equipada con un condensador de reflujo, embudo de adición de presión ecualizada de 500 mL, termómetro y rotor de pala se añadieron en secuencia 12,47 g de pregabalina bruta húmeda de la etapa anterior (masa seca estimada: 11,28 g), 44,27 g de isopropanol y 56,39 g de agua.

- 5 La suspensión fue calentada a reflujo hasta que ocurrió la disolución completa. Se obtuvo así una solución amarilla. La solución fue enfriada hasta 5-10°C y luego agitada a esta temperatura durante 1 h.

La suspensión fue filtrada y el sólido recogido se lavó con 4,7 g de agua y 4,8 g de isopropanol, produciendo 10,66 g de pregabalina blanca húmeda.

- 10 Se secó el sólido húmedo a 60°C al vacío durante 4 h, dando 9,48 g de pregabalina blanca seca (pérdida por desecación: 11,07%, rendimiento: 84,0%).

Pureza cromatográfica (HPLC): pregabalina: 99,63%, impureza de RRT 1,3: 0,17%.

#### Ejemplo 1

Este ejemplo ilustra un procedimiento para preparar ácido (S)-(+)-3-aminometil-5-metil-1-hexanoico (es decir, pregabalina de Fórmula I) según una realización de la invención.

- 15 En una vasija de reacción de 1 L de cuatro cuellos y fondo redondo, purgada con nitrógeno y equipada con un condensador de reflujo, embudo de adición de presión ecualizada de 500 mL, termómetro y rotor de pala se añadieron en secuencia 12,00 g (0,064 moles) de compuesto de Fórmula II y 14,4 g de agua.

Se agitó la mezcla, dando una suspensión espesa, y se enfrió hasta 5-10°C.

- 20 Se añadieron gota a gota 6,15 g (0,077 moles, 1,2 eq. molares) de una solución de hidróxido sódico al 50% p/p en la suspensión agitada durante un periodo de aproximadamente 20 min, manteniendo la temperatura a 5-10°C. Una vez que se completó la adición, se agitó la mezcla durante 20 minutos más.

En una vasija de reacción separada de 500 mL, tres cuellos y fondo redondo, purgada con nitrógeno y equipada con un rotor de pala, se añadieron en secuencia 70,24 g (0,083 moles, 1,3 eq. molares) de una solución acuosa de hipoclorito de sodio al 8,83% p/p, 5,76 g de agua y 8,64 g de hidróxido sódico acuoso al 50% p/p.

- 25 La solución de hipoclorito básico así preparada fue añadida gota a gota desde un embudo de adición a la solución acuosa del compuesto de Fórmula II mientras la temperatura se mantenía a 5-10°C.

Una vez que se completó la adición, se eliminó la refrigeración y se permitió que la reacción se calentase mientras se agitaba. Se inició una reacción exotérmica espontánea a aproximadamente 25°C, elevando la temperatura de reacción hasta aproximadamente 40°C. Una vez que remitió la exotermia, la mezcla de reacción fue calentada hasta

- 30 una temperatura de 70±2°C durante 1 h, aplicando calor según fue necesario para mantener la temperatura.

Después de este periodo de calentamiento, la mezcla de reacción se enfrió hasta 30-35°C.

Mientras se mantenía la temperatura a 30-35°C, se añadieron aproximadamente 21 g de ácido clorhídrico acuoso al 35% p/p hasta que se logró un pH de 5,0-5,5. Durante la adición, se observó que se formaba una suspensión de color melocotón.

- 35 La suspensión se enfrió entonces hasta 5-10°C y se agitó a esta temperatura durante 1 h.

La suspensión fue filtrada y el sólido recogido se lavó con 6,00 g de una solución acuosa fría de cloruro sódico al 5% p/p seguido por 6,00 g de agua fría, produciendo 6,94 g de pregabalina bruta húmeda de color anaranjado claro (pérdida por desecación: 14,44%, masa seca estimada: 5,94 g, rendimiento: 58,2%).

- 40 En una vasija de reacción de 1 L de cuatro cuellos y fondo redondo, purgada con nitrógeno y equipada con un condensador de reflujo, embudo de adición de presión ecualizada de 500 mL, termómetro y rotor de pala se añadieron en secuencia 5,84 g de la pregabalina bruta húmeda de la etapa anterior (masa seca estimada: 4,99 g), 19,59 g de isopropanol y 17,47 g de agua.

