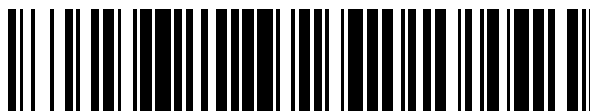


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 398 579**

51 Int. Cl.:

C07C 229/14 (2006.01)

C07C 233/05 (2006.01)

C07C 271/22 (2006.01)

C07C 227/32 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.09.2006 E 06825054 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.10.2012 EP 1841726**

54 Título: **Una síntesis asimétrica de ácido (S)-(+)-3-(aminometil)-5-metilhexanoico**

30 Prioridad:

19.09.2005 US 718689 P

20.12.2005 US 752434 P

21.12.2005 US 753220 P

27.12.2005 US 754392 P

30.01.2006 US 763593 P

30.01.2006 US 763696 P

23.08.2006 US 839947 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.03.2013

73 Titular/es:

**TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD
(100.0%)
5 BASEL STREET PO BOX 3190
49131 PETAH TIQVA, IL**

72 Inventor/es:

**KANSAL, VINOD, KUMAR;
CHAURASIA, BRIJNATH, P.;
RAO, V., GOVARDHAN y
TIWARI, ANAND, PRAKASH**

74 Agente/Representante:

PÉREZ BARQUÍN, Eliana

ES 2 398 579 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

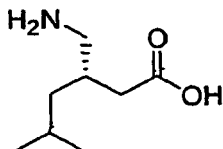
Una síntesis asimétrica de ácido (S)-(+)-3-(aminometil)-5-metilhexanoico.

Campo de la invención

5 La invención abarca procesos para la síntesis de ácido (S)-(+)-3-(aminometil)-5-metilhexanoico, (S)-pregabalina, y productos intermedios de (S)-pregabalina.

Antecedentes de la invención

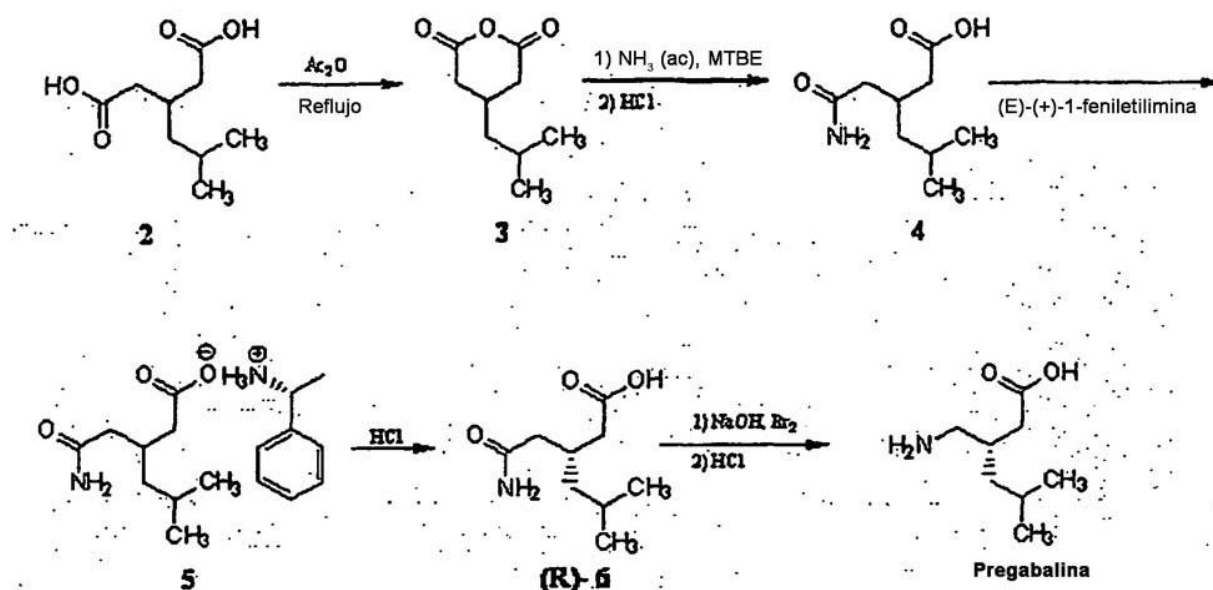
La (S)-pregabalina, ácido (S)-(+)-3-(aminometil)-5-metilhexanoico, un compuesto que tiene la estructura química,



10 se conoce también como ácido γ -aminobutírico o (S)-3-isobutil-GABA. Se ha encontrado que la (S)-pregabalina, comercializada con el nombre de LYRICA[®], activa la GAD (ácido L-glutámico descarboxilasa). La (S)-pregabalina tiene un efecto protector dependiente de la dosis sobre las convulsiones y es un compuesto activo en el SNC. La (S)-pregabalina es útil en terapia anticonvulsiva, debido a su activación de GAD, que promueve la producción de GABA, uno de los neurotransmisores inhibidores principales del cerebro, que se libera en el 30 por ciento de las sinapsis cerebrales. La (S)-pregabalina tiene actividad analgésica, anticonvulsiva y ansiolítica.

15 Se conocen varios procesos para la síntesis de (S)-pregabalina. Por ejemplo, véase DRUGS OF THE FUTURE, 24 (8), 862-870 (1999). Se ilustra un proceso de este tipo en el esquema 1.

Esquema 1

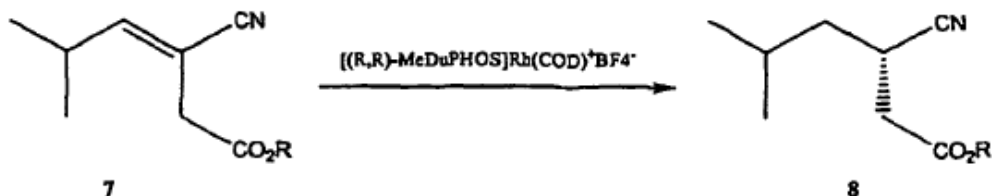


20 En el esquema 1, el ácido 3-isobutilglutárico, compuesto 2, se convierte en el anhídrido correspondiente, compuesto 3, mediante tratamiento con anhídrido acético a reflujo. La reacción del anhídrido con NH_4OH produce la monoamida del ácido glutárico, compuesto 4, que se resuelve con (R)-1-feniletamina, produciendo la sal de (R)-feniletamina del ácido (R)-3-(carbamoylmetil)-5-metilhexanoico, compuesto 5. Combinando la sal con un ácido se libera el enantiómero R, compuesto 6. Finalmente, una degradación de Hofmann con Br_2/NaOH proporciona (S)-pregabalina. Una desventaja de este método es que requiere la separación de los dos enantiómeros, dando como resultado de
25 ese modo la pérdida de la mitad del producto, de manera que el coste del proceso es alto.

Se han dado a conocer varios procesos estereoselectivos para la síntesis de (S)-pregabalina. Por ejemplo, la patente estadounidense n.º 5.599.973 da a conocer la preparación de (S)-pregabalina usando (+)-4-metil-5-fenil-2-oxazolidinona estequiométrica como agente auxiliar quiral que puede reciclarse. En general, sin embargo, esa vía es de uso limitado para el aumento a escala, principalmente debido a la baja temperatura requerida para las reacciones, el uso de reactivo pirofórico, tal como, butil-litio, para reacciones secundarias, y debido a un bajo
30 rendimiento global.

Otro proceso se da a conocer en la publicación de solicitud de patente estadounidense n.º 2003/0212290, que da a conocer la hidrogenación asimétrica de una olefina sustituida con ciano, compuesto 7, para producir un precursor ciano de ácido (S)-3-(aminometil)-5-metil-hexanoico, compuesto 8, tal como se observa en el esquema 2.

Esquema 2

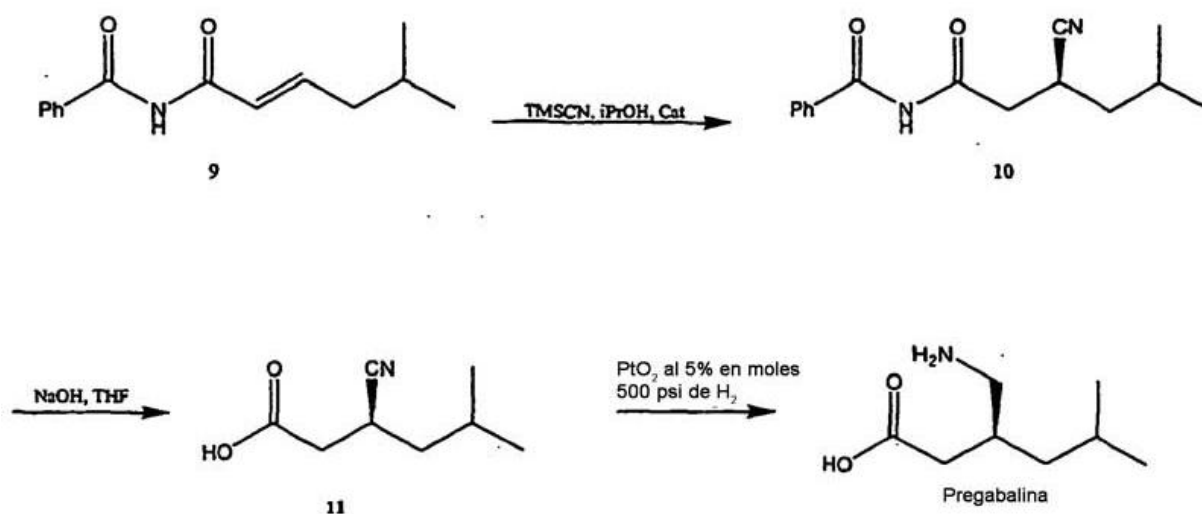


5

La reducción posterior del nitrilo en el compuesto 8 mediante hidrogenación catalítica produce (S)-pregabalina. El material de partida cianohexanoato, compuesto 7, se prepara a partir de 2-metilpropanal y acrilonitrilo (Yamamoto *et al.*, Bull. Chem. Soc. Jap., 58, 3397 (1985)). Sin embargo, el método dado a conocer requiere monóxido de carbono a alta presión, generando graves problemas en la adaptación de este esquema para procesos a escala de producción.

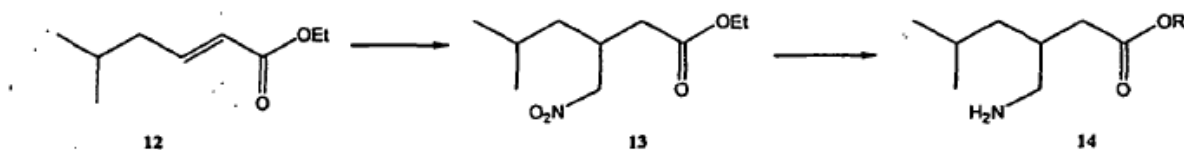
- 10 Un proceso publicado por G.M. Sammis, *et al.*, J. Am. Chem. Soc., 125(15), 4442-43 (2003) aprovecha la catálisis asimétrica de reacciones de adición de conjugados de cianuro. El método da a conocer la aplicación de catalizadores de sales de aluminio a la adición de conjugado de cianuro de hidrógeno a imidas α,β -insaturadas tal como se muestra en el esquema 3. Según se informa, TMS-CN es una fuente útil de cianuro que puede usarse en lugar de HCN. Aunque la reacción es altamente selectiva, este proceso no es práctico para producción a gran escala debido al uso de reactivos altamente venenosos. Además, la última etapa reductora requiere hidrógeno a alta presión, lo que sólo se añade a las dificultades requeridas para adaptar este esquema para un proceso a escala de producción.

Esquema 3



- 20 En 1989, Silverman notificó una síntesis conveniente de compuestos de 3-alkil-4-aminoácidos en SYNTHESIS, vol. 12, 953-944 (1989). Usando ésteres 2-alkenoicos como sustrato, se produjeron una serie de análogos de GABA mediante adición de Michael de nitrometano a compuestos α,β -insaturados, seguido por hidrogenación a presión atmosférica del compuesto nitro para dar un resto amina tal como se representa en el esquema 4.

Esquema 4

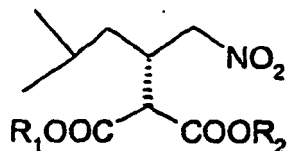


25

Puede emplearse resolución adicional del compuesto 14 para resolver la pregabalina. Esto, por supuesto, da como resultado la pérdida del 50 por ciento del producto, una grave desventaja. Sin embargo, la metodología dada a conocer revela que el compuesto nitro puede servir como producto intermedio para la síntesis de 3-alkil-4-

aminoácidos.

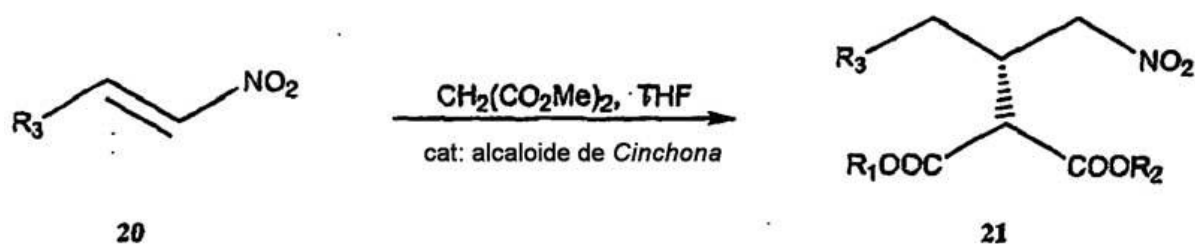
Estudios recientes han indicado que alcaloides de *Cinchona* son ampliamente eficaces en la química orgánica quiral. Según se informa, se trató una gama de nitroalquenos con malonato de dimetilo o dietilo en THF en presencia de alcaloides de *Cinchona* para proporcionar alta selectividad enantiomérica del compuesto 15,



5 **15**

y sus análogos. Por ejemplo, véase H. Li, *et al.*, J. Am. Chem. Soc, 126(32), 9906-07 (2004). Estos catalizadores son fácilmente asequibles a partir de o bien quinina o bien quinidina, y según se informa son altamente eficaces para la adición de conjugados asimétricos que forman enlaces C-C de manera sintética tal como se muestra en el esquema 5.

10 Esquema 5



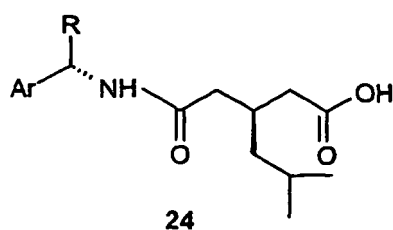
R₃ representa varios grupos alquilo y arilo. El alcance de la reacción se ha extendido a otras nitroolefinas y se ha aplicado para preparar ABT-546 empleando bis(oxazolin)Mg(OTf)₂. Véase, por ejemplo, D.M. Barnes, *et al.*, J. Am. Chem. Soc., 124(44), 13097-13105 (2002).

15 Otros grupos han investigado una nueva clase de catalizadores bifuncionales que llevan un resto tiourea y un grupo amino en una estructura quiral. Véase T. Okino, *et al.*, J. Am. Chem. Soc., 127(1), 119-125 (2005). Basándose en una adición de Michael catalítica a la nitroolefina con selectividad enantiomérica, pudieron preparar una serie de análogos del compuesto 15.

