

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 412 081**

51 Int. Cl.:

C07D 211/34 (2006.01)

A61K 31/451 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.05.2010** **E 10724047 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.03.2013** **EP 2435406**

54 Título: **Resolución de (+-)-fenil[4-[4-[[[4'-(trifluorometil)-2-bifenilil]carbonil]amino]fenil]-1-piperidinil]acetato de metilo**

30 Prioridad:

29.05.2009 EP 09161460

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

10.07.2013

73 Titular/es:

JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V. (100.0%)
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE

72 Inventor/es:

COPMANS, ALEX HERMAN;
HOET, JÉRÔME ALBERT JOSEPH;
WILLEMSSENS, ALBERT LOUIS ANNA;
COUCK, WOUTER LOUIS J. y
VAN DUN, JOANNES PETRUS

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 412 081 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

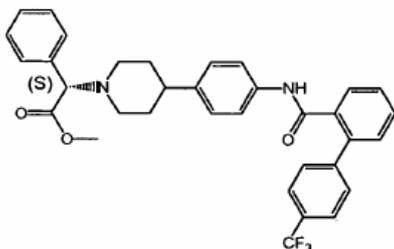
Resolución de (±)-fenil[4-[4-[[[4'-(trifluorometil)-2-bifenilil]carbonil]amino]fenil]-1-piperidinil]acetato de metilo

5 La presente invención se refiere a un procedimiento de resolución de (±)-fenil[4-[4-[[[4'-(trifluorometil)-2-bifenilil]carbonil]amino]fenil]-1-piperidinil]acetato de metilo para aislar el inhibidor de MTP (proteína de transferencia de triglicéridos microsómicos), (2S)-fenil[4-[4-[[[4'-(trifluorometil)-2-bifenilil]carbonil]amino]fenil]-1-piperidinil]acetato de metilo y a un procedimiento de epimerización para racemizar (2R)-fenil[4-[4-[[[4'-(trifluorometil)-2-bifenilil]carbonil]amino]fenil]-1-piperidinil]acetato de metilo.

10 El inhibidor de MTP (2S)-fenil[4-[4-[[[4'-(trifluorometil)-2-bifenilil]carbonil]amino]fenil]-1-piperidinil]acetato de metilo es una molécula pequeña, dirigida a enterocitos, inhibidora de la proteína de transferencia de triglicéridos microsómicos (MTP). Este compuesto se metaboliza fácilmente en el plasma, proporcionando concentraciones plasmáticas sistémicas muy bajas y está diseñada para inhibir predominantemente MTP intestinal dando como resultado la inhibición de la absorción de triglicéridos tras las comidas pero tiene efectos limitados sobre el hígado. Se da a conocer en el documento WO-02/20501 para su uso en el tratamiento de trastornos tales como obesidad, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, diabetes tipo 2, aterosclerosis y para la reducción de los niveles plasmáticos de triglicéridos séricos posprandiales.

20 El inhibidor de MTP (2S)-fenil[4-[4-[[[4'-(trifluorometil)-2-bifenilil]-carbonil]amino]fenil]-1-piperidinil]acetato de metilo tiene la siguiente estructura y se denominará "(S)-compuesto A". Este compuesto se ha dado a conocer en la solicitud internacional WO-02/20501 como compuesto (230) que tiene una rotación óptica específica de $[\alpha]_D^{20} = +27,69^\circ$ (c = 24,95 mg/5 ml en CH₃OH). Por tanto, este compuesto también se ha denominado éster metílico del ácido (+)-fenil-(4-[4-(4'-(trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino)-fenil]-piperidin-1-il)-acético.

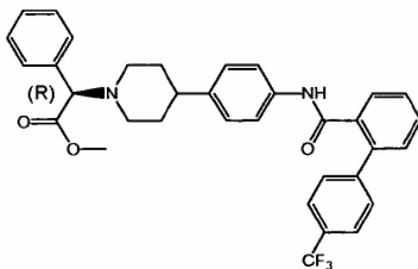
25



(S)-compuesto A

La imagen especular del "(S)-compuesto A" es (2R)-fenil[4-[4-[[[4'-(trifluorometil)-2-bifenilil]carbonil]amino]fenil]-1-piperidinil]acetato de metilo y se da a conocer en el documento WO-02/20501 como compuesto (229) que tiene una rotación óptica específica de $[\alpha]_D^{20}$ de $-28,86^\circ$ (c = 24,95 mg/5 ml en CH₃OH). Este compuesto se denominará como

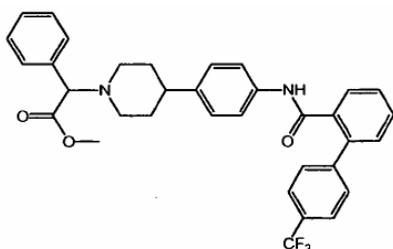
30 "(R)-compuesto A".



(R)-compuesto A

La mezcla 1:1 de los enantiómeros "(S)-compuesto A" y "(R)-compuesto A" se denomina el racemato "(±)-compuesto A", o con el nombre químico (±)-fenil[4-[4-[[[4'-(trifluorometil)-2-bifenilil]carbonil]amino]fenil]-1-piperidinil]acetato de metilo, que se ha dado a conocer en el documento WO-02/20501 como compuesto (41) que tiene la siguiente estructura:

35



(±)-compuesto A

Para garantizar un suministro suficiente de "(S)-compuesto A" para el desarrollo clínico y su venta, se requiere un procedimiento eficaz que puede llevarse a cabo a gran escala comercial.