La suspensión fue calentada a reflujo hasta que ocurrió la disolución completa. Se obtuvo así una solución amarilla. La solución fue enfriada hasta 5-10°C y luego agitada a esta temperatura durante 1 h.

- 45 La suspensión fue filtrada y el sólido recogido se lavó con 1,77 g de agua y 1,8 g de isopropanol, produciendo 4,27 g de pregabalina blanca húmeda.

Se secó el sólido húmedo a 60°C al vacío durante 4 h, dando 4,18 g de pregabalina blanca seca (pérdida por desecación: 2,00%, rendimiento: 83,9%).

Pureza cromatográfica (HPLC): pregabalina: 99,26%, impureza de RRT 1,3: 0,01%.

Estos resultados demuestran que un procedimiento según la invención puede producir pregabalina de Fórmula I con un alto rendimiento sustancialmente libre de impurezas que tengan un tiempo de retención relativo de HPLC de 1,3, estando presentes dichas impurezas en un 0,01% después de solamente una única cristalización a partir de una mezcla de isopropanol y agua.

### Ejemplo 2

Este ejemplo ilustra un procedimiento para preparar ácido (S)-(+)-3-aminometil-5-metil-1-hexanoico (es decir, pregabalina de Fórmula I) según una realización de la invención.

En una vasija de reacción de 1 L de cuatro cuellos y fondo redondo, purgada con nitrógeno y equipada con un condensador de reflujo, embudo de adición de presión ecualizada de 500 mL, termómetro y rotor de pala se añadieron en secuencia 56,38 g (0,301 moles) de compuesto de Fórmula II y 67,66 g de agua. Se agitó la mezcla, dando una suspensión espesa, y se enfrió hasta 5-10°C.

Se añadieron gota a gota 28,92 g (0,362 moles, 1,2 eq. molares) de una solución de hidróxido sódico al 50% p/p en la suspensión agitada durante un periodo de aproximadamente 25 min, manteniendo la temperatura a 5-10°C. Una vez que se completó la adición, se agitó la mezcla durante 20 minutos más.

En una vasija de reacción separada de 500 mL, tres cuellos y fondo redondo, purgada con nitrógeno y equipada con un rotor de pala, se añadieron en secuencia 206,90 g (0,316 moles, 1,05 eq. molares) de una solución acuosa de hipoclorito de sodio al 11,38% p/p, 27,06 g de agua y 40,59 g de hidróxido sódico acuoso al 50% p/p.

La solución de hipoclorito básico así preparada fue añadida gota a gota desde un embudo de adición a la solución acuosa del compuesto de Fórmula II mientras la temperatura se mantenía a 5-10°C.

Una vez que se completó la adición, se eliminó la refrigeración y se permitió que la reacción se calentase mientras se agitaba. Se inició una reacción exotérmica espontánea a aproximadamente 25°C, elevando la temperatura de reacción hasta 40-50°C. Una vez que remitió la exotermia, la mezcla de reacción fue calentada hasta una temperatura de 60±2°C durante 1 h, aplicando calor según fue necesario para mantener la temperatura.

Después de este periodo de calentamiento, la mezcla de reacción se enfrió hasta 30-35°C. Mientras se mantenía la temperatura a 30-35°C, se añadieron aproximadamente 92 g de ácido clorhídrico acuoso al 35% p/p hasta que se logró un pH de 5,0-5,5. Durante la adición, se observó que se formaba una suspensión de color melocotón.

La suspensión se enfrió entonces hasta 5-10°C y se agitó a esta temperatura durante 1 h.

La suspensión fue filtrada y el sólido recogido se lavó con 28,19 g de una solución acuosa fría de cloruro sódico al 5% p/p seguido por 28,19 g de agua fría, produciendo 41,04 g de pregabalina bruta húmeda de color anaranjado claro (pérdida por desecación: 12,44%, masa seca estimada: 35,93 g, rendimiento estimado: 74,9%).

En una vasija de reacción de 1 L de cuatro cuellos y fondo redondo, purgada con nitrógeno y equipada con un condensador de reflujo, embudo de adición de presión ecualizada de 500 mL, termómetro y rotor de pala se añadieron en secuencia 41,04 g de la pregabalina húmeda de la etapa anterior (masa seca estimada: 35,93 g), 141,03 g de isopropanol y 125,76 g de agua.

