

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 402 428**

51 Int. Cl.:

C07C 231/02 (2006.01)

C07C 231/24 (2006.01)

C07C 233/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.11.2004 E 04804523 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.01.2013 EP 1682488**

54 Título: **Proceso para la preparación de gabapentina**

30 Prioridad:

11.11.2003 IT MI20032165

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

03.05.2013

73 Titular/es:

**ZACH SYSTEM S.P.A. (100.0%)
VIA LILLO DEL DUCA, 10
20091 BRESSO (MILANO), IT**

72 Inventor/es:

**ARRIGHI, KATIUSCIA;
CANNATA, VINCENZO;
CORCELLA, FRANCESCO;
MARCHIORO, GAETANO;
NICOLI, ANDREA;
PAIOCCHI, MAURIZIO y
VILLA, MARCO**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 402 428 T3

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

DESCRIPCIÓN

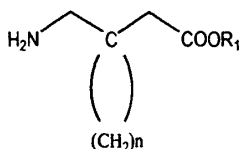
Proceso para la preparación de gabapentina

5 La presente invención se refiere a un proceso mejorado para la preparación de gabapentina y, más particularmente, a una mejora de la reacción de preparación de la monoamida del ácido 1,1-ciclohexanodiacético, compuesto intermedio utilizado en la preparación de gabapentina.

10 La gabapentina, ácido 1-(aminometil)-ciclohexanoacético (The Merck Index, edición XII, página 733, nº 4343), es un fármaco conocido con actividad antiepiléptica y anticonvulsiva descrito por primera vez en la patente US Núm. 4.024.175 a nombre de Warner-Lambert Co.

15 En la bibliografía se reseñan varios procesos para la preparación de gabapentina, véase por ejemplo la patente US Núm. 4.024.175 ya mencionada, las patentes Núms. 5.068.413 y 5.091.567, ambas a nombre de Gödecke A. G.

La patente US 4.024.175 describe diversos procesos para la preparación de gabapentina o compuestos análogos de fórmula



20 en la cual R₁ es un átomo de hidrógeno o un alquilo inferior, y n es 4, 5 ó 6;

25 caracterizados porque utilizan métodos convencionales para la preparación de aminas primarias o aminoácidos tales como, por ejemplo, la transposición de Curtius de azidas apropiadas, la transposición de Hofmann de monoamidas apropiadas o la transposición de Lossen de ácidos hidroxámicos apropiados.

30 En particular, la patente arriba mencionada a nombre de Warner-Lambert Co. , Ejemplo 4, variante A, columna 5, describe la síntesis del derivado homólogo cíclico inferior de gabapentina, ácido 1-(metilamino)-1-ciclopentanoacético, por la preparación de la monoamida del ácido ciclopentanodiacético, efectuada por reacción del anhídrido correspondiente con una solución acuosa de NH₃ al 20%, transposición de Hofmann de la monoamida obtenida, acidificación y extracción seguidas por un paso final de purificación consistente en la elución a través de una resina de intercambio de iones básicos y recristalización en alcoholes.

35 En la patente CN 1.297.885 (Hangzhou Shouxin Fine Chem) [resumen tomado del World Patent Index (en línea), Derwent Publications, Londres, nº de Acceso 2001-497.525], se describe la preparación de la 1,1-ciclohexil-monoamida del ácido oxálico por reacción del anhídrido correspondiente con amoníaco acuoso o gaseoso en presencia de un disolvente orgánico.

40 Conocidas estas técnicas de síntesis, la Solicitud de Patente Internacional WO 03/002517 a nombre de Bromine Compounds describe un proceso para la síntesis de monoamida del ácido 1,1-ciclohexanodiacético que comprende:

- a) la aminación del anhídrido del ácido 1,1-ciclohexanodiacético con amoníaco acuoso;
- b) la neutralización de la mezcla de reacción, con lo cual se precipita la monoamida bruta del ácido 1,1-ciclohexanodiacético y se filtra;
- 45 c) la purificación de la monoamida bruta del ácido 1,1-ciclohexanodiacético por cristalización en un disolvente.

50 Aunque el proceso arriba mencionado puede considerarse un intento de transformación en escala industrial del proceso de laboratorio descrito en la patente de Warner-Lambert, sin embargo, el mismo no resulta ser un proceso muy eficaz desde el punto de vista industrial.