5 Es un objeto de la invención proporcionar un procedimiento para la preparación de (2S)-fenil[4-[4-[[[4'-(trifluorometil)-2-bifenilil]carbonil]amino]fenil]-1-piperidinil]acetato de metilo (es decir, "(S)-compuesto A") que es altamente eficaz (es decir, alto rendimiento y alta pureza enantiomérica en una sola etapa) y que es adecuado para el funcionamiento a gran escala comercial.

10 La presente invención se refiere a un procedimiento para aislar "(S)-compuesto A" mediante la resolución del "(±)-compuesto A" a través de la formación de sales diastereoisoméricas con el agente de resolución ácido (S)-N-[(4-metoxifenil)sulfonil]glutámico.

15 Varios ácidos quirales se han sometido a prueba como agente de resolución óptica para la resolución de "(±)-compuesto A" e inesperadamente se ha hallado que el ácido (S)-N-[(4-metoxifenil)sulfonil]glutámico dio el rendimiento más alto del enantiómero deseado "(S)-compuesto A" con la pura enantiomérica más alta.

20 La presente invención también se refiere a un procedimiento para racemizar "(R)-compuesto A" para dar "(±)-compuesto A" que entonces puede resolverse de nuevo según la presente invención. Este procedimiento de epimerización o racemización es un objeto adicional de la presente invención y hace posible en principio convertir el "(±)-compuesto A" de partida casi cuantitativamente en el enantiómero deseado "(S)-compuesto A".

25 El término "enantiómero" se refiere a moléculas de estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles entre sí. Los enantiómeros se designan normalmente usando los estereodescriptores (R) y (S) para describir la configuración absoluta según las reglas de secuencia de Cahn-Ingold-Prelog. También puede indicarse la estereoisomería mediante el sentido de la rotación de luz polarizada usando o bien (+) o dextrógiro para indicar una rotación a la derecha, o bien (-) o levógiro para indicar una rotación a la izquierda.

30 El término exceso enantiomérico (e.e.) lo conoce bien el experto en estereoquímica. Par una mezcla de enantiómeros (+) y (-), con composición dada como las fracciones en peso o molar de F(+) y F(-) [donde F(+) + F(-) = 1], el exceso enantiomérico para F(*) se define como F(+) - F(-) y el exceso enantiomérico en porcentaje como 100*[F(+) - F(-)]. La razón enantiomérica se define como la razón del porcentaje de un enantiómero en una mezcla con respecto al del otro tal como, por ejemplo 80:20.

35 En particular, la presente invención se refiere a un procedimiento para aislar (2S)-fenil[4-[4-[[[4'-(trifluorometil)-2-bifenilil]carbonil]amino]fenil]-1-piperidinil]acetato de metilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a partir de (±)-fenil[4-[4-[[[4'-(trifluorometil)-2-bifenilil]carbonil]amino]fenil]-1-piperidinil]acetato de metilo o una sal de adición de ácido del mismo mediante las etapas consecutivas de

40 a) mezclar (±)-fenil[4-[4-[[[4'-(trifluorometil)-2-bifenilil]carbonil]amino]fenil]-1-piperidinil]acetato de metilo o una sal de adición de ácido del mismo con una cantidad adecuada de ácido (S)-N-[(4-metoxifenil)sulfonil]glutámico o una sal de metal alcalino o alcalinotérreo del mismo en un disolvente adecuado a una temperatura elevada;

45 b) enfriar la mezcla de la etapa a) y recoger la sal de ácido (S)-N-[(4-metoxifenil)sulfonil]glutámico de (2S)-fenil[4-[4-[[[4'-(trifluorometil)-2-bifenilil]carbonil]amino]fenil]-1-piperidinil]acetato de metilo precipitado; y

c) liberar el (2S)-fenil[4-[4-[[[4'-(trifluorometil)-2-bifenilil]carbonil]amino]fenil]-1-piperidinil]acetato de metilo de dicha sal precipitada;

50 y opcionalmente convertir el (2S)-fenil[4-[4-[[[4'-(trifluorometil)-2-bifenilil]carbonil]amino]fenil]-1-piperidinil]acetato de metilo en una sal farmacéuticamente aceptable.

55 Las sales de adición farmacéuticamente aceptables de "(S)-compuesto A" tal como se mencionó anteriormente en el presente documento pretenden incluir las formas de sal de adición de ácido no tóxicas terapéuticamente activas que el "(S)-compuesto A" puede formar y que pueden obtenerse convenientemente tratando dicho compuesto con un ácido apropiado. Los ejemplos de tales ácidos incluyen, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como hidrácidos

halogenados, por ejemplo ácido clorhídrico o bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, acético, propanoico, hidroxiacético, 2-hidroxi-propanoico, 2-oxopropanoico, láctico, pirúvico, oxálico (es decir, etanodioico), malónico, succínico (es decir, ácido butanodioico), maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, ciclohexanosulfámico, salicílico (es decir, 2-hidroxi-benzoico), p-aminosalicílico, pamoico y similares.

Las sales de adición de ácido de "(±)-compuesto A" tal como se mencionó anteriormente en el presente documento pueden obtenerse convenientemente tratando dicho compuesto con un ácido apropiado. Los ejemplos de tales ácidos apropiados incluyen, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como hidrácidos halogenados, por ejemplo ácido clorhídrico o bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, acético, propanoico, hidroxiacético, 2-hidroxi-propanoico, 2-oxopropanoico, láctico, pirúvico, oxálico (es decir, etanodioico), malónico, succínico (es decir, ácido butanodioico), maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, ciclohexanosulfámico, salicílico (es decir, 2-hidroxi-benzoico), p-aminosalicílico, pamoico y similares.

