

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 476 372**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.02.2012 E 12154900 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.05.2014 EP 2487172**

54 Título: **Un procedimiento para la preparación de (R,S)-nicotina**

30 Prioridad:

**14.02.2011 IN CH04072011**

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

**14.07.2014**

73 Titular/es:

**DIVI'S LABORATORIES LIMITED (100.0%)  
7-1-77/E/1/303, Divi Towers, Dharam Karam Road,  
Ameerpet  
500 016, Hyderabad AP, IN**

72 Inventor/es:

**DIVI, MURALI KRISHNA PRASAD;  
PADAKANDLA, GUNDU RAO;  
RAO, MYSORE ASWATHA NARAYANA y  
KATTA, HARI BABU**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

**ES 2 476 372 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**

Un procedimiento para la preparación de (R,S)-nicotina

**5 Campo de la invención**

La presente invención describe un procedimiento sintético para la preparación de (R,S)-nicotina.

**10 Antecedentes de la invención**

10 La nicotina, (S)-3-(1-metil-2-pirrolidinil)piridina, es un alcaloide que se encuentra principalmente en el tabaco. Fumar tabaco da como resultado dependencia de la nicotina y produce hábito. El consumo de tabaco ha sido también asociado a enfermedad de los pulmones, incluyendo el crecimiento maligno. Existe un reconocimiento a nivel mundial de los efectos nocivos del consumo de tabaco. Desafortunadamente, a los fumadores habituales les resulta muy difícil lograr abstenerse de fumar. Se produce una mayor dependencia de la nicotina al realizar cualquier esfuerzo por controlar el hábito de fumar. Para superar este tremendo problema, se han desarrollado productos que contienen pequeñas cantidades de nicotina y se están promocionando como sustitutos de los productos tradicionales para fumadores, como puros y cigarrillos. El tratamiento de la dependencia de la nicotina requiere el uso terapéutico de nicotina. Se administra nicotina a los pacientes mediante parches dérmicos, chicles, cremas, pastillas para chupar, sprays nasales o cigarrillos eléctricos para desengancharlos del hábito de fumar. También se usa terapéuticamente la nicotina en el tratamiento de ciertas afecciones médicas, tales como el trastorno del déficit de atención, el síndrome de Tourette, la esquizofrenia, la enfermedad de Alzheimer, el Parkinsonismo, etc.

25 La fuente principal de nicotina es el tabaco. La nicotina aislada del tabaco contiene muchos alcaloides menores relacionados como impurezas además de impurezas formadas por degradación. La monografía de la Farmacopea Europea sobre la nicotina prescribe límites para las impurezas de anatabina, anabasina, cotinina, miosmina,  $\beta$ -nicotirina, N-óxido de nicotina y nornicotina, con un máximo del 0,3% para cada una de éstas, pero estando limitado el total a no más del 0,8%. La Farmacopea Británica también menciona la anatabina, la cotinina, la miosmina, la  $\beta$ -nicotirina y el N-óxido de nicotina como impurezas. Aunque la USP no menciona impurezas específicas, se prescribe un límite del 1% para todas las impurezas y de no más del 0,5% para cualquier impureza. Las impurezas presentes en la nicotina natural varían dependiendo de la fuente geográfica del tabaco y de la estación en la que se recolecta. Es difícil eliminar estas impurezas, ya que están estrechamente relacionadas. Por lo tanto, las farmacopeas reconocen las variaciones en la calidad y cantidad de las impurezas en la nicotina natural.

35 Se pensó que la nicotina obtenida de una fuente sintética estará libre de las impurezas presentes en la nicotina natural. Además, la nicotina sintética producida mediante un procedimiento validado con un perfil de impurezas bien caracterizado debería ser un API superior en comparación con la nicotina natural con su perfil variable de impurezas.

40 Se refieren en la literatura varias síntesis de (S)-nicotina. Se ha creado un centro quiral usando intermediarios quirales caros, tales como prolinol (J. Org. Chem. 1982, 41, 1069-1073) y pivaloil- $\beta$ -D-galactosilamina (Tetrahedron Letters, 1999, 40, 7847-7650), o usando un catalizador quiral (Synlett 2009, 9, 1413-1416). Sin embargo, estos métodos son caros y no resultan adecuados para la producción industrial.