En particular, dicho proceso utiliza una cantidad considerable de reactivos y disolventes. Por ejemplo, el paso de cristalización estipula un gran consumo de disolventes y, adicionalmente, la aminación requiere una cantidad considerable de solución amoniacal que tiene que desecharse, lo cual implica costes y tiempo de eliminación adicionales.

55 Además, en la patente se describe y reivindica la monoamida del ácido 1,1-ciclohexanodiacético con una pureza mayor que 99,5% (ya obtenible además según lo indicado en el resumen de la patente china CN 1.297.885, ya citada) y sobre todo dicha pureza del producto se obtiene con detrimento del tiempo y los costes de proceso que no

son necesarios para las transformaciones a las que se somete el producto en la síntesis de la gabapentina. Por consiguiente, se hace necesario estudiar metodologías alternativas que permitan la implementación de la reacción en condiciones más favorables desde el punto de vista de la aplicación industrial del proceso.

- 5 Ahora bien, los autores de la presente invención han encontrado sorprendentemente condiciones de reacción mejoradas para la síntesis de la monoamida del ácido 1,1-ciclohexanodiacético, compuesto intermedio en la preparación de gabapentina, a nivel industrial, que permiten resolver los inconvenientes exhibidos por los procesos descritos en la técnica anterior.
- 10 Por tanto, el objeto de la presente invención es un proceso para la síntesis de gabapentina que comprende la preparación de monoamida del ácido 1,1-ciclohexanodiacético, la transposición de Hofmann de la misma monoamida, la purificación de una sal de gabapentina y la cristalización en un disolvente orgánico, caracterizado porque la preparación de la monoamida del ácido comprende:
- 15 a) la aminación del anhídrido del ácido 1,1-ciclohexanodiacético por reacción con NH_3 acuoso a una temperatura inferior a 30°C por utilización de una ratio molar NH_3 /anhídrido inferior a 3;
b) la precipitación del producto por la acidificación de la mixtura de reacción.

20 El anhídrido del ácido 1,1-ciclohexanodiacético se prepara de acuerdo con técnicas conocidas, por ejemplo, de acuerdo con el método descrito en la patente francesa FR 1.248.764 a nombre del Centre de Lyophilisation Pharmaceutique o en Callahan et al., J. Org. Chem., 1988, vol. 53, 1527-1530.

25 Por regla general, la transformación del ácido 1,1-ciclohexanodiacético en el anhídrido correspondiente se lleva a cabo por reacción con anhídrido acético en presencia de un disolvente orgánico utilizado comúnmente en los procesos industriales.

Ejemplos específicos de disolventes orgánicos utilizados son metil-terc-butil-éter, tolueno, tetrahidrofurano y cloruro de metileno.

30 Preferiblemente, la transformación del ácido 1,1-ciclohexanodiacético en el anhídrido correspondiente se lleva a cabo por reacción con anhídrido acético en presencia de tolueno.

35 La aminación tiene lugar por la reacción con NH_3 utilizado generalmente en solución acuosa con una concentración comprendida entre 25 y 35% y preferiblemente con amoniaco en solución acuosa con una concentración aproximada de 28%.

40 El paso de acidificación se lleva a cabo utilizando ácidos comunes orgánicos e inorgánicos tales como, por ejemplo, los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, sulfúrico, fosfórico, carbónico, acético, tartárico, cítrico, benzoico, maleico, fumárico, succínico, glutárico, metanosulfónico, bencenosulfónico, paratoluenosulfónico, tricloroacético y trifluoroacético.

Los ácidos orgánicos e inorgánicos se utilizan usualmente en solución acuosa, pero algunos de ellos pueden utilizarse en fase gaseosa.

45 El paso de acidificación se lleva a cabo preferiblemente con ácido clorhídrico concentrado o gaseoso y todavía más preferiblemente con ácido clorhídrico acuoso con una concentración aproximada de 31%.

50 La ratio molar entre amoniaco y anhídrido del ácido 1,1-ciclohexanodiacético está comprendida generalmente entre 2,2 y 2,9, y preferiblemente entre 2,5 y 2,7 a fin de optimizar el rendimiento y limitar los desechos.

El mantenimiento de la temperatura por debajo de 30°C durante la reacción de aminación permite reducir al mínimo la formación de impurezas.

55 Desde un punto de vista práctico, se procede añadiendo anhídrido a un reactor, que contiene la solución amoniaca, termostatazado a una temperatura inferior a 30°C y preferiblemente a una temperatura comprendida entre 10 y 25°C .