La razón molar del agente de resolución ácido (S)-N-[(4-metoxifenil)sulfonil]glutámico con respecto a la cantidad de "(±)-compuesto A" oscila entre 0,5 y 1,1 y en la práctica normalmente se usa un cantidad de 1,05 moles de ácido (S)-N-[(4-metoxifenil)sulfonil]glutámico para resolver 1 mol de "(±)-compuesto A".

El agente de resolución ácido (S)-N-[(4-metoxifenil)sulfonil]glutámico también puede usarse en forma de sus mono o disales de metal alcalino o alcalinotérreo, en particular las mono o disales de sodio o potasio.

La elección del "(±)-compuesto A" o una sal de adición de ácido adecuada del mismo así como la elección del agente de resolución ácido (S)-N-[(4-metoxifenil)sulfonil]glutámico o una mono o disal de metal alcalino o alcalinotérreo del mismo está determinada por la naturaleza del disolvente o la mezcla de disolventes usado en la etapa de cristalización.

El disolvente o la mezcla de disolventes usado en la etapa de cristalización puede ser cualquier disolvente orgánico, o mezcla, en el que la sal diastereomérica de ácido (S)-N-[(4-metoxifenil)sulfonil]glutámico del "(S)-compuesto A" tiene una baja solubilidad a temperaturas relativamente bajas. El disolvente o la mezcla de disolventes puede contener agua hasta el 10% pero preferiblemente el disolvente o la mezcla de disolventes es anhidro. Los siguientes disolventes han mostrado que proporcionan el enantiómero deseado "(S)-compuesto A" con una alta pureza enantiomérica: 2-butanona (también denominada metil etil cetona o MEK), 4-metil-2-pentanona (también denominada metil isobutil cetona o MIK), acetato de etilo y 1-propanol. También pueden usarse mezclas de estos disolventes.

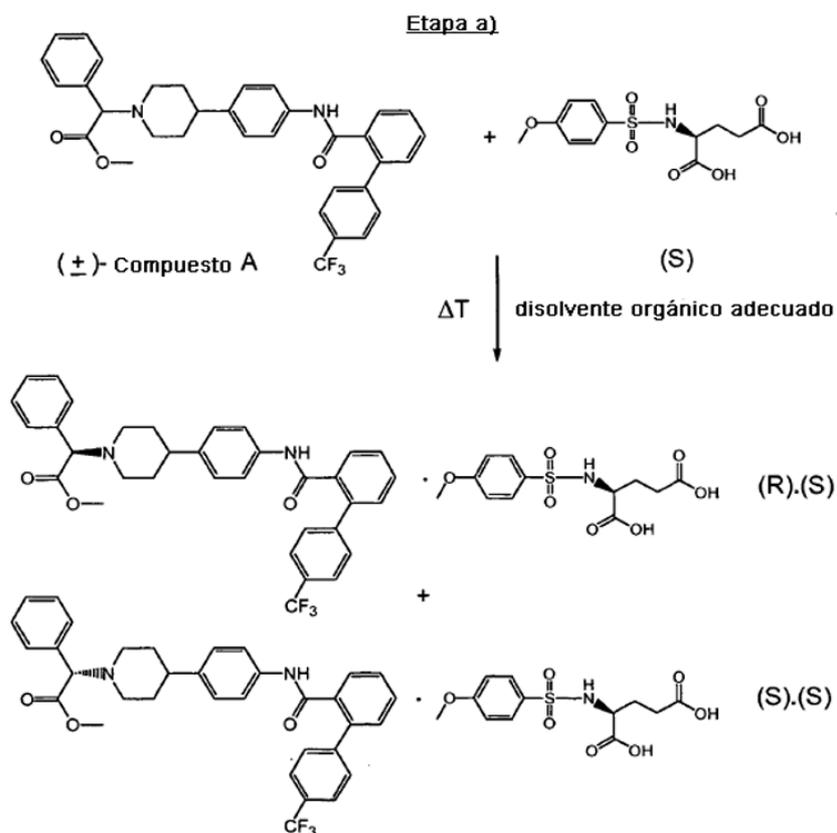
Puesto que el "(S)-compuesto A" tiene propiedades básicas, puede liberarse fácilmente de la sal diastereomérica tratando esta última con una base apropiada, tal como, por ejemplo, hidróxidos o carbonatos de metal alcalino o metal alcalinotérreo, por ejemplo carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidróxido de sodio y similares, o bases orgánicas tales como, por ejemplo, trietilamina, N,N-dietiletanamina, piridina y similares.

Un método adecuado para liberar el "(S)-compuesto A" de la sal diastereomérica, sal de ácido (S)-N-[(4-metoxifenil)sulfonil]glutámico del "(S)-compuesto A", por ejemplo, disolviendo dicha sal diastereomérica en un disolvente orgánico, opcionalmente a una temperatura elevada, hasta que se obtiene una disolución homogénea, seguido por la adición de una disolución acuosa que contiene una base inorgánica tal como por ejemplo hidróxido de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio o hidróxido de amonio y enfriamiento de la mezcla de reacción resultante mediante lo cual precipita el "(S)-compuesto A" deseado.