La suspensión fue calentada a reflujo hasta que ocurrió la disolución completa. Se obtuvo así una solución amarilla. La solución fue enfriada hasta 75-85°C y filtrada para eliminar partículas insolubles. La solución fue enfriada adicionalmente hasta 5-10°C y luego agitada a esta temperatura durante 1 h.

La suspensión fue filtrada y el sólido recogido se lavó con 28,21 g de isopropanol, produciendo 32,35 g de pregabalina blanca húmeda.

Se secó el sólido húmedo a 60°C al vacío durante 4 h, dando 30,13 g de pregabalina blanca seca (pérdida por desecación: 6,87%, rendimiento: 83,9%).

Pureza cromatográfica (HPLC): pregabalina: 99,63%, impureza de RRT 1,3: no detectada.

Estos resultados demuestran que un procedimiento según la invención puede producir pregabalina de Fórmula I con un alto rendimiento sustancialmente libre de impurezas que tengan un tiempo de retención relativo de HPLC de 1,3, de tal modo que dichas impurezas no son detectables por HPLC después de solamente una única cristalización a partir de una mezcla de isopropanol y agua.

### Ejemplo 3

Este ejemplo ilustra un procedimiento para preparar ácido (S)-(+)-3-aminometil-5-metil-1-hexanoico (es decir, pregabalina de Fórmula I) según una realización de la invención.



En una vasija de reacción de 1 L de cuatro cuellos y fondo redondo, purgada con nitrógeno y equipada con un condensador de reflujo, embudo de adición de presión ecualizada de 500 mL, termómetro y rotor de pala se añadieron en secuencia 43,16 g (0,231 moles) de compuesto de Fórmula II y 51,79 g de agua. Se agitó la mezcla, dando una suspensión espesa, y se enfrió hasta 5-10°C.

- 5 Se añadieron gota a gota 22,13 g (0,277 moles, 1,2 eq. molares) de una solución de hidróxido sódico al 50% p/p en la suspensión agitada durante un periodo de aproximadamente 30 min, manteniendo la temperatura a 5-10°C. Una vez que se completó la adición, se agitó la mezcla durante 30 minutos más.

- 10 En una vasija de reacción separada de 250 mL, tres cuellos y fondo redondo, purgada con nitrógeno y equipada con un rotor de pala, se añadieron en secuencia a 5-10°C 158,57 g (0,219 moles, 0,95 eq. molares) de una solución acuosa de hipoclorito de sodio al 10,28% p/p, 20,72 g de agua y 31,08 g de hidróxido sódico acuoso al 50% p/p.

La solución de hipoclorito básico así preparada fue añadida gota a gota desde un embudo de adición a la solución acuosa del compuesto de Fórmula II mientras la temperatura se mantenía a 5-10°C.

- 15 Una vez que se completó la adición, se eliminó la refrigeración y se permitió que la reacción se calentase mientras se agitaba. Se inició una reacción exotérmica espontánea a aproximadamente 25°C, elevando la temperatura de reacción hasta 40-50°C. Una vez que remitió la exotermia, la mezcla de reacción fue calentada hasta una temperatura de 60±2°C durante 1 h, aplicando calor según fue necesario para mantener la temperatura.

Después de este periodo de calentamiento, la mezcla de reacción se enfrió hasta 30-35°C. Mientras se mantenía la temperatura a 30-35°C, se añadieron aproximadamente 70 g de ácido clorhídrico acuoso al 35% p/p hasta que se logró un pH de 5,0-5,5. Durante la adición, se observó que se formaba una suspensión de color melocotón.

- 20 La suspensión se enfrió entonces hasta 5-10°C y se agitó a esta temperatura durante 1 h.

La suspensión fue filtrada y el sólido recogido se lavó con 25,0 g de agua fría seguido por 19,63 g de isopropanol frío, produciendo 30,64 g de pregabalina bruta húmeda de color melocotón (pérdida por desecación: 2,00%, masa seca estimada: 30,03 g, rendimiento: 81,8%).

Pureza cromatográfica (HPLC): pregabalina: 98,42%, impureza de RRT 1,3: 0,01%.

- 25 En una vasija de reacción de 500 mL de cuatro cuellos y fondo redondo, purgada con nitrógeno y equipada con un condensador de reflujo, termómetro y rotor de pala se añadieron en secuencia 30,64 g de la pregabalina húmeda de la etapa anterior (masa seca estimada: 30,03 g), 117,87 g de isopropanol y 105,11 g de agua.