60 El paso de acidificación por el cual se precipita la monoamida del ácido 1,1-ciclohexanodiacético constituye un aspecto crítico así como un objeto adicional de la presente invención. Este método de precipitación consiste en acidificar a una temperatura comprendida entre 40 y 45°C hasta que se obtiene un pH de 6,3-6,5, (se deja que aumente el tamaño de los cristales) y continúa luego la acidificación a la misma temperatura hasta obtener un pH de 3,8-4,2, óptimo para la precipitación y, por último, se filtra el precipitado manteniendo la temperatura a aproximadamente 40 - 45°C .

Por tanto, un segundo aspecto de la presente invención es el método de precipitación de la monoamida del ácido 1,1-ciclohexanodiacético que comprende la acidificación de una solución amoniacal de la monoamida a una temperatura comprendida entre 40 y 45°C hasta que se obtiene un valor de pH de 6,3-6,5, la continuación del paso de acidificación de la mezcla de reacción a la misma temperatura hasta que se obtiene un valor de pH de 3,8-4,2 y, finalmente, la filtración del precipitado manteniendo la temperatura entre 40 y 45°C.

Al actuar por el método mejorado, objeto de la presente invención, se obtiene un producto muy puro (pureza no inferior a 99%, adecuada para los pasos subsiguientes de preparación de la gabapentina) con rendimientos muy altos (aproximadamente 95%) y, sobre todo, se hace innecesario el proceso de cristalización del producto propiamente dicho.

Estará claro para las personas expertas en la técnica que es obvio, para obtener una mayor pureza del producto, purificar la monoamida del ácido 1,1-ciclohexanodiacético por ejemplo por cristalización; sin embargo, este paso costoso adicional del proceso no conduce a ventajas industriales alguna.

El proceso objeto de la presente invención permite obtener la monoamida del ácido 1,1-ciclohexanodiacético con un menor número de pasos de síntesis y, por consiguiente, en un tiempo reducido y con costes asimismo reducidos.

Adicionalmente, el uso de reactivos y disolventes se limita notablemente con ventajas adicionales desde el punto de vista de la evacuación industrial de los desechos.

De hecho, la mejora en la preparación de la monoamida del ácido 1,1-ciclohexanodiacético en la síntesis de la gabapentina, objeto de la presente invención, permite obtener un producto que tiene características análogas, si no mejores, comparado con el obtenido con el método conocido, siendo el proceso más eficaz, con un menor consumo de amoníaco y sin necesidad de purificar el producto por cristalización.

De la comparación con la técnica conocida, en particular con referencia a la Solicitud de Patente Internacional WO 03/02517, ya mencionada, pueden extraerse varias diferencias sustanciales:

- el uso de una menor cantidad de NH_3 (ratio molar NH_3 /anhídrido menor que 3, mientras que la técnica anterior arriba mencionada utiliza una ratio molar comprendida entre 5 y 10, preferiblemente igual a 7);
- la ausencia de necesidad de cristalizar la monoamida del ácido 1,1-ciclohexanodiacético, obteniéndose un producto adecuado para la utilización en los pasos subsiguientes de preparación de la gabapentina. Por consiguiente, el proceso proporciona un paso industrial menos con respecto a la técnica anterior, con todas las ventajas provenientes de ello tales como, por ejemplo, tiempo de realización más corto, uso reducido de disolventes, menor utilización de recursos humanos, menor ocupación de reactores, etc.

Adicionalmente, el rendimiento del proceso es mucho mayor que el demostrado en los ejemplos de la solicitud de patente arriba mencionada a nombre de Bromine Compounds.

Una realización práctica del proceso objeto de la presente invención proporciona la transformación del ácido 1,1-ciclohexanodiacético en el anhídrido correspondiente por reacción con anhídrido acético en tolueno. Después de haber separado por destilación la mayor parte del ácido acético que se ha formado y parte del tolueno, el compuesto intermedio disuelto en tolueno se añade a una solución de amoníaco acuoso. El tolueno se elimina por separación de las fases y la monoamida se aísla por centrifugación de la solución acuosa del ácido. Se continúa luego con la transformación del producto obtenido en gabapentina, por ejemplo, por la transposición de Hofmann seguida por un paso de purificación por cromatografía en columna en resinas de intercambio iónico de la sal de gabapentina obtenida y la cristalización en disolventes alcohólicos.

Para mejor ilustración de la invención, se proporciona a continuación el ejemplo siguiente.

Ejemplo 1

Se cargaron en un reactor 3246 kg (3748 l) de tolueno y, en corriente de nitrógeno y bajo agitación, 1874 kg de ácido 1,1-ciclohexanodiacético.