Otro método adecuado para liberar "(S)-compuesto A" de la sal diastereomérica, sal de ácido (S)-N-[(4-metoxifenil)sulfonil]glutámico del "(S)-compuesto A" es, por ejemplo, solubilizando la sal diastereomérica en un sistema de disolventes que consiste en un disolvente orgánico inmiscible en agua y un medio acuoso alcalino adecuado, por ejemplo una disolución acuosa de hidróxido de sodio o una disolución acuosa de carbonato de sodio, y extrayendo la fase acuosa con dicho disolvente orgánico inmiscible en agua. El "(S)-compuesto A" presente en la fase de disolvente orgánico puede aislarse siguiendo procedimientos conocidos en la técnica.

El ácido (S)-N-[(4-metoxifenil)sulfonil]glutámico presente en la fase acuosa mencionada anteriormente en el presente documento puede recuperarse para usarse en un ciclo de resolución posterior. Dependiendo de los detalles del procedimiento de resolución contemplado y el disolvente usado en el mismo, el ácido (S)-N-[(4-metoxifenil)sulfonil]glutámico puede usarse como tal o convertirse en una forma de sal adecuada.

Se ofrece a continuación una vista general esquemática del procedimiento de resolución de la presente invención:

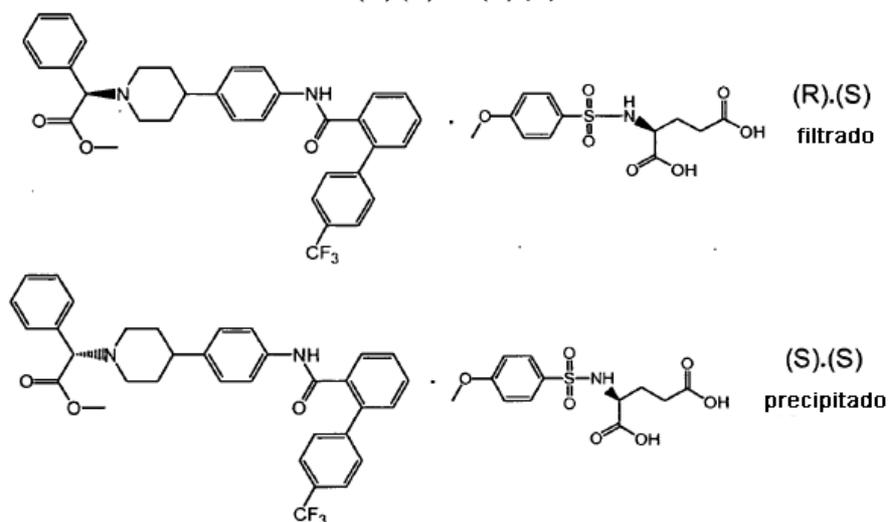


En la vista general anterior, el agente de resolución usado en la etapa a) es ácido (S)-N-[(4-metoxifenil)sulfonyl]glutámico que tiene la estereoquímica absoluta (S). Se disuelve el "(±)-compuesto A" en un disolvente orgánico adecuado junto con el agente de resolución ácido (S)-N-[(4-metoxifenil)sulfonyl]glutámico a una temperatura elevada. Se forman dos sales diastereoméricas en disolución: sal de ácido (S)-N-[(4-metoxifenil)sulfonyl]glutámico del "(R)-compuesto A" con la estereoquímica absoluta (R).(S) y la sal, sal de ácido (S)-N-[(4-metoxifenil)sulfonyl]glutámico del "(S)-compuesto A" con la estereoquímica absoluta (S).(S).

- 5
- 10 La sal diastereomérica (R).(S) de ácido (S)-N-[(4-metoxifenil)sulfonyl]glutámico del "(R)-compuesto A" tiene una solubilidad mucho más alta en el disolvente orgánico que la sal diastereomérica (S).(S) sal de ácido (S)-N-[(4-metoxifenil) sulfonyl]glutámico del "(S)-compuesto A" mediante lo cual puede recogerse esta última mediante precipitación en la etapa b) disminuyendo la temperatura.

Etapa b)

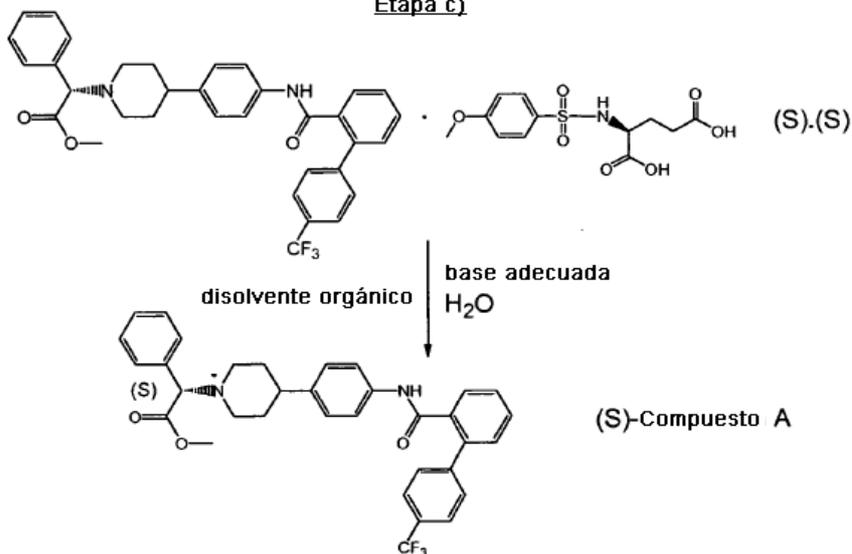
solubilidad : (R).(S) >> (S).(S)



La sal diastereomérica (S).(S) aislada de ácido (S)-N-[(4-metoxifenil)sulfonyl]glutámico del (S)-compuesto A" de la etapa b) puede convertirse en su forma de base libre "(S)-compuesto A" disolviendo la sal diastereomérica (S).(S) de ácido (S)-N-[(4-metoxifenil)sulfonyl]glutámico del (S)-compuesto A" en un disolvente orgánico, tal como por ejemplo monometil éter de propilenglicol, a una temperatura elevada hasta que se obtiene una disolución homogénea, seguido por la adición de una disolución acuosa que contiene una base inorgánica tal como por ejemplo hidróxido de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio o hidróxido de amonio, y enfriamiento de la mezcla de reacción resultante mediante lo cual precipita el "(S)-compuesto A" deseado.