20 Por tanto, existe una necesidad en la técnica de nuevos procesos para la preparación de (S)-pregabalina que no se vean afectados por las desventajas mencionadas anteriormente. Chemical Abstracts, registro de base de datos n.º 2005:236589 se refiere a un proceso para la síntesis de pregabalina usando cianoacetato de metilo, mediante condensación, adición, ciclación, aminólisis, reordenamiento de Hofmann y resolución con ácido (S)-mandélico. Karenewsky, D. S., *et al.*, J. Org. Chem., 1991, 56, 3744-3747, dan a conocer la reacción de un anhídrido de ácido glutárico con (S)-1-fenietilamina para preparar la amida correspondiente, que se usa posteriormente para preparar derivados de β-cetofosfonato. Verma, R., *et al.*, J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1999, 257-264, dan a conocer la desimetrización de anhídridos proquirales con oxazolidinonas de Evans para preparar derivados de ácido glutárico y adípico homoquirales. Shintani, R. *et al.*, Angew. Chem. Int. Ed. 2002, 41 (6), 1057-1059, dan a conocer la desimetrización de diversos anhídridos de ácido glutárico usando reactivos de Grignard en presencia de (-)-esparteína.

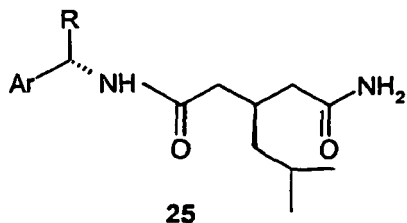
30 **Sumario de la invención**

En una realización, la invención abarca ácido (3S)-5-metil-3-(2-oxo-2-((1S)-1-aryl-alquil)amino)etil)hexanoico de la siguiente fórmula 24,



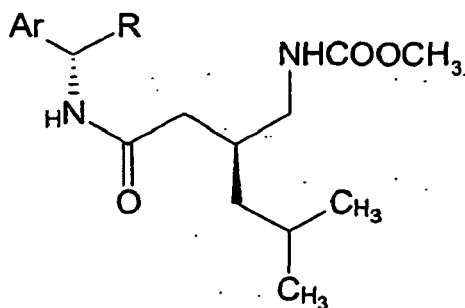
en la que Ar es un grupo aromático C₆₋₁₀ y R es un ácido carboxílico, éster o alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado.

En otra realización, la invención abarca una amida-((S)-1-aryl-alquil)amida del ácido (R)-3-isobutilpentanodioico de la siguiente fórmula 25,



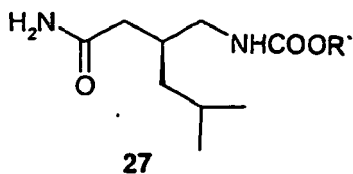
5 en la que Ar es un grupo aromático C₆₋₁₀ y R es un ácido carboxílico, éster o alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado.

En otra realización, la invención abarca un éster metílico del ácido (S)-4-metil-2-(((S)-1-aryl-alquil-carbamoil)-metil]pentil]carbámico de la siguiente fórmula 26,



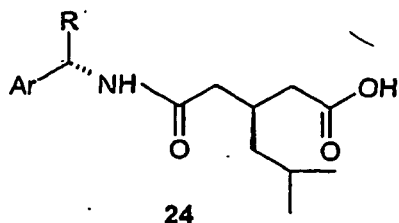
en la que Ar es un grupo aromático C₆₋₁₀ y R es un ácido carboxílico, éster o alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado.

10 En otra realización, la invención abarca un éster alquílico del ácido (S)-2-carbamoilmetil-4-metilpentil]carbámico de la siguiente fórmula 27,

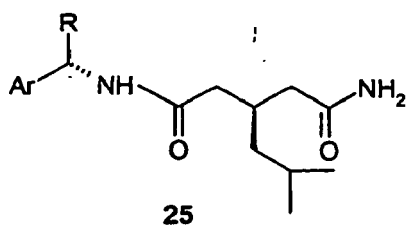


en la que R' es un alquilo C₁₋₅ lineal o ramificado.

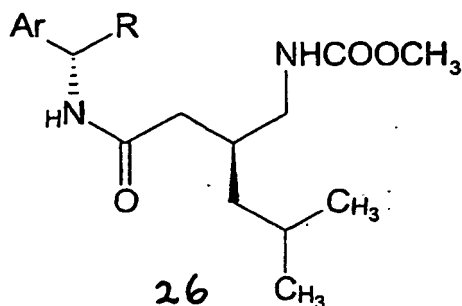
15 En otra realización, la invención abarca un proceso para preparar (S)-pregabalina que comprende: preparar un compuesto de la siguiente fórmula 24



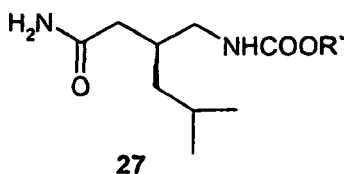
en la que Ar es un grupo aromático C₆₋₁₀ y R es un ácido carboxílico, éster o alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado; convertir el compuesto de fórmula 24 en un compuesto de la siguiente fórmula 25, en la que Ar es un grupo aromático C₆₋₁₀ y R es un ácido carboxílico, éster o alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado;



convertir el compuesto de fórmula 25 en un compuesto de la siguiente fórmula 26

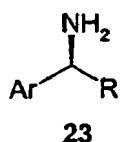


- 5 en la que Ar es un grupo aromático C₆₋₁₀ y R es un ácido carboxílico, éster o alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado; convertir el compuesto de fórmula 26 en un compuesto de la siguiente fórmula 27



en la que R' es un alquilo C₁₋₅ lineal o ramificado; y convertir el compuesto de fórmula 27 en (S)-pregabalina.

El compuesto de fórmula 24 se prepara preferiblemente mediante un proceso que comprende: combinar una amina quiral de la siguiente fórmula 23,



- 10
- 15 en la que Ar es un grupo aromático C₆₋₁₀ y R es un ácido carboxílico, éster o alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado, un disolvente orgánico seleccionado de al menos uno de hidrocarburos aromáticos C₆₋₁₀, hidrocarburos aromáticos sustituidos, éteres C₂₋₈, hidrocarburos halogenados, alcoholes C₁₋₄ lineales o ramificados, ésteres C₃₋₈, alcanos C₁₋₆ lineales, ramificados o cíclicos o cetonas C₃₋₈, y al menos una base, para obtener una mezcla; enfriar la mezcla hasta una temperatura de -70°C a 10°C; añadir anhídrido 3-isobutilglutárico a la mezcla; mantener la mezcla a una temperatura de -70°C a 10°C durante al menos aproximadamente una hora para obtener el compuesto de fórmula 24; y recuperar el compuesto de fórmula 24 de la mezcla.

- 20 El compuesto de fórmula 24 se convierte preferiblemente en el compuesto de fórmula 25 mediante un proceso que comprende: combinar a una temperatura de 20°C a -30°C el compuesto de fórmula 24 y al menos un disolvente orgánico seleccionado del grupo que consiste en hidrocarburos aromáticos sustituidos, hidrocarburos alifáticos C₆₋₁₀, carbonos halogenados, éteres y cetonas, un reactivo de amidación seleccionado del grupo que consiste en haloformiatos de alquilo C₁₋₄ y arilo C₆₋₈ y haluros de ácido, y una base para formar una mezcla; mantener la mezcla durante de aproximadamente una hora a aproximadamente dos horas a una temperatura de -10°C a 20°C; añadir amoniaco para obtener el compuesto de fórmula 25; y recuperar el compuesto de fórmula 25 de la mezcla.

- 25 El compuesto de fórmula 25 se convierte preferiblemente en el compuesto de fórmula 26 mediante un proceso que comprende: combinar una disolución del compuesto de fórmula 25 en al menos un alcohol alquílico lineal o ramificado, tal como alcohol metílico, etílico, isopropílico, n-butílico, isobutílico o t-butílico, preferiblemente, metanol o etanol, a una temperatura de -25°C a -45°C con bromo, en presencia de al menos una base, para obtener una mezcla básica; calentar la mezcla básica hasta una temperatura de 50°C a 70°C, preferiblemente, de 55°C a 60°C; calentar la mezcla básica durante de 1 hora a 4 horas para obtener el compuesto de fórmula 26; y recuperar el compuesto de fórmula 26 de la mezcla básica. Preferiblemente, el compuesto de fórmula 26 se obtiene en una pureza del 90% al 100% de área mediante HPLC, más preferiblemente, en una pureza del 92% al 100% de área

mediante HPLC y, lo más preferiblemente, en una pureza del 95% al 100% de área mediante HPLC.

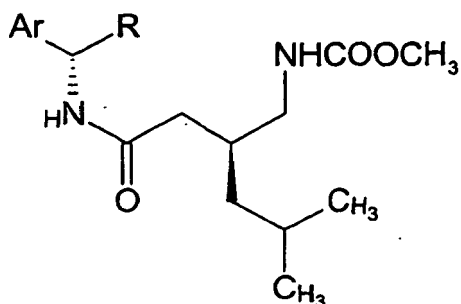
Preferiblemente, la base es un alcóxido de metal, tal como etóxido de sodio, metóxido de sodio, metóxido de potasio, etóxido de potasio o terc-butóxido de potasio, y es preferiblemente etóxido de sodio o metóxido de sodio.

- 5 Preferiblemente, el compuesto de fórmula 26 se recupera evaporando el disolvente de la mezcla básica para formar un residuo y extrayendo el compuesto de fórmula 26 del residuo. Preferiblemente, el compuesto de fórmula 26 se extrae con diclorometano, acetato de etilo o tolueno. El compuesto recuperado de fórmula 26 se cristaliza preferiblemente en un disolvente orgánico seleccionado de al menos uno de éteres, ésteres, hidrocarburos, hidrocarburos sustituidos y alcoholes. Preferiblemente, el disolvente orgánico es diisopropil éter, acetato de etilo, ciclohexano, diclorometano o metanol.
- 10 Preferiblemente, el compuesto de fórmula 26 se convierte en el compuesto de fórmula 27 mediante un proceso que comprende: combinar el compuesto de fórmula 26 y una mezcla de agua y un éter para obtener una mezcla; combinar la mezcla con amoníaco y un metal alcalino a una temperatura de -30°C a -60°C , preferiblemente, de -40°C a -30°C , para obtener una mezcla de reacción; mantener la mezcla de reacción durante de 4 a 10 horas hasta que se evapore el exceso de amoníaco para obtener el compuesto de fórmula 27; y, preferiblemente, recuperar el compuesto de fórmula 27 de la mezcla de reacción. Preferiblemente, el éter es tetrahidrofurano o dioxano. Preferiblemente, el amoníaco es amoníaco líquido. Preferiblemente, el metal alcalino es litio o sodio.
- 15 Preferiblemente, el compuesto de fórmula 27 se recupera mediante extracción y, más preferiblemente, el compuesto de fórmula 27 se cristaliza en un éter, tal como diisopropil éter.

- 20 Preferiblemente, el compuesto de fórmula 27 se convierte en (S)-pregabalina en un proceso que comprende: combinar el compuesto de fórmula 27 con un ácido para obtener una mezcla; mantener la mezcla a una temperatura de 60°C a 130°C , preferiblemente, de 80°C a 110°C , durante de 5 a 30 horas, preferiblemente, durante de 18 a 30 horas y, más preferiblemente, durante de 5 a 10 horas, para obtener (S)-pregabalina; y recuperar la (S)-pregabalina de la mezcla. Preferiblemente, el ácido es un ácido mineral fuerte, tal como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico.

- 25 Preferiblemente, la (S)-pregabalina se recupera mediante un proceso que comprende: ajustar el pH de la mezcla a de 3 a 1; extraer una disolución de (S)-pregabalina de la mezcla con un alcohol; ajustar el pH de la disolución a de 4 a 7 para inducir la precipitación de (S)-pregabalina; y recuperar la (S)-pregabalina precipitada. Preferiblemente, la (S)-pregabalina se obtiene en una pureza de al menos el 98% de área mediante HPLC y, más preferiblemente, del 99% al 100% de área mediante HPLC.

- 30 En otra realización, la invención abarca un proceso para preparar (S)-pregabalina que comprende: combinar un compuesto de la siguiente fórmula 26,



- 35 en la que Ar es un grupo aromático C_{6-10} y R es un ácido carboxílico, éster o alquilo C_{1-4} lineal o ramificado, con un ácido para obtener una mezcla; mantener la mezcla a una temperatura de 60°C a 130°C , durante de aproximadamente 3 horas a aproximadamente 30 horas, para obtener (S)-pregabalina; y recuperar la (S)-pregabalina de la mezcla.

- 40 En otra realización, la invención abarca un proceso para reciclar anhídrido 3-isobutilglutárico que comprende: preparar un compuesto de fórmula 24 a partir de anhídrido 3-isobutilglutárico mediante el proceso descrito en la página 15; cristalizar el compuesto recuperado de fórmula 24 en un disolvente orgánico; eliminar los cristales del disolvente orgánico; combinar el disolvente orgánico restante con un ácido para obtener una primera mezcla; mantener la primera mezcla a una temperatura de 60°C a 130°C , para obtener ácido 3-isobutilglutárico; combinar el ácido 3-isobutilglutárico con anhídrido acético para obtener una segunda mezcla; calentar la segunda mezcla hasta una temperatura de 125°C a 145°C para obtener anhídrido 3-isobutilglutárico; y recuperar el anhídrido 3-isobutilglutárico de la segunda mezcla.

- 45 En otra realización, la invención abarca (S)-pregabalina que tiene una pureza enantiomérica del 99% al 100% de área mediante HPLC, preferiblemente del 99,9% al 100% de área mediante HPLC.

Breve descripción de las figuras

La figura 1 ilustra un espectro de IR de ácido (3S)-5-metil-3-(2-oxo-2{[(1S)-1-fenilmetil]amino}etil)hexanoico de fórmula 24A.

5 La figura 2 ilustra un espectro de ¹H-RMN de ácido (3S)-5-metil-3-(2-oxo-2{[(1S)-1-fenilmetil]amino}etil)hexanoico de fórmula 24A.

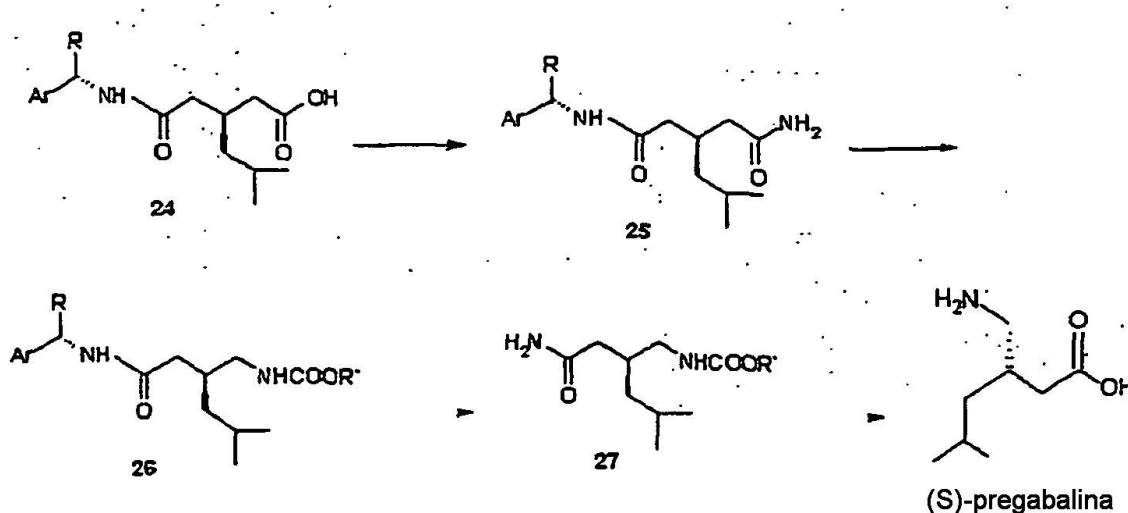
La figura 3 ilustra un espectro de ¹³C-RMN de ácido (3S)-5-metil-3-(2-oxo-2{[(1S)-1-fenilmetil]amino}etil)hexanoico de fórmula 24A.