Se obtuvo una suspensión densa. La suspensión se calentó a 80°C y se añadieron a ella 1146 kg (1064 l) de anhídrido acético en 2-3 horas.

La adición era ligeramente endotérmica. Durante la adición, se mantuvo la temperatura inferior a aproximadamente 80°C.

ES 2 402 428 T3

- Después de realizada la adición, la mixtura de reacción se fluidificó hasta disolución completa. La mixtura se dejó bajo agitación durante aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 80°C de temperatura interior, se sometió luego gradualmente a vacío y se destiló manteniendo la temperatura interior por debajo de 80°C hasta un volumen residual de aproximadamente 2600 l.
- 5
- Se destilaron cerca de 3800 kg de una mixtura, aproximadamente 25/75 p/p, de ácido acético/tolueno, que se enviaron al incinerador.
- 10
- El residuo de destilación se cristalizó a una temperatura de aproximadamente 40-50°C, después de lo cual se mantuvo disuelto a la temperatura de 50-60°C.
- Entretanto, se preparó en un segundo reactor una solución amoniacal cargando 656 kg de agua desmineralizada y añadiendo a ella 1500 kg (1670 l) de una solución de amoniaco, aproximadamente al 28%.
- 15
- Manteniendo la temperatura interior a 10-25°C, se añadió el residuo de destilación obtenido previamente y que se mantenía disuelto a 50-60°C (la adición fue exotérmica).
- 20
- Se controló el pH, que tiene que mantenerse por encima de un valor de 8 durante la adición y al final de la misma.
- La solución bifásica obtenida se agitó durante aproximadamente 20 minutos a 20-30°C, después de lo cual se dejó decantar durante una hora.
- 25
- La fase acuosa inferior se separó a la temperatura ambiente, mientras que la fase toluénica se envió al incinerador.
- La fase acuosa se sometió gradualmente a vacío para eliminar posibles trazas de tolueno y amoniaco.
- Se añadieron a la solución acuosa 3000 kg de agua desmineralizada y la temperatura interior se llevó a 40-45°C.
- 30
- A continuación, manteniendo la temperatura interior a 40-45°C, se añadieron aproximadamente 1596 kg (1386 l) de ácido clorhídrico en solución.
- Se dejó bajo agitación manteniendo todavía la temperatura anterior de 40-45°C hasta que se obtuvo un pH de 3,8-4,2. Al final de la adición se agitó durante aproximadamente 20 minutos y se controló de nuevo el pH.
- 35
- Manteniendo la temperatura a 40-45°C, se filtró, y cada filtrado se lavó cuatro veces, con aproximadamente 255 kg de agua desmineralizada cada vez.
- 40
- Se obtuvieron aproximadamente 2000 kg de un producto húmedo que se envió al secado.
- El rendimiento del proceso fue superior a 95%.
- 45
- El título del producto de reacción evaluado por el método HPLC era mayor que 99% (impurezas desconocidas totales menores que 0,1%).
- 50
- La monoamida del ácido 1,1-ciclohexanodiacético resultante se transformó en gabapentina por métodos conocidos, por ejemplo, por la transposición de Hofmann, acidificación, extracción, purificación de una solución acuosa de hidrocloreto de gabapentina sobre una resina de intercambio de cationes fuertes seguida por recristalización como se describe en la Solicitud de Patente Internacional WO 02/34709 a nombre de la misma solicitante.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la síntesis de gabapentina que comprende la preparación de monoamida del ácido 1,1-ciclohexanodiacético, la transposición de Hofmann de la misma monoamida, la purificación de una sal de gabapentina y la cristalización en disolvente orgánico, **caracterizado porque** la preparación de la monoamida del ácido comprende:
- 5 a) la aminación del anhídrido del ácido 1,1-ciclohexanodiacético por reacción con NH_3 acuoso a una temperatura comprendida entre 10 y 25°C utilizando una ratio molar NH_3 /anhídrido menor que 3;
- 10 b) la precipitación de la monoamida del ácido 1,1-ciclohexanodiacético que comprende la acidificación de una solución amoniacal de la monoamida obtenida en el paso a) a una temperatura comprendida entre 40 y 45°C hasta obtención de un valor de pH de 6,3-6,5, la continuación del paso de acidificación de la mixtura de reacción a la misma temperatura hasta la obtención de un valor de pH de 3,8-4,2 y, finalmente, la filtración del precipitado manteniendo la temperatura entre 40 y 45°C.
- 15 2. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual la aminación del anhídrido del ácido 1,1-ciclohexanodiacético tiene lugar por reacción con NH_3 utilizado en solución acuosa con una concentración comprendida entre 25 y 35%.
- 20 3. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 2, en el cual la aminación del anhídrido del ácido 1,1-ciclohexanodiacético tiene lugar por reacción con amoníaco en solución acuosa con una concentración de 28%.
4. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual el paso de acidificación se lleva a cabo con ácido clorhídrico concentrado o gaseoso.
- 25 5. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 4, en el cual el paso de acidificación se lleva a cabo con ácido clorhídrico acuoso con una concentración de 31%.
6. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual la ratio molar entre amoníaco y anhídrido del ácido 1,1-ciclohexanodiacético está comprendida entre 2,2 y 2,9.
- 30 7. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 6, en el cual la ratio molar entre amoníaco y anhídrido del ácido 1,1-ciclohexanodiacético está comprendida entre 2,5 y 2,7.
- 35 8. Un proceso de precipitación de la monoamida del ácido 1,1-ciclohexanodiacético que comprende la acidificación de una solución amoniacal de la monoamida a una temperatura comprendida entre 40 y 45°C hasta obtención de un valor de pH de 6,3-6,5, la continuación del paso de acidificación de la mixtura de reacción a la misma temperatura hasta alcanzar un valor de pH 3,8-4,2 y, finalmente, la filtración del precipitado manteniendo la temperatura entre 40 y 45°C.
- 40 9. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 8, en el cual el paso de acidificación se lleva a cabo con ácido clorhídrico concentrado o gaseoso.
10. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 9, en el cual el paso de acidificación se lleva a cabo con ácido clorhídrico acuoso a una concentración de 31%.
- 45 11. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende adicionalmente la transformación del ácido 1,1-ciclohexanodiacético en el anhídrido correspondiente.
- 50 12. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 11, en el cual la transformación del ácido 1,1-ciclohexanodiacético en el anhídrido correspondiente se lleva a cabo por reacción con anhídrido acético en presencia de un disolvente orgánico.
13. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 12, en el cual el disolvente orgánico es tolueno.
- 55 14. Un proceso para la preparación de la monoamida del ácido 1,1-ciclohexanodiacético que comprende:
- 60 a) la aminación del anhídrido del ácido 1,1-ciclohexanodiacético por reacción con NH_3 acuoso a una temperatura comprendida entre 10 y 25°C utilizando una ratio molar NH_3 /anhídrido menor que 3;
- b) la precipitación de la monoamida del ácido 1,1-ciclohexanodiacético que comprende la acidificación de una solución amoniacal de la monoamida obtenida en el paso a) a una temperatura comprendida entre 40 y 45°C hasta obtención de un valor de pH de 6,3-6,5, la continuación del paso de acidificación de la mixtura de