5

10

Etapa c)

Alternativamente, la etapa c) puede realizarse disolviendo dicha sal diastereomérica (S).(S) en un sistema de disolventes que consiste en un disolvente orgánico inmiscible en agua y una disolución acuosa alcalina adecuada, seguido por mezclado meticuloso de las dos fases y extracción de la fase acuosa con dicho disolvente orgánico inmiscible en agua. El "(S)-compuesto A" deseado en la fase de disolvente orgánico puede aislarse siguiendo procedimientos conocidos en la técnica. Disolventes orgánicos inmiscibles en agua adecuados son, por ejemplo, diclorometano, acetato de etilo y 2-metil-tetrahidrofurano.

15

Las condiciones de temperatura para el procedimiento de resolución de la presente invención dependen del disolvente. Por ejemplo, cuando el disolvente es 2-butanona, entonces se aplican las siguientes condiciones:

20

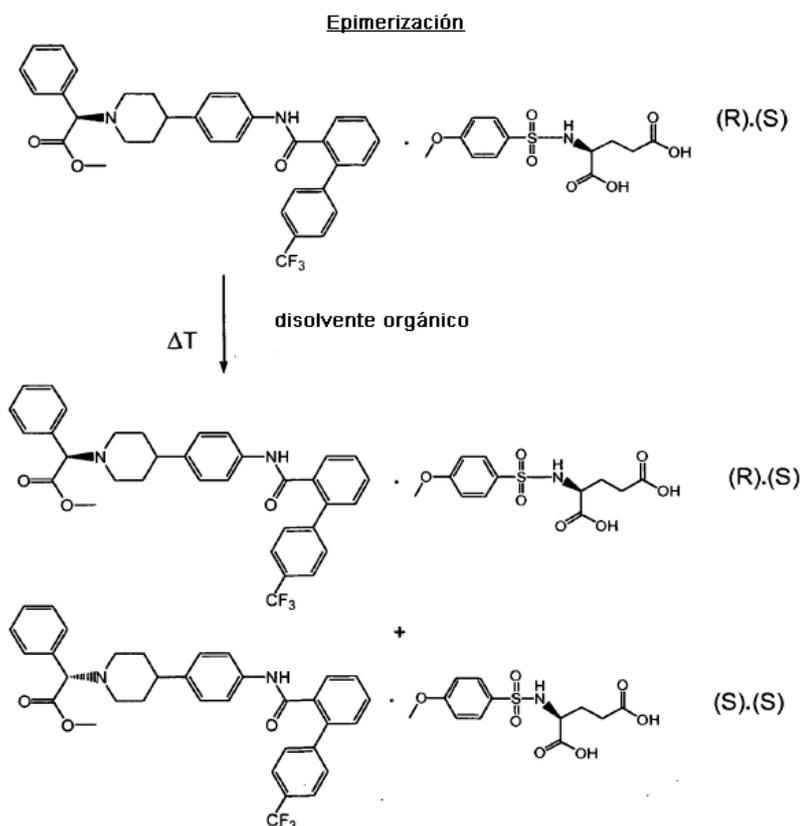
- etapa a): la temperatura oscila entre 60°C y 65°C,

• etapa b): el enfriamiento es según un perfil de enfriamiento no lineal, en particular enfriamiento hasta 55°C a lo largo de 15 minutos, hasta 17,5°C a lo largo de 4 horas y hasta 17°C a lo largo de un periodo de 1 hora hasta 16 horas.

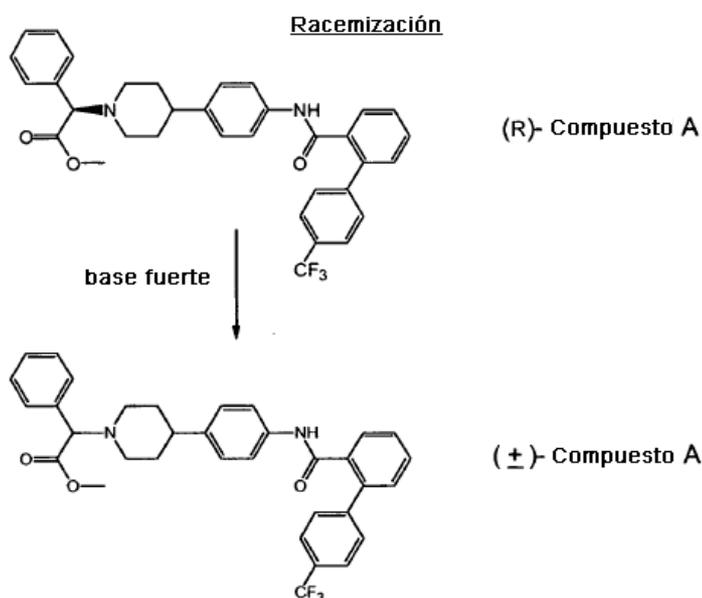
5 Cuando el procedimiento de resolución se realiza en otro disolvente, la temperatura para la etapa a) y el perfil de enfriamiento para la etapa b) pueden determinarse por el experto con el fin de lograr un procedimiento de resolución altamente eficaz (es decir, alto rendimiento y alta pureza enantiomérica en una sola etapa).