**45 Resumen de la invención**

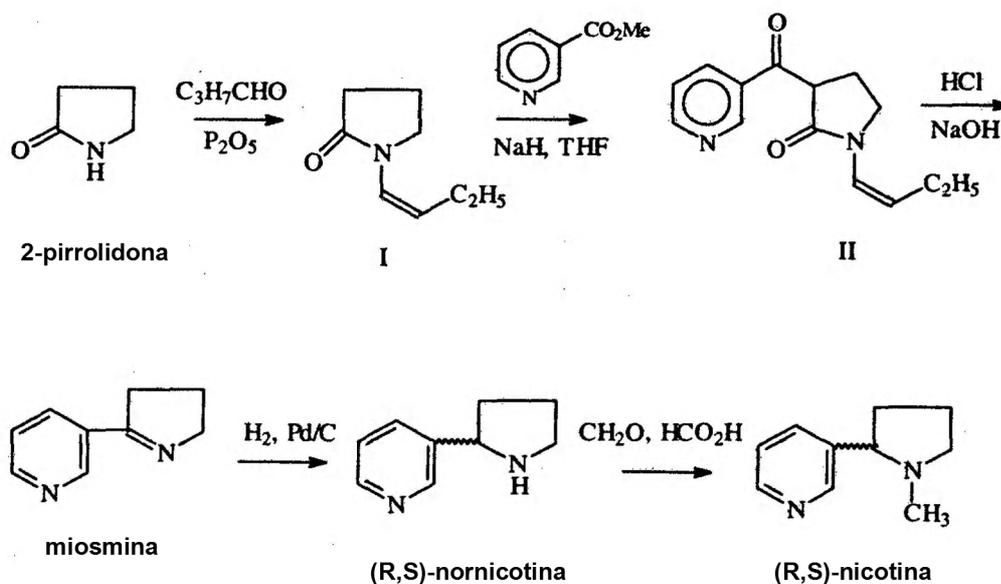
Dado que la síntesis enantioselectiva es demasiado cara a escala industrial, se exploró la síntesis de (R,S)-nicotina, seguida de resolución y racemización de la no deseada (R)-nicotina.

50 Se refiere en la literatura la resolución de (R,S)-nicotina. Aceto y col. han resuelto la nicotina racémica usando ácido d-tartárico (J. Med. Chem. 1979, 22, 174-177). DeTraglia y Tometsko han resuelto la (R,S)-nicotina usando cultivos de *Pseudomonas putida* (Applied and Environmental Microbiology, 1980, 39, 1067-1069). También se refiere en la literatura la racemización de la (S)-nicotina (Synthetic Communications, 1982, 12, 871-879).

55 Los presentes inventores han desarrollado un nuevo y eficaz procedimiento para la síntesis de (R,S)-nicotina. Junto con los métodos conocidos para su resolución y para la racemización del isómero no deseado, este procedimiento proporciona un método atractivo y económico para la producción de (S)-nicotina sintética. Será una alternativa a la nicotina natural, que presenta varios inconvenientes, como se ha mencionado con anterioridad.

**60 Descripción detallada de la invención**

En el siguiente Esquema 3, se resume el procedimiento para la preparación de (R, S)-nicotina:



La forma más conveniente de preparar (R,S)-nicotina es a través de la miosmina (Esquema 3). La miosmina es hidrogenada a (R,S)-nornicotina, que por N-metilación da (R,S)-nicotina.