La figura 4 ilustra un patrón de difracción de rayos X de polvo de ácido (3S)-5-metil-3-(2-oxo-2{[(1S)-1-fenilmetil]amino}etil)hexanoico de fórmula 24A.

10 Descripción detallada de la invención

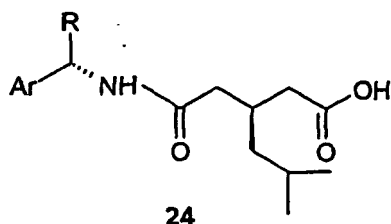
La presente invención proporciona una síntesis estereoselectiva de (S)-pregabalina según el siguiente esquema:

Esquema 6



Este proceso permite obtener (S)-pregabalina con una pureza enantiomérica relativamente alta.

15 La invención abarca ácidos (3S)-5-metil-3-(2-oxo-2{[(1S)-1-aryl-alkyl]amino}etil)hexanoicos de fórmula 24,

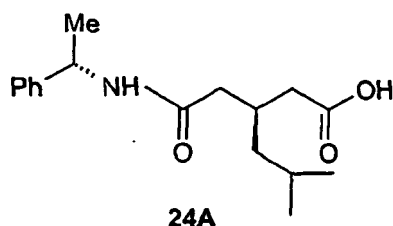


en la que Ar es un grupo aromático C₆₋₁₀ y R es un ácido carboxílico, éster o alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado.

Preferiblemente, el grupo aromático C₆₋₁₀ es naftilo, fenilo, fenilo sustituido o naftilo sustituido, más preferiblemente fenilo. Preferiblemente, el fenilo sustituido es un grupo fenilo sustituido con al menos uno de alcoxilo, halógeno, alquilo, ácido carboxílico o éster. Un alcoxifenilo preferido es metoxifenilo. Fenilos halogenados preferidos son clorobenceno, bromobenceno y fluorobenceno. Fenilos alquilados preferidos son o bien tolueno o bien etilbenceno. Preferiblemente, el sustituyente de ácido carboxílico es -COOH, -CH₂COOH, -CH(CH₃)COOH o -C(CH₃)₂COOH. Preferiblemente, el sustituyente de éster es un derivado de éster metílico, éster etílico, éster isopropílico, éster n-butílico, isobutilo o t-butilo de uno de los sustituyentes de ácido carboxílico enumerados anteriormente.

25 Preferiblemente, el alquilo C₁₋₄ es metilo, etilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo o t-butilo, más preferiblemente, metilo.

Cuando Ar es fenilo y R es metilo, el compuesto de fórmula 24 es ácido (3S)-5-metil-3-(2-oxo-2{[(1S)-1-fenilmetil]amino}etil)hexanoico 24A

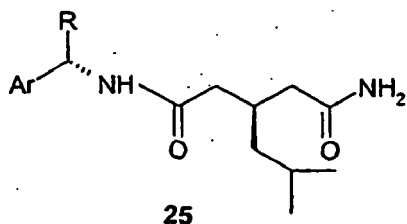


que puede caracterizarse por datos seleccionados de: un espectro de ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) que tiene desplazamientos químicos de carbono a aproximadamente 21,74, 22,19, 22,66, 24,95, 29,44, 30,89, 36,73, 38,15, 40,55, 43,45, 48,92, 125,41, 126,06, 127,29, 128,57, 143,01, 171,92 y 176,71 ppm; un espectro de ^1H -RMN (CDCl_3 , 75 MHz) que tiene desplazamientos químicos de hidrógeno a 0,77, 1,18, 1,38, 1,56, 2,22, 5,03, 6,59-6,62, 7,11-7,22 y 10,88 ppm; y un espectro de IR que tiene picos a 3321,39, 2955,91, 1693,33, 1617,43, 1561,07 y 698,24 cm^{-1} .

La invención también abarca ácido (3S)-5-metil-3-(2-oxo-2-((1S)-1-fenilmetil]amino)etil)hexanoico aislado 24A, preferiblemente en forma cristalina. La forma cristalina de 24A puede caracterizarse por un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos a $4,3^\circ$, $6,9^\circ$, $7,2^\circ$ y $7,7^\circ$ $2\theta \pm 0,2^\circ$ 2θ . La forma cristalina de 24A puede caracterizarse además por picos de difracción de rayos de polvo a $6,3^\circ$, $8,1^\circ$, $9,7^\circ$, $10,3^\circ$, $11,3^\circ$, $12,9^\circ$, $13,9^\circ$, $15,1^\circ$, $15,7^\circ$, $17,5^\circ$, $18,6^\circ$, $19,1^\circ$, $20,5^\circ$, $20,9^\circ$, $21,8^\circ$, $22,3^\circ$, $23,3^\circ$ y $23,8^\circ$ $2\theta \pm 0,2^\circ$ 2θ . Además, la forma cristalina de 24A puede tener un intervalo de fusión de 95°C a 98°C .

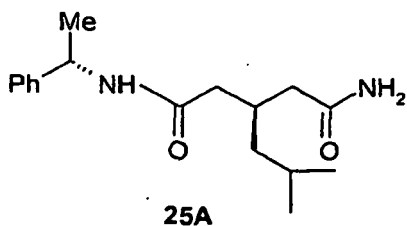
La invención también abarca ácido (3S)-5-metil-3-(2-oxo-2-((1S)-1-fenilmetil]amino)etil)hexanoico aislado 24A que tiene una pureza óptica de al menos el 80% de área mediante HPLC, preferiblemente de al menos el 93% de área mediante HPLC, más preferiblemente, del 98% al 100% de área mediante HPLC, lo más preferiblemente, del 99% al 100% de área mediante HPLC.

La invención también abarca amida-((S)-1-aril-alquil)amidas del ácido (R)-3-isobutilpentanodioico de fórmula 25,

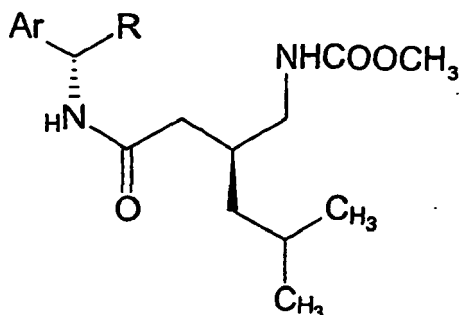


en la que Ar es un grupo aromático C_{6-10} y R es un ácido carboxílico, éster o alquilo C_{1-4} lineal o ramificado.

Cuando Ar es fenilo y R es metilo, el compuesto de fórmula 25 es amida-((S)-1-fenilmetil)amida del ácido (R)-3-isobutilpentanodioico 25A.



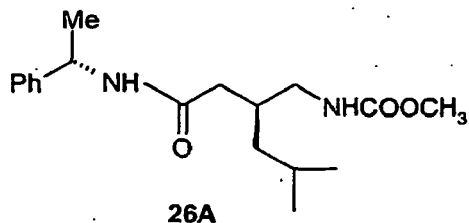
La invención abarca además ésteres metílicos del ácido (S)-4-metil-2-(((S)-1-aril-alquilcarbamoil)-metil]pentil)carbámico de fórmula 26,



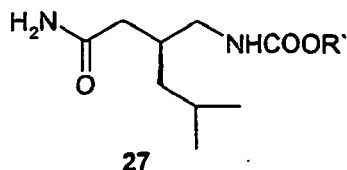
25

en la que Ar y R son tal como se definieron anteriormente para la fórmula 24.

Cuando Ar es fenilo y R es metilo, el compuesto de fórmula 26 es éster metílico del ácido (S)-4-metil-2-[(S)-1-aryl-alkyl-carbamoyl]-metil]pentil)carbámico 26A.

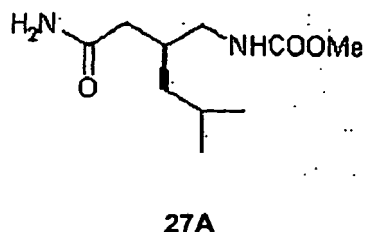


5 La invención también abarca ésteres alquílicos del ácido (S)-2-carbamoylmetil-4-metilpentil)carbámico de fórmula 27,



en la que R' es un alquilo C₁₋₅ lineal o ramificado, preferiblemente, metilo.

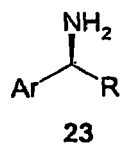
Cuando R' es metilo, el compuesto de fórmula 27 es éster metílico del ácido (S)-2-carbamoylmetil-4-metilpentil)carbámico 27A.



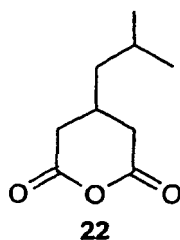
10

Además, la invención abarca un proceso para la preparación de (S)-pregabalina mediante el compuesto intermedio de fórmula 24. El proceso comprende preparar el compuesto intermedio de fórmula 24, convertir el compuesto intermedio de fórmula 24 en la diamida de fórmula 25, convertir la diamida de fórmula 25 en el carbamato quiral de fórmula 26, convertir el carbamato quiral en el compuesto de fórmula 27 y convertir el compuesto de fórmula 27 en (S)-pregabalina. Aunque cada uno de los compuestos de fórmula 24, fórmula 25, fórmula 26 y fórmula 27 puede aislarse antes de la conversión, no se requiere el aislamiento de los compuestos de fórmula 26 y fórmula 27. Por tanto, una vez que se ha preparado y aislado el compuesto de fórmula 25, la preparación del compuesto de fórmula 27 a partir del compuesto de fórmula 25 o el compuesto de fórmula 26 y la preparación de (S)-pregabalina a partir del compuesto de fórmula 25 o el compuesto de fórmula 26 no requiere el aislamiento de ninguno de los compuestos intermedios. Por tanto, una vez que se ha preparado y aislado el compuesto de fórmula 25, puede prepararse (S)-pregabalina en un proceso en un sólo recipiente sin el aislamiento de ninguno de los compuestos de fórmula 26 o fórmula 27.

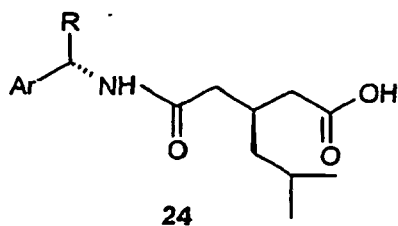
El compuesto intermedio de fórmula 24 puede prepararse combinando una amina quiral de fórmula 23,



25 un disolvente orgánico seleccionado de al menos uno de hidrocarburos aromáticos C₆₋₁₀, hidrocarburos aromáticos sustituidos, éteres C₂₋₈, hidrocarburos halogenados, alcoholes C₁₋₄ lineales o ramificados, ésteres C₃₋₈, alcanos C₁₋₆ lineales, ramificados o cíclicos o cetonas C₃₋₈, y al menos una base, para obtener una mezcla, enfriando la mezcla y añadiendo anhídrido 3-isobutilglutárico de fórmula 22



a la mezcla para obtener el compuesto de fórmula 24,



que entonces se recupera.

- 5 El anhídrido 3-isobutilglutárico de fórmula 22 puede prepararse según el proceso dado a conocer en la patente estadounidense n.º 5.616.793.

La amina quiral de fórmula 23 está disponible comercialmente, y se usa como agente auxiliar quiral, es un derivado de amina primaria o aminoácido quiral, en la que Ar y R son tal como se definieron anteriormente para el compuesto de fórmula 24. Preferiblemente, la amina quiral de fórmula 23 es metilbencilamina, y más preferiblemente la amina quiral de fórmula 23 es (S)-metilbencilamina.

- 10 Preferiblemente, el grupo aromático es tolueno. El éter preferido se selecciona de terc-butilmetil éter, tetrahidrofurano, diisopropil éter y dietil éter. Preferiblemente, el hidrocarburo halogenado es diclorometano. Alcoholes C₁₋₄ preferidos son alcohol isopropílico, etanol, metanol o n-butanol. Preferiblemente, el éster se selecciona de acetato de etilo, acetato de isopropilo y acetato de isobutilo. Un alcano C₁₋₆ lineal, ramificado o cíclico preferido es o bien hexano o bien ciclohexano. Se seleccionan cetonas preferidas de acetona, metil isobutil cetona y metil etil cetona. Un disolvente orgánico más preferido es tolueno.

Preferiblemente, la base es una base orgánica seleccionada de dietilamina, trietilamina, di-n-propilamina, diisopropilamina, terc-butilamina, morfolina, piperidina, piridina y 4-dimetilaminopiridina. La base más preferida es 4-dimetilaminopiridina.

- 20 Preferiblemente, la mezcla se enfría hasta una temperatura de -70°C a 10°C antes de añadir el anhídrido 3-isobutilglutárico.

Preferiblemente, la mezcla se mantiene a una temperatura de -70°C a 10°C, más preferiblemente de 0°C a -50°C y lo más preferiblemente de -40°C a -30°C, antes de recuperar el compuesto de fórmula 24. Preferiblemente, la mezcla se mantiene durante al menos una hora, más preferiblemente de una hora a seis horas, lo más preferiblemente, de una hora a dos horas, antes de recuperar el compuesto de fórmula 24.

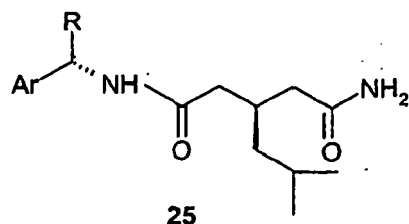
- 25 El orden de combinación de las sustancias que reaccionan cuando se prepara el compuesto de fórmula 24 puede influir en la pureza y el rendimiento del producto final. Preferiblemente, la amina quiral de fórmula 23 se combina con la base, seguido por la adición del anhídrido 3-isobutilglutárico de fórmula 22.

- 30 El compuesto de fórmula 24 puede recuperarse mediante cualquier método conocido en la técnica, tal como extrayendo la fase orgánica con una disolución básica acuosa para convertir el producto ácido en una sal, y acidificando la fase acuosa con un ácido mineral para obtener de nuevo el producto de ácido.

- 35 El compuesto de fórmula 24 puede purificarse además opcionalmente mediante una cristalización en un disolvente orgánico seleccionado de al menos uno de ésteres, nitrilos, éteres, hidrocarburos lineales, ramificados o cíclicos C₄₋₆ e hidrocarburos aromáticos sustituidos C₆₋₁₀. Un éster preferido es acetato de etilo. Preferiblemente, el nitrilo es acetonitrilo. Un éter preferido es metil t-butil éter. Un grupo aromático sustituido C₆₋₈ preferido es o bien tolueno o bien xileno. Mezclas preferidas son las de xileno y acetato de etilo, hexano y acetato de etilo, ciclohexano y acetato de etilo y tolueno y acetato de etilo. La mezcla más preferida es la de tolueno y acetato de etilo.