10 Opcionalmente, la antípoda óptica del enantiómero deseado "(S)-compuesto A", es decir "(R)-compuesto A", puede racemizarse en el "(±)-compuesto A" que entonces puede volver a usarse en el procedimiento de resolución con el agente de resolución ácido (S)-N-[(4-metoxifenil)sulfonyl]glutámico con el fin de obtener el enantiómero deseado "(S)-compuesto A".

15 La racemización de "(R)-compuesto A" puede realizarse calentando la sal diastereomérica de ácido (S)-N-[(4-metoxifenil)sulfonyl]glutámico del (R)-compuesto A" presente en las aguas madres de la etapa b) de resolución a una temperatura elevada durante un tiempo prolongado, opcionalmente a una presión aumentada. En estas circunstancias, la sal diastereomérica de ácido (S)-N-[(4-metoxifenil)sulfonyl]glutámico del (R)-compuesto A" epimeriza para dar una mezcla 1:1 de sales diastereoméricas (R).(S) y (S).(S) a partir de las cuales puede aislarse la sal diastereomérica (S).(S) mediante precipitación cuando se disminuye la temperatura de la mezcla de reacción (de manera análoga a la etapa b).



25 Opcionalmente, el "(R)-compuesto A" también puede racemizarse en el "(±)-compuesto A" disolviendo "(R)-compuesto A" en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo metanol, etanol, dimetilformamida en presencia de una base fuerte tal como, por ejemplo hidruro de sodio, metóxido de sodio o terc-butóxido de potasio.

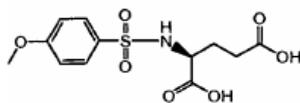


Parte experimental

- 5 En los procedimientos descritos a continuación en el presente documento se usaron las siguientes abreviaturas: MEK significa metil etil cetona (o 2-butanona).

Ejemplo 1

- 10 Se añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio (al 50%, 52 ml) a una disolución de (S)-glutamato de monosodio monohidratado (1 mol) en agua (437 ml). Se agitó la mezcla de reacción y se elevó la temperatura hasta 35°C - 40°C. Se añadió cloruro de 4-metoxifenilo (1 mol) y se agitó la mezcla de reacción mientras se monitorizaban el pH y la temperatura (reacción exotérmica). Se mantuvo la temperatura de la mezcla de reacción entre 50°C y 80°C y con el fin de mantener el pH de la mezcla de reacción entre 8 y 11, se añadió una disolución
- 15 acuosa de hidróxido de sodio (al 50%) en porciones. Tras 1 hora, se enfrió la mezcla de reacción hasta una temperatura de entre 20°C y 25°C, se añadió MEK (1000 ml) y se ajustó el pH a pH = 1 usando una disolución acuosa concentrada de ácido clorhídrico. Se separó la fase orgánica y se eliminó el agua mediante destilación azeotrópica hasta que se alcanzó el punto de ebullición de MEK. Se diluyó el residuo, es decir ácido (S)-N-[(4-
- 20 metoxifenil)sulfonil]glutámico, con MEK (860 ml).



ácido (S)-N-[(4-metoxifenil)sulfonil]glutámico
(IUPAC): ácido (S)-2-(4-metoxibencenosulfonilamino)-pentanodioico

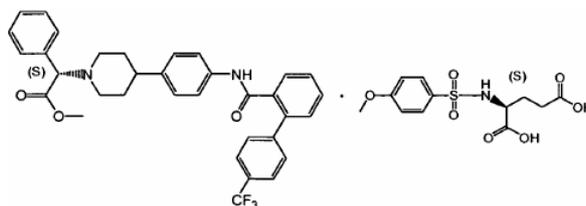
Ejemplo 2

- 25 Se calentó una mezcla de "(±)-compuesto A" (572 g, 1 mol), MEK (1820 ml) y Dicalite (11 g) hasta una temperatura de entre 60°C y 65°C y se mantuvo durante 15 minutos. Se filtró la mezcla. Al filtrado se le añadió una disolución de ácido (S)-N-[(4-metoxifenil)sulfonil]glutámico (1,05 mol) en MEK (903 ml) mientras se agitaba la mezcla de reacción. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 58°C a lo largo de un periodo de 15 a 20 minutos. Se añadió una cantidad de cristales simiente de sal de ácido (S)-N-[(4-metoxifenil)sulfonil]glutámico del (S)-compuesto A" (1,37 g), preparada en una serie separada y se enfrió la mezcla de reacción según el siguiente gradiente (perfil de enfriamiento no lineal):

- 30
- hasta 55°C a lo largo de 15 minutos
 - hasta 17,5°C a lo largo de 4 horas

- 35 Entonces se agitó la mezcla de reacción durante un periodo de 1 hora hasta 16 horas a una temperatura de 17°C. Se separó mediante filtración el precipitado y se lavó con MEK (280 ml). Se secó el producto a vacío, proporcionando 423,8 g de sal de ácido (S)-N-[(4-metoxifenil)sulfonil]glutámico del (S)-compuesto A". Se reservó el filtrado.

El análisis mediante HPLC de la sal de ácido (S)-N-[(4-metoxifenil)sulfonil]glutámico del (S)-compuesto A" aislada dio una pureza diastereomérica de al menos 99,1 sobre 0,9 o mejor.