La suspensión fue calentada a reflujo hasta que ocurrió la disolución completa. La solución fue enfriada hasta 5-10°C y luego agitada a esta temperatura durante 1 h.

- 30 La suspensión fue filtrada y el sólido recogido se lavó con una mezcla de 12,97 g de isopropanol y 12,90 g de agua, produciendo 27,09 g de pregabalina blancuzca húmeda (pérdida por desecación: 1,56%, masa seca estimada: 26,67 g, rendimiento: 88,8%).

Pureza cromatográfica (HPLC): pregabalina: 99,79%, impureza de RRT 1,3: 0,01%.

- 35 En una vasija de reacción de 500 mL de cuatro cuellos y fondo redondo, purgada con nitrógeno y equipada con un condensador de reflujo, termómetro y rotor de pala se añadieron en secuencia 27,09 g de la pregabalina bruta húmeda de la etapa anterior (masa seca estimada: 26,67 g), 104,68 g de isopropanol y 93,35 g de agua.

La suspensión fue calentada a reflujo hasta que ocurrió la disolución completa. La solución fue enfriada hasta 75-80°C y filtrada para eliminar partículas insolubles. La solución fue enfriada adicionalmente hasta 5-10°C y luego agitada a esta temperatura durante 1 h.

- 40 La suspensión fue filtrada y el sólido recogido se lavó con una mezcla de 11,52 g de isopropanol y 11,46 g de agua, produciendo 25,50 g de pregabalina blanca húmeda.

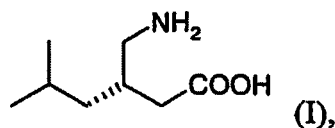
Se secó el sólido húmedo a 60°C al vacío durante 4 h, dando 23,92 g de pregabalina blanca seca (pérdida por desecación: 6,19%, rendimiento: 89,7%).

Pureza cromatográfica (HPLC): pregabalina: 99,80%, impureza de RRT 1,3: no detectada.

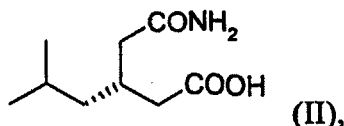
- 45 Estos resultados demuestran que un procedimiento según la invención puede producir pregabalina de Fórmula I con un alto rendimiento sustancialmente libre de impurezas que tengan un tiempo de retención relativo de HPLC de 1,3, de tal modo que dichas impurezas no son detectables por HPLC después de solamente dos cristalizaciones a partir de una mezcla de isopropanol y agua.

## REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar pregabalina de Fórmula I:



comprendiendo dicho procedimiento la reacción de ácido (R)-(-)-3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico de Fórmula II:



con hipoclorito de sodio a una temperatura entre 50°C y 70°C.

- 5 2. El procedimiento de la reivindicación 1 en el que la temperatura es de 60°C.
3. El procedimiento de la reivindicación 1 en el que la cantidad de hipoclorito de sodio es menor de 1,3 equivalentes molares.
4. El procedimiento de la reivindicación 3 en el que la cantidad de hipoclorito de sodio está entre 0,90 equivalentes molares y 1,1 equivalentes molares.
- 10 5. El procedimiento de la reivindicación 4 en el que la cantidad de hipoclorito de sodio es de 0,95 equivalentes molares.
6. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 en el que la reacción se lleva a cabo en un disolvente que comprende agua.
- 15 7. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 en el que la reacción se lleva a cabo en presencia de un hidróxido alcalino.
8. El procedimiento de la reivindicación 6 en el que la reacción se lleva a cabo en presencia de un hidróxido alcalino.
9. El procedimiento de la reivindicación 7 en el que el hidróxido alcalino es hidróxido de sodio.
10. El procedimiento de la reivindicación 8 en el que el hidróxido alcalino es hidróxido de sodio.
- 20 11. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 que, además, comprende la etapa de poner en contacto el compuesto de Fórmula II con hipoclorito de sodio a una temperatura entre 5°C y 10°C antes de la reacción a una temperatura entre 50°C y 70°C.
- 25 12. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 que, además, comprende la etapa de aislar pregabalina tratando la mezcla de reacción mientras está a una temperatura entre 30°C y 35,5°C con un ácido mineral para lograr un pH entre 5,0 y 5,5.
13. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 que, además, comprende la etapa de cristalizar la pregabalina obtenida a partir de una mezcla de isopropanol y agua.