- 40 El compuesto de fórmula 24 obtenido mediante el proceso descrito anteriormente tiene una pureza óptica de al menos el 80% de área mediante HPLC, preferiblemente de al menos el 93% de área mediante HPLC, más preferiblemente del 98% al 100% de área mediante HPLC y lo más preferiblemente del 99% al 100% de área mediante HPLC.

El compuesto recuperado de fórmula 24 se convierte entonces en la diamida de fórmula 25,



5 en un proceso que comprende combinar una mezcla del compuesto de fórmula 24 y al menos un disolvente orgánico seleccionado de hidrocarburos aromáticos sustituidos, hidrocarburos alifáticos C₆₋₁₀, cetonas, éteres y carbonos halogenados, un reactivo de amidación seleccionado de haloformatos de alquilo C₁₋₄ y arilo C₆₋₈ y haluros de ácido, y al menos una base, y añadir amoniaco para obtener el compuesto de fórmula 25, que entonces se recupera.

Preferiblemente, el amoniaco se proporciona en una disolución acuosa, es decir, hidróxido de amonio.

10 Preferiblemente, el haloformiato de alquilo C₁₋₄ es un derivado de etilo o metilo de un cloro o bromoformiato. Preferiblemente, el haloformiato de arilo C₆₋₈ es un cloro o bromoformiato de bencilo. Haluros de ácido preferidos son cloruros y bromuros de acetilo, pivaloilo, oxaloilo o benzoilo. El haloformiato más preferido es o bien cloroformiato de etilo o bien cloroformiato de metilo. Los haluros de ácido más preferidos son cloruros de acetilo, pivaloilo, oxaloilo o benzoilo. El reactivo de amidación más preferido es o bien cloroformiato de etilo o bien cloroformiato de metilo.

15 Preferiblemente, el hidrocarburo aromático sustituido es o bien tolueno o bien xileno. Un hidrocarburo alifático C₆₋₁₀ preferido es o bien hexano o bien heptano. Cetonas preferidas son acetona, metil etil cetona o metil isobutil cetona. Preferiblemente, el éter es dietil éter, diisopropil éter o terc-butil metil éter. Preferiblemente, el hidrocarburo halogenado es diclorometano. Un disolvente orgánico más preferido es o bien acetona o bien diclorometano.

Preferiblemente, la base es una base orgánica seleccionada de dietilamina, trietilamina, di-n-propilamina, diisopropilamina, tri-n-butilamina, morfolina, piperidina, piridina y 4-dimetilaminopiridina. La base preferida es o bien 4-dimetilaminopiridina o bien trietilamina.

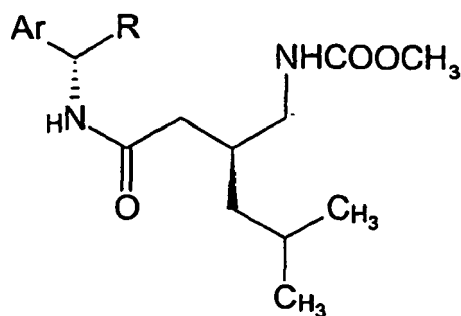
20 Preferiblemente, la mezcla del compuesto de fórmula 24 y un disolvente orgánico se combina con el reactivo de amidación y la base a una temperatura de 20°C a -30°C, más preferiblemente, de -10°C a -20°C. Preferiblemente, el compuesto de fórmula 24 es el compuesto 24A.

Preferiblemente, la mezcla se mantiene a una temperatura de -10°C a -20°C antes de la adición de amoniaco. Preferiblemente, la mezcla se mantiene durante de una hora a dos horas antes de la adición de amoniaco.

25 El compuesto de fórmula 25 puede recuperarse mediante métodos conocidos en la técnica, tales como filtración y secado.

El compuesto de fórmula 25 se obtiene mediante el proceso anterior teniendo una pureza de al menos el 80% de área mediante HPLC, más preferiblemente de al menos el 95% de área mediante HPLC.

30 Entonces, el compuesto recuperado de fórmula 25 se hace reaccionar con bromo en una reacción de Hofmann en condiciones básicas. El proceso comprende combinar una disolución de un compuesto de fórmula 25 en al menos un alcohol alquílico lineal o ramificado con bromo, en presencia de al menos una base, para obtener una mezcla básica, y calentar la mezcla básica para obtener el carbamato quiral de fórmula 26,



que entonces se recupera.

35 Preferiblemente la etapa de combinar se realiza a una temperatura de -25°C a -45°C.

Preferiblemente, la base es un alcóxido de metal seleccionado de etóxido de sodio, metóxido de sodio, metóxido de

potasio, etóxido de potasio y terc-butóxido de potasio. Una base más preferida es o bien etóxido de sodio o metóxido de sodio.

Preferiblemente, la mezcla básica se calienta hasta una temperatura de 50°C a 70°C, más preferiblemente hasta una temperatura de 55°C a 60°C.

- 5 Preferiblemente, el alcohol alquílico lineal o ramificado es alcohol metílico, etílico, isopropílico, n-butílico, isobutílico o t-butílico, más preferiblemente metanol o etanol.

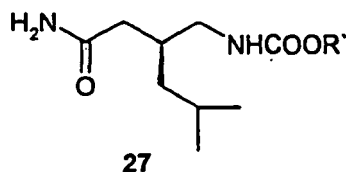
Preferiblemente, la mezcla básica se calienta durante de 1 hora a 4 horas antes de recuperar el compuesto de fórmula 26.

- 10 El compuesto de fórmula 26 puede recuperarse evaporando el disolvente y extrayendo además con un disolvente seleccionado de diclorometano, acetato de etilo y tolueno, seguido por secado sobre un agente de secado, tal como sulfato de magnesio, seguido por evaporación del disolvente.

El compuesto recuperado de fórmula 26 puede purificarse mediante cristalización en al menos uno de un éter, éster, hidrocarburo, hidrocarburo sustituido o alcohol. Preferiblemente, el compuesto de fórmula 26 se cristaliza en al menos uno de diisopropil éter, acetato de etilo, ciclohexano, diclorometano o metanol.

- 15 El compuesto de fórmula 26 se obtiene mediante el proceso anterior teniendo una pureza de al menos el 80% de área mediante HPLC, preferiblemente del 90% al 100% de área mediante HPLC, más preferiblemente del 92% al 100% de área mediante HPLC y, lo más preferiblemente, del 95% al 100% de área mediante HPLC.

El resto amida del compuesto recuperado de fórmula 26 se convierte entonces en un resto amida primaria, para dar el compuesto de fórmula 27



20

en un proceso que comprende combinar el compuesto de fórmula 26 y una mezcla de agua y un éter para obtener una mezcla, combinar la mezcla con amoníaco y un metal alcalino para obtener una mezcla de reacción, y evaporar el exceso de amoníaco para obtener el compuesto de fórmula 27.

- 25 Preferiblemente, la mezcla que contiene el compuesto de fórmula 26 y una mezcla de agua y éter se combina con amoníaco y un metal alcalino a una temperatura de -30°C a -60°C, más preferiblemente a una temperatura de -40°C a 30°C.

Preferiblemente, el éter es o bien tetrahidrofurano o bien dioxano.

Preferiblemente, el amoníaco está líquido.

El metal alcalino preferido es o bien litio o bien sodio.

- 30 Preferiblemente, el exceso de amoníaco se evapora manteniendo la mezcla de reacción durante de 4 a 10 horas.

El compuesto de fórmula 27 puede recuperarse mediante cualquier método conocido en la técnica, tal como extracción y secado sobre sulfato de sodio anhidro.

El compuesto de fórmula 27 puede purificarse opcionalmente mediante cristalización en éter, preferiblemente, diisopropil éter.

- 35 El compuesto de fórmula 27 se convierte entonces en (S)-pregabalina en un proceso que comprende combinar el compuesto de fórmula 27 con un ácido para obtener una mezcla y recuperar (S)-pregabalina de la mezcla.

Preferiblemente, el ácido es un ácido mineral fuerte, más preferiblemente o bien ácido clorhídrico o bien ácido sulfúrico.

- 40 Preferiblemente, la mezcla se mantiene a una temperatura de 60°C a 130°C, más preferiblemente de 80°C a 110°C, antes de recuperar la (S)-pregabalina.

Preferiblemente, la mezcla se mantiene durante de 5 a 30 horas antes de recuperar la (S)-pregabalina.

Preferiblemente, la mezcla se mantiene durante de 18 a 30 horas, cuando el ácido mineral es ácido clorhídrico y durante de 5 a 10 horas, cuando el ácido mineral es ácido sulfúrico, antes de recuperar la (S)-pregabalina.

La (S)-pregabalina puede recuperarse ajustando el pH de la mezcla a de aproximadamente 3 a aproximadamente 1, preferiblemente mediante adición de una base fuerte; extrayendo una disolución de (S)-pregabalina de la mezcla con un alcohol; ajustando el pH de la disolución a de 4 a 7, preferiblemente con una base orgánica o inorgánica, para inducir la precipitación de (S)-pregabalina; y recuperando la (S)-pregabalina precipitada.

- 5 La (S)-pregabalina obtenida mediante el proceso anterior tiene una pureza enantiomérica de al menos el 80% de área mediante HPLC, preferiblemente de al menos el 93% de área mediante HPLC, más preferiblemente, del 98% al 100% de área mediante HPLC, incluso más preferiblemente, del 99% al 100% de área mediante HPLC y lo más preferiblemente del 99,9% al 100% de área mediante HPLC.

- 10 En un proceso alternativo, el compuesto de carbamato quiral de fórmula 26 puede convertirse directamente en (S)-pregabalina. El proceso comprende combinar el compuesto de fórmula 26 con un ácido para obtener una mezcla y mantener la mezcla obtenida a una temperatura de 60°C a 130°C, durante de 3 horas a 30 horas, para obtener (S)-pregabalina, que entonces se recupera.

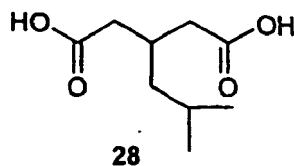
Preferiblemente, el ácido es un ácido mineral fuerte. Preferiblemente, el ácido mineral fuerte se selecciona de un grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido bromhídrico y ácido sulfúrico.

- 15 Preferiblemente, la mezcla se mantiene a una temperatura de 80°C a 125°C.

Preferiblemente, la mezcla se mantiene durante de 10 a 30 horas cuando el ácido mineral es ácido clorhídrico, durante de 5 a 10 horas cuando el ácido mineral es ácido sulfúrico y durante 3 horas cuando el ácido mineral es ácido bromhídrico.

- 20 La (S)-pregabalina puede recuperarse mediante el mismo método descrito para la reacción de conversión del compuesto de fórmula 27 en (S)-pregabalina.

Además, puede regenerarse anhídrido 3-isobutilglutárico de fórmula 22 mediante un proceso que comprende las etapas de combinar el filtrado obtenido del proceso de cristalización del compuesto de fórmula 24A con un ácido para formar una primera mezcla, recuperar ácido 3-isobutilglutárico de la siguiente fórmula 28



- 25 de la primera mezcla, combinar el ácido 3-isobutilglutárico con anhídrido acético para obtener una segunda mezcla y recuperar anhídrido 3-isobutilglutárico de fórmula 22 de la segunda mezcla, que entonces puede reutilizarse.

Preferiblemente, el ácido es un ácido mineral fuerte, más preferiblemente o bien un ácido clorhídrico de 4 N a 12 N o bien ácido sulfúrico a del 20 por ciento al 80 por ciento.

- 30 Preferiblemente, la primera mezcla se mantiene a una temperatura de 60°C a 130°C antes de recuperar el ácido 3-isobutilglutárico. Preferiblemente, cuando el ácido mineral es ácido clorhídrico, la primera mezcla se mantiene a una temperatura de 100°C a 110°C antes de recuperar el ácido 3-isobutilglutárico. Preferiblemente, cuando el ácido mineral es ácido sulfúrico, la primera mezcla se mantiene a una temperatura de 60°C a 130°C antes de recuperar el ácido 3-isobutilglutárico.

- 35 Preferiblemente, la segunda mezcla se calienta hasta una temperatura de 125°C a 145°C, más preferiblemente, de 130°C a 140°C, antes de recuperar el anhídrido 3-isobutilglutárico.

El anhídrido 3-isobutilglutárico puede recuperarse mediante cualquier método conocido en la técnica, tal como destilando el exceso de anhídrido acético y enfriando.

- 40 Aún en otra realización, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden (S)-pregabalina enantioméricamente pura y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Tal (S)-pregabalina tiene una pureza enantiomérica de al menos el 80%, preferiblemente de al menos el 93% de área mediante HPLC, más preferiblemente, del 98% al 100% de área mediante HPLC, incluso más preferiblemente, del 99% al 100% de área mediante HPLC y lo más preferiblemente del 99,9% al 100% de área mediante HPLC. Tal composición farmacéutica puede prepararse combinando (S)-pregabalina con uno o más excipientes o adyuvantes. La selección de excipientes y las cantidades que van a usarse pueden determinarse fácilmente por el científico experto en formulación basándose en la experiencia y la consideración de procedimientos convencionales y trabajos de referencia en el campo.
- 45

Los diluyentes aumentan el volumen de una composición farmacéutica sólida, y pueden hacer que una forma de dosificación farmacéutica que contiene la composición sea más fácil de manipular para el paciente y el profesional sanitario. Los diluyentes para composiciones sólidas incluyen, por ejemplo, celulosa microcristalina (por ejemplo

Avicel[®]), celulosa microfina, lactosa, almidón, almidón pregelatinizado, carbonato de calcio, sulfato de calcio, azúcar, dextratos, dextrina, dextrosa, fosfato de calcio dibásico dihidratado, fosfato de calcio tribásico, caolín, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, maltodextrina, manitol, polimetacrilatos (por ejemplo Eudragit[®]), cloruro de potasio, celulosa en polvo, cloruro de sodio, sorbitol y talco.

- 5 Las composiciones farmacéuticas sólidas que se compactan para dar una forma de dosificación, tal como un comprimido, pueden incluir excipientes cuyas funciones incluyen ayudar a unir el principio activo y otros excipientes entre sí después de la compresión. Los aglutinantes para composiciones farmacéuticas sólidas incluyen goma arábiga, ácido algínico, carbómero (por ejemplo carbopol), carboximetilcelulosa sódica, dextrina, etilcelulosa, gelatina, goma guar, aceite vegetal hidrogenado, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa (por ejemplo Klucel[®]), hidroxipropilmetilcelulosa (por ejemplo Methocel[®]), glucosa líquida, silicato de aluminio y magnesio, maltodextrina, metilcelulosa, polimetacrilatos, povidona (por ejemplo Kollidon[®], Plasdone[®]), almidón pregelatinizado, alginato de sodio y almidón.