Sal de ácido (S)-N-[(4-metoxifenil)sulfonil]glutámico del (S)-compuesto A"

5

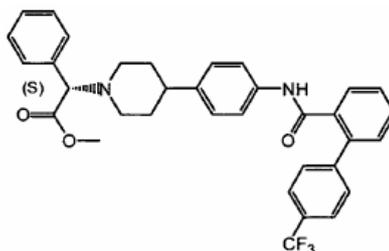
Ejemplo 3

Se disuelve sal de ácido (S)-N-[(4-metoxifenil)sulfonil]glutámico del (S)-compuesto A" (1 mol) en monometil éter de propilenglicol (6000 ml) y se calienta la mezcla hasta una temperatura de entre 55°C y 60°C. Entonces se añade lentamente una disolución acuosa de Na₂CO₃ (1,05 moles) en agua (600 ml) a lo largo de un periodo de 20 minutos. Se agita la mezcla durante 15 minutos adicionales y se añade agua (1800 ml) a una temperatura de entre 50°C y 55°C a lo largo de un periodo de 30 minutos. Tras agitar durante 1 hora a 50°C, se enfría la mezcla hasta 20°C y se agita durante 12 horas. Se separó mediante filtración el precipitado y se lavó con agua (860 ml). Se secó el producto a vacío, proporcionando 540 g de "(S)-compuesto A".

10

15

El análisis mediante HPLC del "(S)-compuesto A" aislado dio una razón enantiomérica de al menos 99,1 sobre 0,9 o mejor.



(2S)-fenil[4-[4-[[[4'-(trifluorometil)-2-bifenilil]carbonil]amino]fenil]-1-piperidinil]acetato de metilo

Ejemplo 4

Se calentó el filtrado del ejemplo 2, que se reservó, hasta reflujo en un reactor y se eliminó el disolvente parcialmente mediante evaporación hasta que se alcanzó una concentración de sal de ácido (S)-N-[(4-metoxifenil)sulfonil]glutámico del (R)-compuesto A" del 22 - 27 % p/p en MEK. Entonces se cerró el reactor y se calentó hasta una temperatura de 100°C (en el interior, la presión era de 3,5 a 4 bares (= de 350 kPa a 400 kPa) y se agitó durante 4 horas antes de enfriarse hasta 58°C. El análisis de la mezcla de reacción demostró la presencia de cantidades equimolares de sal de ácido (S)-N-[(4-metoxifenil)sulfonil]glutámico del (R)-compuesto A" y sal de ácido (S)-N-[(4-metoxifenil)sulfonil]glutámico del (S)-compuesto A". Posteriormente, la sal de ácido (S)-N-[(4-metoxifenil)sulfonil]glutámico del (±)-compuesto A" obtenida ahora se sometió entonces al procedimiento del ejemplo 2 y el ejemplo 3 con el fin de obtener el "(S)-compuesto A".

25

30

Ejemplo 5

Se han evaluado diferentes disolventes orgánicos para determinar el rendimiento y la pureza estereomérica de la sal diastereomérica de ácido (S)-N-[(4-metoxifenil)sulfonil]glutámico del (S)-compuesto A"

35

Se calentó una mezcla de "(±)-compuesto A" (1 mol) y ácido (S)-N-[(4-metoxifenil)sulfonil]glutámico (1 mol) en un disolvente orgánico hasta que se obtuvo una disolución homogénea. Se dejó enfriar la mezcla hasta 23°C a lo largo de 16 horas. Se filtró el precipitado y se lavó con el disolvente orgánico. El rendimiento y la razón diastereomérica del ácido (S)-N-[(4-metoxifenil)sulfonil]glutámico del (S)-compuesto A" aislado para diferentes disolventes se enumera en la tabla 1 a continuación usando el siguiente método analítico.

40

Método analítico:

ES 2 412 081 T3

Columna: DAICEL Chiralpak AD-RH, 150x4,6 mm de d.i., tamaño de partícula de 5 µm + precolumna 10x4,0 mm de d.i.

Fase móvil: disolvente A: NH₄HCO₃ 20 mM + dietilamina al 0,1% (v/v) en agua disolvente B: etanol

5

Modo de elución: isocrático

tiempo (minutos) 0 15	0	15
%A %B	20 80	20 80

Tiempo total de análisis: 15 minutos

10

Flujo: 1,0 ml/min.

Temperatura: 35°C

15

Volumen de inyección: 10 µl

Detector: longitud de onda: 245 nm

20

Tabla 1: rendimiento y pureza óptica del ácido (S)-N-[(4-metoxifenil)sulfonil]glutámico del (S)-compuesto A" precipitado

Disolvente (concentración de "(±)-compuesto A")	rendimiento (%)	rendimiento óptico (%)	razón diastereomérica
MIK (4 l por mol)	51,2	86,1	84,1: 15,9
MIK (5 l por mol)	39,1	73,2	93,6: 6,2
MEK (5 l por mol)	42	82,9	98,7: 1,3
MEK (3 l por mol)	38	74,1	97,5: 2,5
1-propanol (3 l por mol)	49,4	86,5	87,6: 12,4
1-propanol (6 l por mol)	91,0	91,0	92,1: 7,9
acetato de etilo (5 l por mol)	49,8	91,0	91,4: 8,6

rendimiento (%): razón del precipitado aislado con respecto a la cantidad de materiales de partida (en este caso 1 mol de "(±)-compuesto A") en el procedimiento de cristalización