reacción a la misma temperatura hasta la obtención de un valor de pH de 3,8-4,2 y, finalmente, la filtración del precipitado manteniendo la temperatura entre 40 y 45°C.

- 5 15. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 14, en el cual la aminación del anhídrido del ácido 1,1-ciclohexanodiacético tiene lugar por reacción con NH_3 utilizado generalmente en solución acuosa con una concentración comprendida entre 25 y 35%.
- 10 16. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 15, en el cual la aminación del anhídrido del ácido 1,1-ciclohexanodiacético tiene lugar por reacción con amoníaco en solución acuosa con una concentración de 28%.
- 15 17. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 14, en el cual el paso de acidificación se lleva a cabo con ácido clorhídrico concentrado o gaseoso.
18. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 17, en el cual el paso de acidificación se lleva a cabo con ácido clorhídrico acuoso con una concentración de 31%.
- 20 19. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 14, en el cual la ratio molar entre amoníaco y anhídrido del ácido 1,1-ciclohexanodiacético está comprendida entre 2,2 y 2,9.
- 20 20. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 19, en el cual la ratio molar entre amoníaco y anhídrido del ácido 1,1-ciclohexanodiacético está comprendida entre 2,5 y 2,7.
- 25 21. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 14, que comprende adicionalmente la transformación del ácido 1,1-ciclohexanodiacético en el anhídrido correspondiente.
22. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 21, en el cual la transformación del ácido 1,1-ciclohexanodiacético en el anhídrido correspondiente se lleva a cabo por reacción con anhídrido acético en presencia de un disolvente orgánico.
- 30 23. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 22, en el cual el disolvente orgánico es tolueno.