- 15 La velocidad de disolución de una composición farmacéutica sólida compactada en el estómago del paciente puede aumentarse mediante la adición de un disgregante a la composición. Los disgregantes incluyen ácido algínico, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica (por ejemplo Ac-Di-Sol[®], Primellose[®]), dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, crospovidona (por ejemplo Kollidon[®], Polyplasdone[®]), goma guar, silicato de aluminio y magnesio, metilcelulosa, celulosa microcristalina, poliacrilina potásica, celulosa en polvo, almidón pregelatinizado, alginato de sodio, glicolato sódico de almidón (por ejemplo Explotab[®]) y almidón.

- 20 Pueden añadirse deslizantes para mejorar la fluidez de una composición sólida no compactada y para mejorar la precisión de la dosificación. Los excipientes que pueden funcionar como deslizantes incluyen dióxido de silicio coloidal, trisilicato de magnesio, celulosa en polvo, almidón, talco y fosfato de calcio tribásico.

- 25 Cuando se prepara una forma de dosificación tal como un comprimido mediante la compactación de una composición en polvo, la composición se somete a presión a partir de un punzón y troquel. Algunos excipientes y principios activos tienen una tendencia a adherirse a las superficies del punzón y troquel, lo que puede provocar que el producto tenga picaduras y otras irregularidades de superficie. Puede añadirse un lubricante a la composición para reducir la adhesión y facilitar la liberación del producto del troquel. Los lubricantes incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, monoestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, aceite de ricino hidrogenado, aceite vegetal hidrogenado, aceite mineral, polietilenglicol, benzoato de sodio, laurilsulfato de sodio, estearilfumarato de sodio, ácido esteárico, talco y estearato de zinc.

- 30 Agentes aromatizantes y potenciadores del aroma hacen que la forma de dosificación sea más agradable para el paciente. Los agentes aromatizantes y potenciadores del aroma comunes para productos farmacéuticos que pueden incluirse en la composición de la presente invención incluyen maltol, vainillina, vainillina etílica, mentol, ácido cítrico, ácido fumárico, maltol etílico y ácido tartárico.

- 35 También pueden troquelarse composiciones sólidas y líquidas usando cualquier colorante farmacéuticamente aceptable para mejorar su aspecto y/o facilitar la identificación del producto y el nivel de dosificación unitario por el paciente.

En composiciones farmacéuticas líquidas de la presente invención, el principio activo y cualquier otro excipiente sólido se suspenden en un vehículo líquido tal como agua, aceite vegetal, alcohol, polietilenglicol, propilenglicol o glicerina.

- 40 Las composiciones farmacéuticas líquidas pueden contener agentes emulsionantes para dispersar de manera uniforme por toda la composición un principio activo u otro excipiente que no es soluble en el vehículo líquido. Los agentes emulsionantes que pueden ser útiles en composiciones líquidas de la presente invención incluyen, por ejemplo, gelatina, yema de huevo, caseína, colesterol, goma arábiga, tragacanto, *Chondrus*, pectina, metilcelulosa, carbómero, alcohol cetosteárico y alcohol cetílico.

- 45 Las composiciones farmacéuticas líquidas de la presente invención también pueden contener un agente que potencia la viscosidad para mejorar la sensación en la boca del producto y/o recubrir el revestimiento del tubo digestivo. Tales agentes incluyen goma arábiga, ácido algínico, bentonita, carbómero, carboximetilcelulosa cálcica o sódica, alcohol cetosteárico, metilcelulosa, etilcelulosa, gelatina, goma guar, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, maltodextrina, poli(alcohol vinílico), povidona, carbonato de propileno, alginato de propilenglicol, alginato de sodio, glicolato sódico de almidón, almidón, tragacanto y goma xantana.

- 50 Pueden añadirse agentes edulcorantes tales como sorbitol, sacarina, sacarina sódica, sacarosa, aspartamo, fructosa, manitol y azúcar invertida para mejorar el sabor.

- 55 Pueden añadirse conservantes y agentes quelantes tales como alcohol, benzoato de sodio, hidroxitolueno butilado, hidroxianisol butilado y ácido etilendiaminotetraacético a niveles seguros para su ingestión para mejorar la estabilidad en almacenamiento.

Según la presente invención, una composición líquida también puede contener un tampón tal como ácido glucónico, ácido láctico, ácido cítrico o ácido acético, gluconato de sodio, lactato de sodio, citrato de sodio o acetato de sodio.

5 La selección de excipientes y las cantidades usadas pueden determinarse fácilmente por el científico experto en formulación basándose en la experiencia y la consideración de procedimientos convencionales y trabajos de referencia en el campo.

10 Las composiciones sólidas de la presente invención incluyen polvos, granulados, agregados y composiciones compactadas. Las dosificaciones incluyen dosificaciones adecuadas para administración oral, bucal, rectal, parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular e intravenosa), inhalante y oftálmica. Aunque la administración más adecuada en cualquier caso dado dependerá de la naturaleza y gravedad del estado que está tratándose, la vía más preferida de la presente invención es la oral. Las dosificaciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en las técnicas farmacéuticas.

Las formas de dosificación incluyen formas de dosificación sólidas como comprimidos, polvos, cápsulas, supositorios, sobres, trociscos y pastillas para chupar, así como jarabes, suspensiones y elixires líquidos.

15 La forma de dosificación de la presente invención puede ser una cápsula que contiene la composición, preferiblemente una composición sólida en polvo o granulada de la invención, dentro de una vaina o bien dura o bien blanda. La vaina puede prepararse a partir de gelatina y, opcionalmente, contener un plastificante tal como glicerina y sorbitol, y un agente opacificante o colorante.

20 El principio activo y los excipientes pueden formularse para dar composiciones y formas de dosificación según métodos conocidos en la técnica.

25 Puede prepararse una composición para la preparación de comprimidos o el relleno de cápsulas mediante granulación en húmedo. En la granulación en húmedo, se combinan algunos o todos los principios activos y excipientes en forma de polvo, y luego se mezclan en presencia de un líquido, normalmente agua, que provoca que los polvos se aglutinen para dar gránulos. El granulado se tamiza y/o se muele, se seca, y luego se tamiza y/o se muele hasta el tamaño de partícula deseado. Entonces pueden prepararse comprimidos con el granulado o pueden añadirse otros excipientes antes de la preparación de comprimidos, tales como un deslizante y/o un lubricante.

30 Puede prepararse convencionalmente una composición para la preparación de comprimidos mediante combinación en seco. Por ejemplo, la composición combinada de los principios activos y excipientes puede compactarse para dar un tapón o una lámina, y luego triturarse para dar gránulos compactados. Los gránulos compactados pueden comprimirse posteriormente para dar un comprimido.

35 Como alternativa a la granulación en seco, puede comprimirse una composición combinada directamente para dar una forma de dosificación compactada usando técnicas de compresión directa. La compresión directa produce un comprimido más uniforme sin gránulos. Los excipientes que son particularmente muy adecuados para la preparación de comprimidos por compresión directa incluyen celulosa microcristalina, lactosa secada por pulverización, fosfato de dicalcio dihidratado y sílice coloidal. El uso apropiado de estos y otros excipientes en la preparación de comprimidos por compresión directa lo conocen los expertos con experiencia y conocimientos en los desafíos de formulación particulares de la preparación de comprimidos por compresión directa.

40 Un relleno de cápsula de la presente invención puede comprender cualquiera de las combinaciones y granulados mencionados anteriormente que se describieron con referencia a la preparación de comprimidos, sin embargo, no se someten a una etapa de preparación de comprimidos final.

En otra realización, la presente invención proporciona un método de tratamiento de un paciente que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de la forma cristalina anterior de O-desmetilvenlafaxina. Preferiblemente, el paciente padece un estado que puede tratarse con un inhibidor de la recaptación de serotonina o norepinefrina. Tal paciente puede estar padeciendo depresión.

45 Los siguientes ejemplos no limitativos son meramente ilustrativos de las realizaciones preferidas de la presente invención, y no deben interpretarse como limitativos de la invención, cuyo alcance se define por las reivindicaciones adjuntas.

Ejemplos

Análisis de HPLC quiral

Instrumento: Waters-2487

Columna: CHIRAL PACK AD-H, 250x4,6 mm, 5 µm

Fase móvil: TFA al 2% en n-hexano/etanol - 95/5

Flujo: 0,5 ml/minuto

Temperatura: 30°C

Longitud de onda: 210 nm/espectrofotómetro de UV visible

Análisis de ¹H-RMN

Parámetros de adquisición F2 Parámetros de procesamiento F2

Instrumento dpx 300

Probhd 5 mm Dual Z5 SI 32768

Pulprog zg SF 300,13000292 MHz

TD 16384 WDW EM

Disolvente CDCl₃ SSB 0

NS 8 LB 0,50 Hz

DS 0 GB 0

SWH 8992,806 Hz PC 1,4

FIDRES 0,548877 Hz

AQ 0,9110004 s

RG 32

DW 55,600 μs

DE 4,50 μs

TE 300,0 K

D1 5 s

P1 11,35 μs

SFO1 300,1342018 MHz

NUC1 1H

PL1 0 dB

Análisis de ¹³C-RMN

Parámetros de adquisición F2		Parámetros de procesamiento F2	
Probhd	5mm Dual Z5	SI	16384
Pulprog	zgdc	SF	75,4677549 MHz
TD	16384	WDW	EM
Disolvente	CDCl ₃	SSB	0
NS	5043	LB	10,00 Hz
DS	0	GB	0
SWH	18832,393 Hz	PC	1,4
FIDRES	1,149438 Hz		
AQ	0,4350452 s		
RG	5792,6		
DW	26,550 μs		
DE	4,50 μs		
TE	300,0 K		
D11	0,03 s		
PL12	17,8 Db		
Cpdprg2	waltz 16		
PCPD2	90,00 μs		
SFO2	300,1330013 MHz		
NUC2	1H		
PL2	0 dB		
D1	1 s		
P1	9,4 μs		
DE	4,5 μs		
SFO1	75,4767751 MHz		
NUC1	13C		

PL1 0 dB

Análisis de IR

Pastillas de KBr

Número de barridos de muestra	16
Número de barridos de fondo	16
Parámetros de barrido	4000-500 cm ⁻¹
Resolución	4
Ganancia de muestra	8
Velocidad de espejo	0,6329
Apertura	100

Análisis de rayos X

Instrumento	SIEMENS " Modelo: D-5000
Radiación de cobre	1,5406 A
Parámetros de barrido	2-50° 2θ.
Barrido por pasos	0,03°
Tiempo de paso	0,5 segundos

Ejemplo 1: Preparación de ácido (3S)-5-metil-3-(2-oxo-2-((1S)-1-feniletil]amino)etil)hexanoico, compuesto (24)

Se cargó un matraz de tres bocas equipado con un embudo de adición, una cavidad para termómetro, un tubo de secado y un agitador mecánico con tolueno (400 ml), (S)-(-)-feniletilamina (142,35 g, 1,1764 moles) y 4-dimetilaminopiridina (0,7176 g, 0,0059 moles). Se enfrió la mezcla hasta una temperatura de -10°C a -15°C, seguido por adición de una disolución de anhídrido 3-isobutilglutárico (100 g, 0,59 moles) en tolueno (100 ml), a lo largo de un periodo de 45-60 minutos, y agitación durante 1,5-2 horas adicionales, a una temperatura de -10°C a -15°C. Se extrajo entonces la mezcla con disolución acuosa al 10% de NaOH (500 ml), y se lavó la fase acuosa con tolueno (1x250 ml). Se ajustó el pH de la fase acuosa a 2-2,5 añadiendo una disolución de ácido clorhídrico (1-12 N). Se extrajo adicionalmente la fase acuosa con tolueno (1x800 ml) a una temperatura de 70-80°C. Se lavó la fase de tolueno con disolución de cloruro de sodio al 10% (700 ml) a una temperatura de 70-80°C seguido por cristalización para conseguir 125 g (rendimiento del 73,0%) de un sólido de color blanco de ácido (3S)-5-metil-3-(2-oxo-2-((1S)-1-feniletil]amino)etil)hexanoico con una pureza óptica del 99,75%, tal como se midió mediante HPLC quiral.

Ejemplo 2: Preparación de ácido (3S)-5-metil-3-(2-oxo-2-((1S)-1-feniletil]amino)etil)hexanoico, compuesto (24)

Se cargó un matraz de tres bocas equipado con un embudo de adición, una cavidad para termómetro, un tubo de secado y un agitador mecánico con tolueno (400 ml), (S)-(-)-feniletilamina (38,59 g, 0,0319 moles) y 4-dimetilaminopiridina (0,358 g, 0,0029 moles). Se enfrió la mezcla hasta una temperatura de -40°C a -50°C, seguido por adición de una disolución de anhídrido 3-isobutilglutárico (50 g, 0,294 moles) en tolueno (100 ml), a lo largo de un periodo de 45-60 minutos, y agitación durante 1,5-2 horas adicionales, a una temperatura de -40°C a -50°C. Se extrajo entonces la mezcla con disolución acuosa al 3,5-4,0% de NaOH (1000 ml), y se lavó la fase acuosa con tolueno (1x250 ml). Se ajustó el pH de la fase acuosa a 2-2,5 añadiendo una disolución de ácido clorhídrico (1-12 N). Se extrajo adicionalmente la fase acuosa con acetato de etilo (1x300 ml y 1x100 ml), seguido por secado de los extractos de acetatos de etilo combinados sobre sulfato de sodio anhidro y eliminación por separación de los disolventes para obtener un residuo. Se cristalizó el residuo en una mezcla de acetato de etilo y tolueno para conseguir 60,7 g (rendimiento del 71,0%) de un sólido de color blanco de ácido (3S)-5-metil-3-(2-oxo-2-((1S)-1-

feniletil]amino}etil)hexanoico con una pureza óptica del 99,75%, tal como se midió mediante HPLC quiral.

Ejemplo 3: Preparación de ácido (3S)-5-metil-3-(2-oxo-2-(((1S)-1-feniletil]amino}etil)hexanoico, compuesto (24)

Se cargó un matraz de tres bocas equipado con un embudo de adición, una cavidad para termómetro, un tubo de secado y un agitador mecánico con tolueno (1000 ml), (S)-(-)-feniletilamina (266,9 g, 2,206 moles) y 4-dimetilaminopiridina (1,79 g, 0,0147 moles). Se enfrió la mezcla hasta una temperatura de -40°C a -50°C, seguido por adición de una disolución de anhídrido 3-isobutilglutárico (250 g, 1,471 moles) en tolueno (250 ml), a lo largo de un periodo de 45-60 minutos, y agitación durante 1,5-2 horas adicionales, a una temperatura de -40°C a -50°C. Se extrajo entonces la mezcla con disolución acuosa al 3,5-4,0% de NaOH (2350 ml), y se lavó la fase acuosa con tolueno (1x250 ml). Se ajustó el pH de la fase acuosa a 2-2,5 añadiendo una disolución de ácido clorhídrico (1-12 N). Se extrajo adicionalmente la fase acuosa con acetato de etilo (1x1250 ml y 1x500 ml), seguido por secado de los extractos de acetatos de etilo combinados sobre sulfato de sodio anhidro y eliminación por separación de los disolventes para obtener un residuo. Se cristalizó el residuo en tolueno para conseguir 344 g (rendimiento del 80,5%) de un sólido de color blanco de ácido (3S)-5-metil-3-(2-oxo-2-(((1S)-1-feniletil]amino}etil)hexanoico con una pureza óptica del 98,69%, tal como se midió mediante HPLC quiral.