25

rendimiento óptico (%): razón del ácido (S)-N-[(4-metoxifenil)sulfonil]glutámico del (S)-compuesto A" aislado con respecto a su cantidad inicial en el procedimiento

30

razón diastereomérica: la razón del porcentaje de la sal diastereomérica de ácido (S)-N-[(4-metoxifenil)sulfonil]glutámico del (S)-compuesto A" con respecto al porcentaje de la sal diastereomérica de ácido (S)-N-[(4-metoxifenil)sulfonil]glutámico del (R)-compuesto A"

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para aislar (2S)-fenil[4-[4-[[[4'-(trifluorometil)-2-bifenilil]carbonil]amino]fenil]-1-piperidinil]acetato de metilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a partir de (±)-fenil[4-[4-[[[4'-(trifluorometil)-2-bifenilil]carbonil]amino]fenil]-1-piperidinil]acetato de metilo o una sal de adición de ácido del mismo mediante las etapas consecutivas de
- 5
- a) mezclar (±)-fenil[4-[4-[[[4'-(trifluorometil)-2-bifenilil]carbonil]amino]fenil]-1-piperidinil]acetato de metilo o una sal de adición de ácido del mismo con una cantidad adecuada de ácido (S)-N-[(4-metoxifenil)sulfonyl]glutámico o una sal de metal alcalino o alcalinotérreo del mismo en un disolvente adecuado a una temperatura elevada;
- 10
- b) enfriar la mezcla de la etapa a) y recoger la sal de ácido (S)-N-[(4-metoxifenil)sulfonyl]glutámico de (2S)-fenil[4-[4-[[[4'-(trifluorometil)-2-bifenilil]carbonil]amino]fenil]-1-piperidinil]acetato de metilo y reservar el filtrado que comprende la sal de ácido (S)-N-[(4-metoxifenil)sulfonyl]glutámico de (2R)-fenil[4-[4-[[[4'-(trifluorometil)-2-bifenilil]carbonil]amino]fenil]-1-piperidinil]acetato de metilo; y
- 15
- c) liberar el (2S)-fenil[4-[4-[[[4'-(trifluorometil)-2-bifenilil]carbonil]amino]fenil]-1-piperidinil]acetato de metilo de dicha sal precipitada;
- 20
- y opcionalmente convertir el (2S)-fenil[4-[4-[[[4'-(trifluorometil)-2-bifenilil]carbonil]amino]fenil]-1-piperidinil]acetato de metilo en una sal farmacéuticamente aceptable.
2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el disolvente adecuado en la etapa a) se selecciona de 2-butanona, 4-metil-2-pentanona, acetato de etilo y 1-propanol, o mezclas de los mismos.
- 25
3. Procedimiento según la reivindicación 2, en el que el disolvente adecuado en la etapa a) es 2-butanona.
4. Procedimiento según la reivindicación 3, en el que la etapa a) se lleva a cabo a una temperatura que oscila entre 60 y 65°C.
- 30
5. Procedimiento según la reivindicación 4, en el que la mezcla en la etapa b) se enfría según un perfil de enfriamiento no lineal.
6. Procedimiento según la reivindicación 5, en el que el perfil de enfriamiento comprende enfriar hasta 55°C a lo largo de 15 minutos, hasta 17,5°C a lo largo de 4 horas y hasta 17°C a lo largo de un periodo de 1 hora a 16 horas.
- 35
7. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la razón molar de la cantidad de ácido (S)-N-[(4-metoxifenil)sulfonyl]glutámico con respecto a la cantidad de (±)-fenil[4-[4-[[[4'-(trifluorometil)-2-bifenilil]carbonil]amino]fenil]-1-piperidinil]acetato de metilo oscila entre 0,5 y 1,1.
- 40
8. Procedimiento según la reivindicación 7, en el que razón molar es 1,05.
9. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la sal de ácido (S)-N-[(4-metoxifenil)sulfonyl]glutámico de (2S)-fenil[4-[4-[[[4'-(trifluorometil)-2-bifenilil]carbonil]amino]fenil]-1-piperidinil]acetato de metilo se convierte en su forma de base libre en la etapa c) disolviendo dicha sal en un disolvente orgánico a una temperatura elevada, seguido por la adición de una disolución acuosa que contiene una base orgánica o inorgánica, el enfriamiento de la mezcla de reacción resultante y la recogida del (2S)-fenil[4-[4-[[[4'-(trifluorometil)-2-bifenilil]carbonil]amino]fenil]-1-piperidinil]acetato de metilo precipitado.
- 45
10. Procedimiento según la reivindicación 9, en el que el disolvente orgánico es monometil éter de propilenglicol.
- 50
11. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la sal de ácido (S)-N-[(4-metoxifenil)sulfonyl]glutámico de (2R)-fenil[4-[4-[[[4'-(trifluorometil)-2-bifenilil]carbonil]amino]fenil]-1-piperidinil]acetato de metilo presente en el filtrado que se reservó en la etapa b) se epimeriza para dar sal de ácido (S)-N-[(4-metoxifenil)sulfonyl]glutámico de (±)-fenil[4-[4-[[[4'-(trifluorometil)-2-bifenilil]carbonil]amino]fenil]-1-piperidinil]acetato de metilo calentando el filtrado a una temperatura elevada durante un tiempo prolongado, opcionalmente a una presión aumentada.
- 55
12. Procedimiento según la reivindicación 11, en el que la epimerización se realiza a una temperatura de 100°C a una presión de entre 350 kPa y 400 kPa.