Ejemplo 4: Preparación de amida-((S)-1-feniletil)amida del ácido (R)-3-isobutilpentanodioico (25)

Se cargó un matraz de tres bocas equipado con un embudo de adición, una cavidad para termómetro, un tubo de secado y un agitador mecánico con dicloruro de metileno (1000 ml), ácido (3S)-5-metil-3-(2-oxo-2-(((1S)-1-feniletil]amino}etil)hexanoico, compuesto (24) (200 g, 0,687 moles), y con trietilamina (7,65 g, 0,756 moles), y se enfrió hasta 0°-5°C seguido por adición de cloroformiato de etilo (90 g, 0,825 moles). Se agitó la mezcla durante 1-2 horas a una temperatura de 20°C a 25°C, seguido por extinción con amoniaco acuoso al 25% (1000 ml). Se filtró la suspensión resultante y se lavó con agua y se secó para conseguir 140 g (rendimiento del 70,0%) de un sólido de color blanco de amida-((S)-1-feniletil)amida del ácido (R)-3-isobutilpentanodioico de fórmula 25A, con una pureza del 95%, tal como se midió mediante HPLC.

Ejemplo 5: Preparación de amida-((S)-1-feniletil)amida del ácido (R)-3-isobutilpentanodioico(25)

Se cargó un matraz de tres bocas equipado con un embudo de adición, una cavidad para termómetro, un tubo de secado y un agitador mecánico con dicloruro de metileno (500 ml), ácido (3S)-5-metil-3-(2-oxo-2-(((1S)-1-feniletil]amino}etil)hexanoico, compuesto (24) (100 g, 0,343 moles), y con trietilamina (41,67 g, 0,412 moles), y se enfrió hasta de -15°C a -20°C seguido por adición de cloroformiato de etilo (39,1 g, 0,36 moles). Se agitó la mezcla durante 1-2 horas a una temperatura de -15°C a -20°C, seguido por extinción sobre una disolución de amoniaco acuoso al 20% (280 ml). Se separó por destilación el diclorometano de la masa seguido por filtración de la suspensión resultante, se lavó con agua y se secó para conseguir 87 g (rendimiento del 87%) de un sólido de color blanco de amida-((S)-1-feniletil)amida del ácido (R)-3-isobutilpentanodioico de fórmula 25A, con una pureza del 98%, tal como se midió mediante HPLC.

Ejemplo 6: Preparación de amida-((S)-1-feniletil)amida del ácido (R)-3-isobutilpentanodioico (25)

Se cargó un matraz de tres bocas equipado con un embudo de adición, una cavidad para termómetro, un tubo de secado y un agitador mecánico con dicloruro de metileno (125 ml), ácido (3S)-5-metil-3-(2-oxo-2-(((1S)-1-feniletil]amino}etil)hexanoico, compuesto (24) (25 g, 0,086 moles), trietilamina (10,43 g, 0,129 moles), y se enfrió hasta 0°-5°C seguido por adición de cloruro de pivaloilo (12,43 g, 0,103 moles). Se agitó la mezcla durante 1-2 horas a una temperatura de 20°C a 25°C, seguido por extinción con amoniaco acuoso al 20% (250 ml). Se filtró la suspensión resultante y se lavó con agua y se secó para conseguir 15,2 g (rendimiento del 61%) de un sólido de color blanco de amida-((S)-1-feniletil)amida del ácido (R)-3-isobutilpentanodioico de fórmula 25A, con una pureza del 95%, tal como se midió mediante HPLC.

Ejemplo 7: Preparación de amida-((S)-1-feniletil)amida del ácido (R)-3-isobutilpentanodioico (25)

Se cargó un matraz de tres bocas equipado con un embudo de adición, una cavidad para termómetro, un tubo de secado y un agitador mecánico con acetona (125 ml), ácido (3S)-5-metil-3-(2-oxo-2-(((1S)-1-feniletil]amino}etil)hexanoico, compuesto (24) (25 g, 0,086 moles), trietilamina (10,43 g, 0,129 moles), y se enfrió hasta 0-5° C seguido por adición de cloruro de pivaloilo (12,43 g, 0,103 moles). Se agitó la mezcla durante 1-2 horas a una temperatura de 20°C a 25°C, seguido por extinción con amoniaco acuoso al 20% (250 ml). Se filtró la suspensión resultante y se lavó con agua y se secó para conseguir 10,68 g (rendimiento del 43,4%) de un sólido de color blanco de amida-((S)-1-feniletil)amida del ácido (R)-3-isobutilpentanodioico de fórmula 25, con una pureza del 95,4%, tal como se midió mediante HPLC.

Ejemplo 8: Preparación de éster metílico del ácido {(S)-4-metil-2-(((S)-1-feniletilcarbamoil)-metil]pentil}carbámico (26)

Se cargó un matraz de tres bocas equipado con un embudo de adición, una cavidad para termómetro, un tubo de secado y un agitador mecánico con metanol (1400 ml), y se enfrió hasta de -40° a -45°C seguido por adición de metóxido de sodio (130 g, 2,413 moles). Se añadió lentamente una disolución de bromo (154,48 g, 0,965 moles) en metanol (300 ml) a de aproximadamente -40 a -45°C seguido por adición de amida-((S)-1-feniletil)amida del ácido

(R)-3-isobutilpentanodioico, de fórmula 25 (140 g, 0,48 moles), en metanol (560 ml). Se calentó gradualmente la mezcla hasta una temperatura de 0°C y luego hasta 55-60°C, seguido por agitación durante de 2 a 3 horas. Se eliminó entonces por separación el disolvente y se añadió agua a la masa. Se extrajo adicionalmente la suspensión resultante con dicloruro de metileno (1x500 ml y 1x250 ml), seguido por secado de los extractos de dicloruro de metileno combinados sobre sulfato de sodio anhidro y eliminación por separación de los disolventes para obtener un residuo. Se cristalizó el residuo en diisopropil éter para conseguir 115 g (rendimiento del 74,2.0%) de un sólido de color blanco de éster metílico del ácido {(S)-4-metil-2-[(S)-1-feniletilcarbamoil]-metil]pentil}carbámico (26) con una pureza del 92%, tal como se midió mediante HPLC.

Ejemplo 9: Preparación de éster metílico del ácido {(S)-4-metil-2-[(S)-1-feniletilcarbamoil]-metil]pentil}carbámico (26)

Se cargó un matraz de tres bocas equipado con un embudo de adición, una cavidad para termómetro, un tubo de secado y un agitador mecánico con metanol (2000 ml) y amida-((S)-1-feniletil)amida del ácido (R)-3-isobutilpentanodioico, de fórmula 25 (100 g, 0,344 moles), enfriada hasta de 15° a -20°C, seguido por adición de metóxido de sodio (74,5 g, 1,38 moles). Se añadió lentamente bromo (82,56 g, 0,516 moles) a de aproximadamente -15 a -20°C. Se calentó gradualmente la mezcla hasta una temperatura de 0°C y luego hasta 55-60°C, seguido por agitación durante de 2 a 3 horas. Se eliminó entonces por separación el disolvente y se añadió agua a la masa. Se extrajo adicionalmente la suspensión resultante con dicloruro de metileno (1x500 ml), seguido por lavado del extracto de dicloruro de metileno con agua y disolución de salmuera. Se eliminó el disolvente por separación y se cristalizó el residuo en una mezcla de dicloruro de metileno y ciclohexano para conseguir 95 g (rendimiento del 85,80%) de un sólido de color blanco de éster metílico del ácido {(S)-4-metil-2-[(S)-1-feniletilcarbamoil]-metil]pentil}carbámico (26) con una pureza del 93%, tal como se midió mediante HPLC.

Ejemplo 10: Preparación de éster metílico del ácido {(S)-2-carbamoilmetil-4-metilpentil}carbámico (27)

Se cargó un matraz de cuatro bocas de 21 equipado con un agitador mecánico, una cavidad para termómetro y una entrada de amoniaco líquido con éster metílico del ácido {(S)-4-metil-2-[(S)-1-feniletilcarbamoil]-metil]pentil}carbámico (26) (25 g, 0,078 moles), tetrahidrofurano (175 ml) y agua (25 ml). Se enfrió la mezcla de reacción hasta de -40° a -60°C y se añadió amoniaco líquido (1000 ml) seguido por adición de pequeños trozos de metal de sodio (7,2 g). Se agitó vigorosamente la mezcla de reacción resultante durante 4-10 horas hasta que se evaporó el amoniaco. Se añadió agua (100 ml) a la masa de reacción bajo atmósfera de N₂ a 5°-10°C, seguido por separación de las fases. Se separó la fase orgánica y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminó el disolvente por separación. Se cristalizó el residuo en diisopropil éter para conseguir 10,2 g (rendimiento del 60%) de éster metílico del ácido {(S)-2-carbamoilmetil-4-metilpentil}carbámico con una pureza del 73% tal como se midió mediante HPLC.

Ejemplo 11: Regeneración de ácido 3-isobutilglutámico

Se cargó un matraz de cuatro bocas de 31 equipado con un agitador mecánico, una cavidad para termómetro y un condensador con un residuo tras cristalización de compuesto 24A (250 g) de los ejemplos 1 y 2, y ácido sulfúrico al 70% (2500 g). Se sometió a reflujo la mezcla de reacción a 115°-125°C durante 5-10 horas, y luego se enfrió hasta 20°-25°C y se diluyó con agua. Se extrajo la fase acuosa con tolueno (1x1000 ml y 1x500 ml). Se extrajo la fase orgánica combinada con disolución de hidróxido de sodio al 5% (1500 ml), y se ajustó el pH de la fase acuosa a 1,5-2 con ácido clorhídrico concentrado, seguido por extracciones con tolueno (1x600 ml y 1x400 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminó el disolvente por separación para obtener ácido 3-isobutilglutámico (128 g) en una pureza del 94% tal como se midió mediante CG.

El ácido 3-isobutilglutámico se caracteriza por:

1. IR (KBr): 1713,27 cm⁻¹.
2. ¹H-RMN (CDCl₃): δ 0,89-0,92 (d, 6H), 1,25 (t, 2H), 1,6-1,69 (septeto, 1H), 2,42 (s, 4H), 11,96 (s,2H).
3. ¹³C-RMN (CDCl₃): δ 22,39, 25,06, 28,11, 29,50, 38,45, 43,38, 179,17, 203.

Ejemplo 12: Conversión del ácido 3-isobutilglutámico en anhídrido 3-isobutilglutámico, compuesto 22

Se cargó un matraz de cuatro bocas de 11 equipado con un agitador mecánico, una cavidad para termómetro y un condensador con ácido 3-isobutilglutámico (500 g) y anhídrido acético (326 g). Se sometió a reflujo la mezcla de reacción a 135°-145°C durante 2,5-3 horas, seguido por separación por destilación del anhídrido acético sin reaccionar a 147°-155°C, y luego se continuó la destilación a vacío para garantizar la eliminación de trazas de anhídrido acético sin reaccionar. Se enfrió el residuo hasta 25°-30°C para obtener 445 g de anhídrido 3-isobutilglutámico.

Ejemplo 13: Preparación de (S)-pregabalina

Se cargó un reactor de 0,21 con ácido clorhídrico 6 N (100 ml) que contenía el compuesto 27 (12 g, 0,055 moles), y se calentó hasta 100°-110°C durante 12-24 horas, y luego se enfrió hasta temperatura ambiente, es decir, de

aproximadamente 20° a aproximadamente 25°C. Se añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 40% en una cantidad suficiente para proporcionar un pH de 1. Se extrajo entonces la disolución con 37 ml de isobutanol, se separó la fase orgánica y se añadió Bu₃N en una cantidad suficiente para proporcionar un pH de 4. Se precipitó la (S)-pregabalina, se filtró y se lavó con 10 ml de isobutanol. Tras secar a 55°C a vacío, se obtuvo (S)-pregabalina como cristales blancos con un rendimiento del 21,5%. Pureza: 99,9% de área mediante HPLC.

Ejemplo 14: Preparación de (S)-pregabalina

Se cargó un reactor de 0,21 con ácido sulfúrico al 70% (200 g) que contenía el compuesto 26 (10 g, 0,031 moles), y se calentó hasta 115-120°C durante 5-10 horas, y luego se enfrió hasta temperatura ambiente, es decir, de aproximadamente 20° a 25°C. Se añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 40% en una cantidad suficiente para proporcionar un pH de 1. Se extrajo entonces la disolución con 35 ml de isobutanol, se separó la fase orgánica y se añadió Bu₃N en una cantidad suficiente para proporcionar un pH de 4. Se precipitó la (S)-pregabalina, se filtró y se lavó con 10 ml de isobutanol. Tras secar a 55°C a vacío, se obtuvo (S)-pregabalina como cristales blancos con un rendimiento del 40,4%. Pureza: 99,95% de área mediante HPLC.

Ejemplo 15: Preparación de (S)-pregabalina

Se cargó un reactor de 0,21 con ácido sulfúrico al 70% (200 g) que contenía el compuesto 26 (10 g, 0,031 moles), y se calentó hasta 115-120°C durante 5-10 horas, y luego se enfrió hasta temperatura ambiente, es decir, de aproximadamente 20° a aproximadamente 25°C. Se añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 40% en una cantidad suficiente para proporcionar un pH de 1. Se extrajo entonces la disolución con 50 ml de isopropanol, se separó la fase orgánica y se añadió NH₄OH en una cantidad suficiente para proporcionar un pH de 4. Se precipitó la (S)-pregabalina, se filtró y se lavó con 10 ml de isobutanol. Tras secar a 55°C a vacío, se obtuvo (S)-pregabalina como cristales blancos con un rendimiento del 50,4%. Pureza: 99,05% de área mediante HPLC.

Ejemplo 16: Preparación de (S)-pregabalina

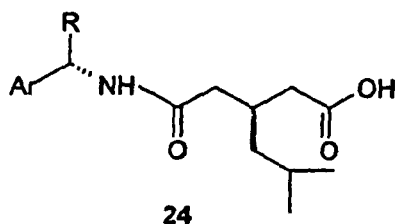
Se cargó un matraz con HBr al 47% (12 ml), agua (6 ml) y compuesto 26 (6 g), y entonces se calentó a reflujo durante 3 horas. Se enfrió la disolución hasta temperatura ambiente, y se añadió agua (12 ml). Se añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 47% para obtener un pH de 3. Se extrajo entonces dos veces la disolución con isobutanol (15 ml), se evaporaron las fases orgánicas combinadas y se añadió isobutanol nuevo (15 ml). Se añadió Bu₃N (3,8 g). Se enfrió la mezcla hasta 2°C durante 1 hora, luego se filtró la (S)-pregabalina y se lavó con isobutanol (3 ml). Tras secar a 55°C a vacío, se obtuvo (S)-pregabalina como cristales blancos con un rendimiento del 90%.

Ejemplo 17: Preparación de (S)-pregabalina

Se cargó un matraz con HBr al 47% (30 ml), agua (15 ml) y compuesto 26 (15 g), y entonces se calentó a reflujo durante 3 horas. Se enfrió la disolución hasta temperatura ambiente y se añadió agua (30 ml). Se añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 47% para obtener un pH de 3. Se extrajo entonces dos veces la disolución con isobutanol (37,5 ml). Se combinaron las fases orgánicas y se añadió Bu₃N (9,5 g). Se enfrió la mezcla hasta 2°C durante 1 hora, luego se filtró la (S)-pregabalina y se lavó con isobutanol (10 ml). Tras secar a 55°C a vacío, se obtuvo (S)-pregabalina como cristales blancos con un rendimiento del 51%.

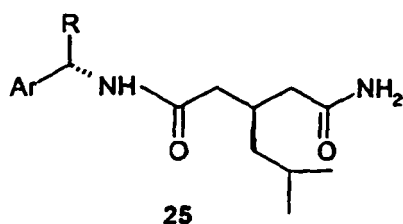
REIVINDICACIONES

1. Ácido (3S)-5-metil-3-(2-oxo-2{[(1S)-1-aril-alquil]amino}etil)hexanoico de la siguiente fórmula 24,



en la que Ar es un grupo aromático C₆₋₁₀ y R es un ácido carboxílico, éster o alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado.

- 5 2. Ácido (3S)-5-metil-3-(2-oxo-2{[(1S)-1-aril-alquil]amino}etil)hexanoico según la reivindicación 1, en el que Ar es naftilo, fenilo, fenilo sustituido o naftilo sustituido.
3. Ácido (3S)-5-metil-3-(2-oxo-2{[(1S)-1-aril-alquil]amino}etil)hexanoico según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que Ar es fenilo.
- 10 4. Ácido (3S)-5-metil-3-(2-oxo-2{[(1S)-1-aril-alquil]amino}etil)hexanoico según cualquier reivindicación anterior, en el que R es etilo, metilo, isopropilo, butilo, isobutilo o t-butilo, preferiblemente R es metilo.
5. Ácido (3S)-5-metil-3-(2-oxo-2{[(1S)-1-aril-alquil]amino}etil)hexanoico según la reivindicación 4, en el que Ar es fenilo y R es metilo.
- 15 6. Ácido (3S)-5-metil-3-(2-oxo-2{[(1S)-1-aril-alquil]amino}etil)hexanoico según la reivindicación 5, caracterizado por datos seleccionados de un espectro de ¹³C-RMN (CDCl₃, 300 MHz) que tiene desplazamientos químicos de carbono a aproximadamente 21,74, 22,19, 22,66, 24,95, 29,44, 30,89, 36,73, 38,15, 40,55, 43,45, 48,92, 125,41, 126,06, 127,29, 128,57, 143,01, 171,92 y 176,71 ppm; un espectro de ¹H-RMN (CDCl₃, 75 MHz) que tiene desplazamientos químicos de hidrógeno a aproximadamente 0,77, 1,18, 1,38, 1,56, 2,22, 5,03, 6,59-6,62, 7,11-7,22 y 10,88 ppm; y un espectro de IR que tiene picos a aproximadamente 3321,39, 2955,91, 1693,33, 1617,43, 1561,07 y 698,24 cm⁻¹.
- 20 7. Ácido (3S)-5-metil-3-(2-oxo-2{[(1S)-1-aril-alquil]amino}etil)hexanoico según la reivindicación 5 o la reivindicación 6, que tiene una pureza óptica de al menos el 93% de área mediante HPLC, preferiblemente del 98% al 100% de área mediante HPLC, más preferiblemente del 99% al 100% de área mediante HPLC.
8. Ácido (3S)-5-metil-3-(2-oxo-2{[(1S)-1-aril-alquil]amino}etil)hexanoico según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, estando el ácido (3S)-5-metil-3-(2-oxo-2{[(1S)-1-aril-alquil]amino}etil)hexanoico en forma cristalina.
- 25 9. Ácido (3S)-5-metil-3-(2-oxo-2{[(1S)-1-aril-alquil]amino}etil)hexanoico según la reivindicación 8, caracterizado por un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos a 4,3°, 6,9°, 7,2° y 7,7° 2θ ± 0,2° 2θ.
10. Ácido (3S)-5-metil-3-(2-oxo-2{[(1S)-1-aril-alquil]amino}etil)hexanoico según la reivindicación 9, caracterizado además por un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos a 6,3°, 8,1°, 9,7°, 10,3°, 11,3°, 12,9°, 13,9°, 15,1°, 15,7°, 17,5°, 18,6°, 19,1°, 20,5°, 20,9°, 21,8°, 22,3°, 23,3° y 23,8° 2θ ± 0,2° 2θ.
- 30 11. Ácido (3S)-5-metil-3-(2-oxo-2{[(1S)-1-aril-alquil]amino}etil)hexanoico según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, que tiene un intervalo de fusión de 95°C a 98°C.
12. Amida-((S)-1-aril-alquil)amida del ácido (R)-3-isobutilpentanodioico de la siguiente fórmula 25,

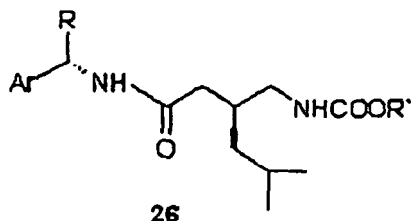


en la que Ar es un grupo aromático C₆₋₁₀ y R es un ácido carboxílico, éster o alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado.

- 35 13. Amida-((S)-1-aril-alquil)amida del ácido (R)-3-isobutilpentanodioico según la reivindicación 12, en la que Ar es naftilo, fenilo, fenilo sustituido o naftilo sustituido, y R es etilo, metilo, isopropilo, butilo, isobutilo o t-butilo.
14. Amida-((S)-1-aril-alquil)amida del ácido (R)-3-isobutilpentanodioico según la reivindicación 12, en la que Ar es fenilo.

15. Amida-((S)-1-aril-alquil)amida del ácido (R)-3-isobutilpentanodioico según cualquiera de las reivindicaciones 12 ó 14, en la que R es metilo.

16. Éster metílico del ácido (S)-4-metil-2-(((S)-1-aril-alquil-carbamoil)-metil]pentil]carbámico de la siguiente fórmula 26,



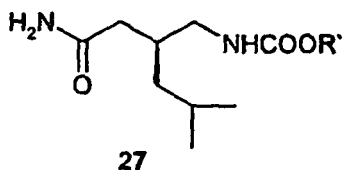
5 en la que Ar es un grupo aromático C₆₋₁₀, R es un ácido carboxílico, éster o alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado y R' es un alquilo C₁₋₅ lineal o ramificado, preferiblemente R' es metilo.

10 17. Éster metílico del ácido (S)-4-metil-2-(((S)-1-aril-alquil-carbamoil)-metil]pentil]carbámico según la reivindicación 16, en el que Ar es naftilo, fenilo, fenilo sustituido o naftilo sustituido, y R es etilo, metilo, isopropilo, butilo, isobutilo o t-butilo.

18. Éster metílico del ácido (S)-4-metil-2-(((S)-1-aril-alquil-carbamoil)-metil]pentil]carbámico según la reivindicación 16, en el que Ar es fenilo.

19. Éster metílico del ácido (S)-4-metil-2-(((S)-1-aril-alquil-carbamoil)-metil]pentil]carbámico según la reivindicación 16, en el que R es metilo.

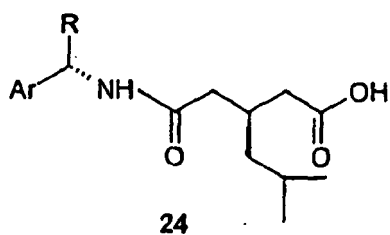
15 20. Éster alquílico del ácido (S)-2-carbamoilmetil-4-metilpentil]carbámico de la siguiente fórmula 27,



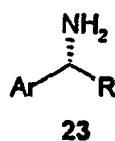
en la que R' es un alquilo C₁₋₅ lineal o ramificado, preferiblemente R' es metilo.

21. Proceso para preparar (S)-pregabalina que comprende:

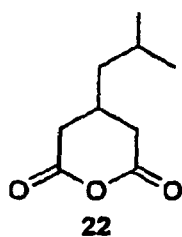
a) preparar un compuesto de la siguiente fórmula 24



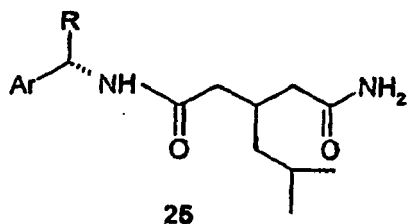
20 en la que Ar es un grupo aromático C₆₋₁₀ y R es un ácido carboxílico, éster o alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado y la preparación se lleva a cabo combinando una amina quiral de fórmula 23,



25 un disolvente orgánico seleccionado de al menos uno de hidrocarburos aromáticos C₆₋₁₀, hidrocarburos aromáticos sustituidos, éteres C₂₋₈, hidrocarburos halogenados, alcoholes C₁₋₄ lineales o ramificados, ésteres C₃₋₈, alcanos C₁₋₆ ramificados o cíclicos y cetonas C₃₋₈, y al menos una base para obtener una mezcla, enfriando la mezcla y añadiendo anhídrido 3-isobutilglutárico de fórmula 22 para obtener el compuesto de fórmula 24;

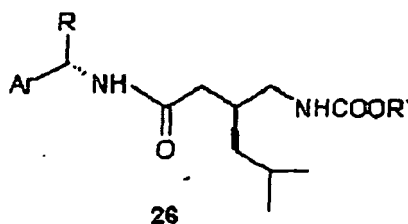


b) convertir el compuesto de fórmula 24 en un compuesto de la siguiente fórmula 25



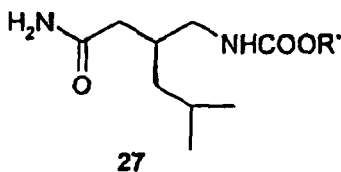
5 en la que Ar es un grupo aromático C₆₋₁₀ y R es un ácido carboxílico, éster o alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado y la conversión se lleva a cabo combinando el compuesto de fórmula 24 y al menos un disolvente orgánico seleccionado del grupo que consiste en hidrocarburos aromáticos sustituidos, hidrocarburos alifáticos C₆₋₁₀, hidrocarburos halogenados, éteres y cetonas, un reactivo de amidación seleccionado del grupo que consiste en haloformatos de alquilo C₁₋₄ y arilo C₆₋₈ y haluros de ácido, y al menos una base y añadiendo amoniaco para obtener el compuesto de fórmula 25;

10 c) convertir el compuesto de fórmula 25 en un compuesto de la siguiente fórmula 26



en la que Ar es un grupo aromático C₆₋₁₀ y R es un ácido carboxílico, éster o alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado y R' es un alquilo C₁₋₅ lineal o ramificado y la conversión se lleva a cabo combinando el compuesto de fórmula 25 con bromo en una reacción de Hofmann en condiciones básicas para obtener el compuesto de fórmula 26;

15 d) convertir el compuesto de fórmula 26 en un compuesto de la siguiente fórmula 27



en la que R' es un alquilo C₁₋₅ lineal o ramificado y la conversión se lleva a cabo combinando el compuesto de fórmula 26 y una mezcla de agua y éter para obtener una mezcla, combinando dicha mezcla con amoniaco y un metal alcalino, y evaporando el amoniaco en exceso para obtener el compuesto de fórmula 27; y

20 e) convertir el compuesto de fórmula 27 en (S)-pregabalina.

22. Proceso según la reivindicación 21, en el que la etapa a) comprende enfriar la mezcla hasta una temperatura de -70°C a 10°C y tras la adición de anhídrido 3-isobutilglutárico a la mezcla, mantener la mezcla a una temperatura de -70°C a 10°C durante al menos una hora para obtener el compuesto de fórmula 24; y recuperar el compuesto de fórmula 24 de la mezcla.

25 23. Proceso según la reivindicación 22, en el que la amina quiral de fórmula 23 es (S)-metilbencilamina.

24. Proceso según la reivindicación 22 o la reivindicación 23, en el que el disolvente orgánico es al menos uno de tolueno, terc-butilmetil éter, tetrahidrofurano, diisopropil éter, dietil éter, diclorometano, alcohol isopropílico, etanol, metanol, n-butanol, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de isobutilo, hexano, ciclohexano, acetona, metil

isobutil cetona y metil etil cetona, preferiblemente el disolvente orgánico es tolueno.

25. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones 22 a 24, en el que la base es una base orgánica.

26. Proceso según la reivindicación 25, en el que la base se selecciona de dietilamina, trietilamina, di-n-propilamina, diisopropilamina, terc-butilamina, morfolina, piperidina, piridina y 4-dimetilaminopiridina, preferiblemente la base es 4-dimetilaminopiridina.

27. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones 22 a 26, en el que la mezcla se mantiene a una temperatura de 0°C a -50°C, preferiblemente de -40°C a -30°C.

28. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones 22 a 27, en el que la mezcla se mantiene durante de una hora a seis horas, preferiblemente durante de una hora a dos horas.

29. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones 22 a 28, que comprende además cristalizar el compuesto recuperado de fórmula 24 en al menos un disolvente orgánico.

30. Proceso según la reivindicación 29, en el que el disolvente orgánico se selecciona del grupo que consiste en ésteres, nitrilos, éteres, hidrocarburos C₄₋₆ lineales, ramificados o cíclicos e hidrocarburos aromáticos sustituidos C₆₋₁₀.

31. Proceso según la reivindicación 30, en el que el disolvente orgánico es acetato de etilo, acetonitrilo, metil-t-butil éter, tolueno, xileno, hexano o ciclohexano, preferiblemente el disolvente orgánico es una mezcla de tolueno y acetato de etilo.

32. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones 22 a 31, en el que el compuesto de fórmula 24 se recupera en una pureza óptica de al menos el 93% de área mediante HPLC, preferiblemente del 98% al 100% de área mediante HPLC, más preferiblemente del 99% al 100% de área mediante HPLC.

33. Proceso según la reivindicación 21 o la reivindicación 22, en el que la etapa b) comprende combinar el compuesto de fórmula 24, el al menos un disolvente, la al menos una base y el agente de amidación a una temperatura de 20°C a -30°C, mantener la mezcla durante de una hora a dos horas a una temperatura de -10°C a -20°C antes de la adición de amoniaco y recuperar el compuesto de fórmula 25;

en la etapa c) el compuesto de fórmula 25 en al menos un alcohol alquílico lineal o ramificado con bromo, en presencia de al menos una base, para obtener una mezcla básica, y calentar la mezcla básica para obtener un compuesto de fórmula 26;

en la etapa d) la mezcla de agua y éter se combina con amoniaco y un metal alcalino a una temperatura de -30°C a -60°C; y

la etapa e) comprende combinar el compuesto de fórmula 27 con un ácido fuerte.

34. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones 22 a 32, en el que el compuesto de fórmula 24 se convierte en el compuesto de fórmula 25 mediante un proceso que comprende:

a) combinar a una temperatura de 20°C a -30°C el compuesto de fórmula 24 y al menos un disolvente orgánico seleccionado del grupo que consiste en hidrocarburos aromáticos sustituidos, hidrocarburos alifáticos C₆₋₁₀, hidrocarburos halogenados, éteres y cetonas, un reactivo de amidación seleccionado del grupo que consiste en haloformiatos de alquilo C₁₋₄ y arilo C₆₋₈ y haluros de ácido, y una base para formar una mezcla;

b) mantener la mezcla durante de una hora a dos horas a una temperatura de -10°C a 20°C;

c) añadir amoniaco para obtener el compuesto de fórmula 25; y

d) recuperar el compuesto de fórmula 25 de la mezcla.

35. Proceso según la reivindicación 34, en el que el amoniaco se proporciona en una disolución acuosa.

36. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones 34 y 35, en el que el reactivo de amidación es un derivado de etilo o metilo de un cloro o bromoformiato, un cloro o bromoformiato de bencilo o un cloruro o bromuro de acetilo, pivaloilo, oxaloilo o benzoilo.

37. Proceso según la reivindicación 36, en el que el reactivo de amidación es cloroformiato de etilo, cloroformiato de metilo, o un cloruro de acetilo, pivaloilo, oxaloilo o benzoilo, preferiblemente el reactivo de amidación es cloroformiato de etilo o cloroformiato de metilo.

38. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones 34 a 37, en el que el disolvente orgánico es tolueno, xileno, hexano, heptano, acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona, dietil éter, diisopropil éter, terc-butilmetil éter o diclorometano, preferiblemente el disolvente orgánico es acetona o diclorometano.

39. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones 34 a 38, en el que la base es una base orgánica.

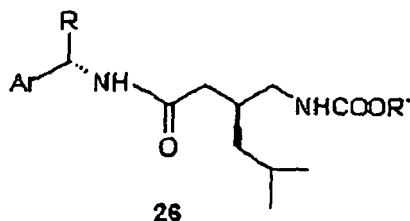
40. Proceso según la reivindicación 39, en el que la base es dietilamina, trietilamina, di-n-propilamina, diisopropilamina, tri-n-butilamina, morfolina, piperidina, piridina o 4-dimetilaminopiridina, preferiblemente la base es 4-dimetilaminopiridina o trietilamina.

5 41. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones 34 a 40, en el que la etapa de combinar se realiza a una temperatura de -10°C a -20°C.

42. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones 33 a 40, en el que el compuesto de fórmula 25 se recupera en una pureza de al menos el 95% de área mediante HPLC.

43. Proceso para preparar (S)-pregabalina que comprende:

10 a) combinar un compuesto de la siguiente fórmula 26,



en la que Ar es un grupo aromático C₆₋₁₀, R es un ácido carboxílico, éster o alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado y R' es un alquilo C₁₋₅ lineal o ramificado, preferiblemente R' es metilo, con un ácido para obtener una mezcla;

15 b) mantener la mezcla a una temperatura de 60°C a 130°C, durante de 3 horas a 30 horas, para obtener (S)-pregabalina; y

c) recuperar la (S)-pregabalina de la mezcla.

44. Proceso según la reivindicación 43, en el que el ácido es un ácido mineral fuerte, tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido bromhídrico.

20 45. Proceso según la reivindicación 43 ó 44, en el que el ácido es ácido clorhídrico y la mezcla se mantiene durante de 15 a 30 horas.

46. Proceso según la reivindicación 43 ó 44, en el que el ácido es ácido sulfúrico y la mezcla se mantiene durante de 5 a 10 horas.

47. Proceso según la reivindicación 43 ó 44, en el que el ácido es ácido bromhídrico y la mezcla se mantiene durante aproximadamente 3 horas.

25 48. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones 43 a 47, en el que la mezcla se mantiene a una temperatura de 80°C a 10°C.

49. Proceso según la reivindicación 21, en el que el anhídrido 3-isobutilglutárico de fórmula 22 se recicla mediante un proceso que comprende:

a) cristalizar el compuesto recuperado de fórmula 24 en el disolvente orgánico;

30 b) eliminar los cristales del disolvente orgánico;

c) combinar el disolvente orgánico restante con un ácido para obtener una primera mezcla;

d) mantener la primera mezcla a una temperatura de 60°C a 130°C, para obtener ácido 3-isobutilglutárico;

e) combinar el ácido 3-isobutilglutárico con anhídrido acético para obtener una segunda mezcla;

f) calentar la segunda mezcla hasta una temperatura de 125°C a 145°C para obtener anhídrido 3-isobutilglutárico; y

35 g) recuperar el anhídrido 3-isobutilglutárico de la segunda mezcla.

50. Proceso según la reivindicación 49, en el que el ácido es un ácido mineral fuerte, tal como una disolución de ácido clorhídrico de 4 N a 12 N o una disolución de ácido sulfúrico de 20% al 80%.

51. Proceso según la reivindicación 50, en el que el ácido es una disolución de ácido clorhídrico de aproximadamente 4 N a aproximadamente 12 N y la primera mezcla se mantiene a una temperatura de 100°C a

110°C.

52. Proceso según la reivindicación 51, en el que el ácido es una disolución de ácido sulfúrico a del 20% al 80% y la primera mezcla se mantiene a una temperatura de 60°C a 130°C.

5 53. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones 49 a 52, en el que la segunda mezcla se calienta hasta una temperatura de 125°C a 145°C.

Figura 1: Espectro de IR de ácido (3S)-5-metil-3-(2-oxo-2-[(1S)-1-fenilmetil]amino)etil)hexanoico de fórmula 24A.

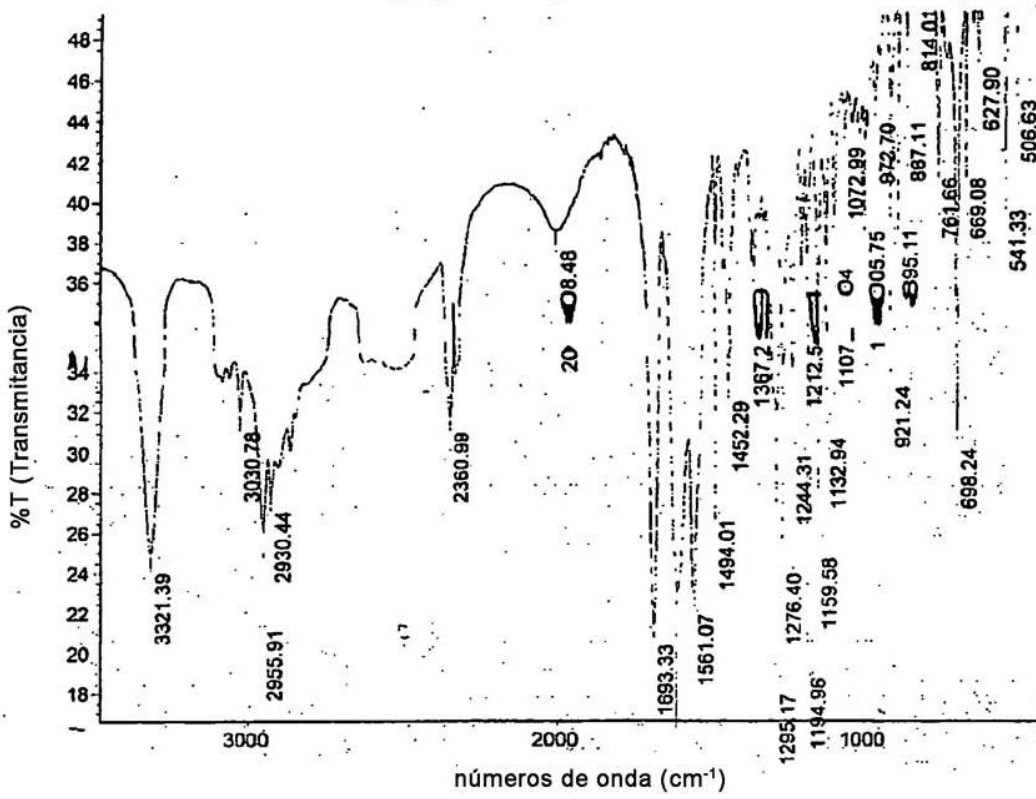


Figura 2: Espectro de ¹H-RMN de ácido (3S)-5-metil-3-(2-oxo-2[[[(1S)-1-fenilmetil]amino]etil]hexanoico de fórmula 24A.

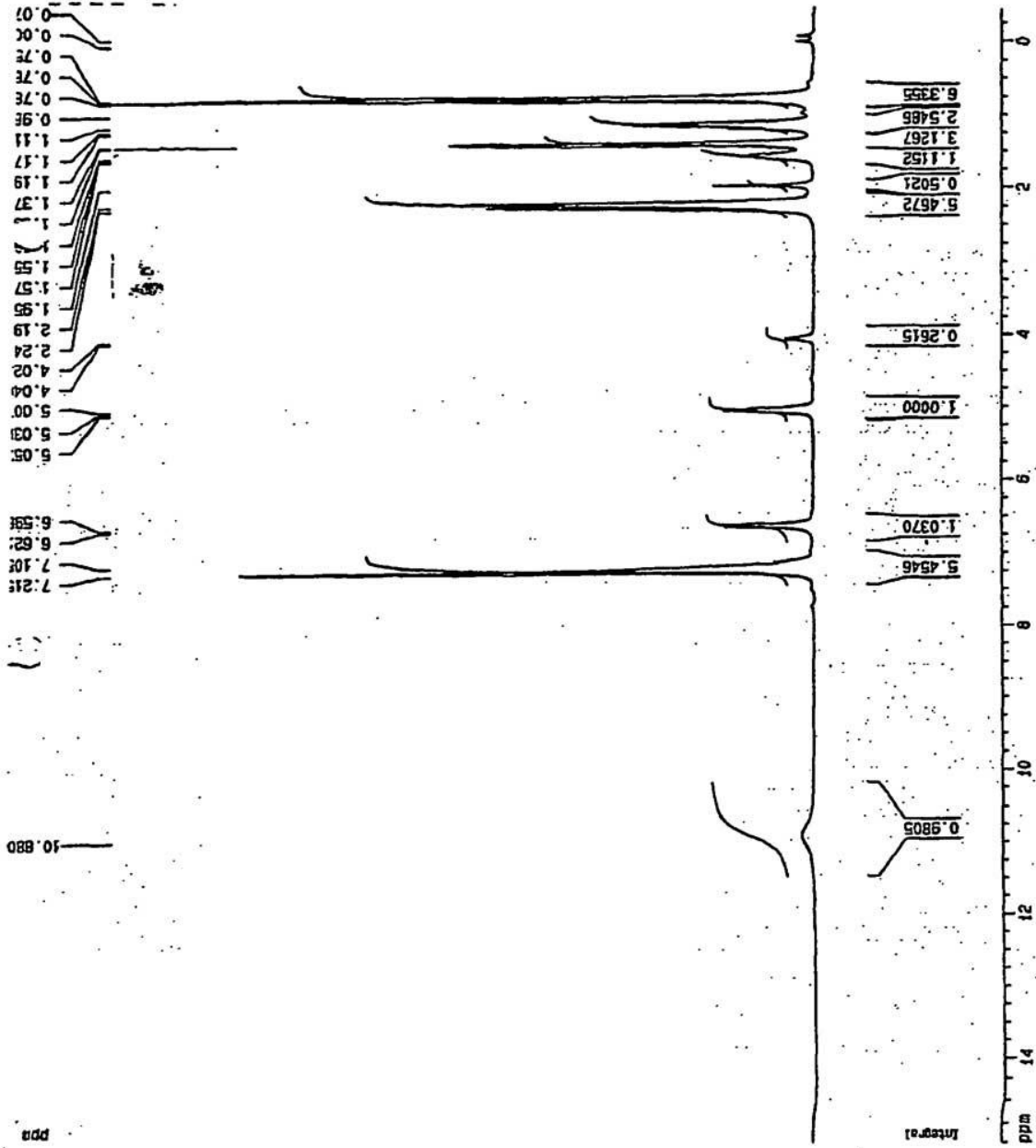


Figura 3: Espectro de ^{13}C -RMN de ácido (3S)-5-metil-3-(2-oxo-2[[[(1S)-1-fenilmetil]amino]etil]hexanoico de fórmula 24A.

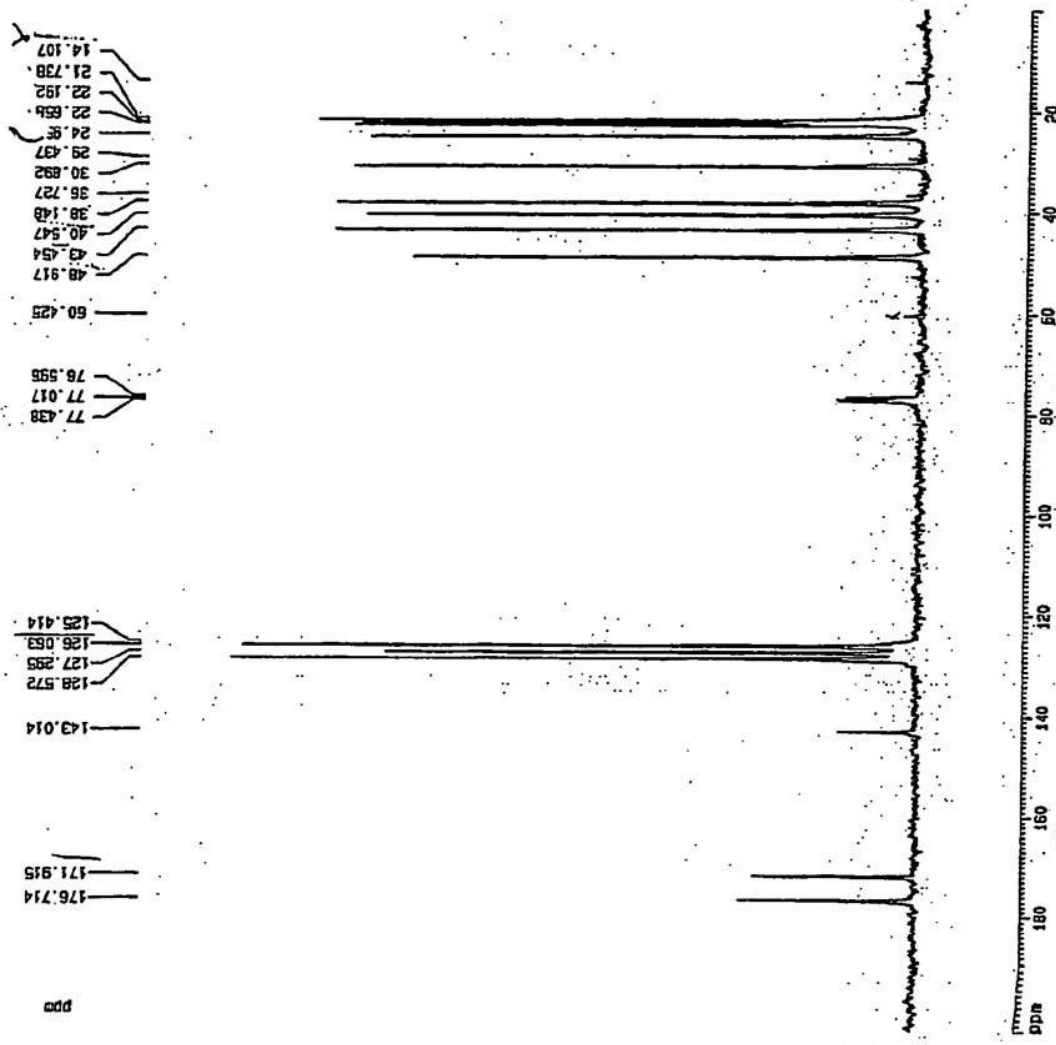


Figura 4: Patrón de difracción de XRD de ácido (3S)-5-metil-3-(2-oxo-2[[[(1S)-1-fenilmetil]amino]etil]hexanoico de fórmula 24A.