5

Se ha preparado la miosmina condensando N-vinilpirrolidona con nicotinato de etilo (Acta. Chem. Scand. B. 1976, 30, 93). Sin embargo, la preparación de N-vinilpirrolidona conlleva el uso de gas acetileno a temperatura y presión elevadas. La N-vinilpirrolidona es lacrimógena e irritante para la piel, los pulmones y los ojos. Se sabe que provoca opacidad de la córnea. Los esfuerzos de los presentes inventores por encontrar una alternativa más segura dieron como resultado la selección de la N-(1-butenil)-2-pirrolidona (I, esquema 3), que no ha sido utilizada hasta ahora para preparar miosmina. La N-(1-butenil)-2-pirrolidona (I) es un líquido incoloro estable y no es lacrimógena. Su preparación, como se indica en la literatura, conlleva la reacción de butanal con 2-pirrolidona en un solvente usando ácido p-toluensulfónico como agente condensante (Chemistry Letters, 1992, 247-250). Se considera que el ácido sulfónico y sus ésteres son agentes alquilantes potenciales que ejercen efectos genotóxicos. Debido a esto, se evita el uso del ácido p-toluensulfónico en procedimientos industriales. La literatura anterior describe otros varios catalizadores, tales como el ácido sulfúrico y la alúmina neutra o ácida, para condensar el aldehído con 2-pirrolidona (Chemistry Letters, 1992, 247-250). Los presentes inventores vieron que ninguno de estos catalizadores daba resultados satisfactorios. Kwon y col. habían condensado piroglutamato de (S)-etilo con butanal usando pentóxido de fósforo como catalizador (J. Org. Chem. 1992, 57, 6169-6173) para obtener piroglutamato de (S)-etil-N-(1-butenilo). Cuando los presentes inventores probaron el pentóxido de fósforo, se vio que era un excelente agente condensante y que daba (I) con buenos rendimientos. El pentóxido de fósforo es soluble en agua y puede ser eliminado por lavado alcalino durante la preparación, para obtener la sal fosfato, que no es perjudicial para la salud en dilución. Las sales fosfato son rutinariamente utilizadas como fertilizantes y en la industria alimentaria. En la siguiente etapa, se condensó (I) con nicotinato de metilo usando hidruro de sodio en un solvente, tal como THF o DMF, para obtener 1-(but-1-enil)-3-nicotinilpirrolidin-2-ona (II) con buenos rendimientos. Se piensa que (II) es una nueva molécula y no ha sido mencionada en la literatura hasta ahora. La reacción de (II) con un ácido mineral fuerte, tal como ácido clorhídrico, bajo calentamiento dio lugar a la desprotección del nitrógeno de la amida, seguida de descarboxilación, para dar un intermediario amina primaria que, al ser tratado con una base, dio lugar a ciclación para dar miosmina. Éste es el primer informe de la preparación de miosmina partiendo de (II). La hidrogenación catalítica de la miosmina dio como resultado (R,S)-nornicotina. Haines y col. usaron óxido de paladio en etanol para reducir la miosmina a (R,S)-nornicotina y aislaron la (R,S)-nornicotina sólo como sal picrato (J. Amer. Chem. Soc., 1945, 1258-1260). Jacob usó borohidruro de sodio en metanol-ácido acético para reducir un compuesto relacionado, la 5-bromomiosmina, para obtener 5-bromonornicotina racémica (J. Org. Chem., 1982, 47, 4165-4167). Hatton y col. usaron paladio sobre carbón activado en metanol para reducir miosmina marcada con isótopo estable, [6-<sup>2</sup>H]-miosmina, a [6-<sup>2</sup>H]-nornicotina (J. Label Compd. Radiopharm. 2009, 52, 117-122). Después de cribar una serie de catalizadores, los presentes inventores seleccionaron el paladio sobre carbón con metanol como medio. Después de la elaboración general, se aisló la (R,S)-nornicotina pura por destilación a alto vacío con elevados rendimientos y gran pureza. La conversión de (R,S)-nornicotina en (R,S)-nicotina fue llevada a cabo por N-metilación usando formaldehído y ácido fórmico como se describe en la literatura (J. Amer. Chem. Soc., 1993, 115, 381-387).

40

Se ilustran las realizaciones de la presente invención en los siguientes ejemplos, que en modo alguno pretenden limitar el alcance de la invención.

**Ejemplos****Ejemplo 1****5 A. Preparación de 1-(but-1-enil)pirrolidin-2-ona (I)**

Se sometieron a reflujo conjuntamente una solución de 2-pirrolidona (50 g, 0,588 mol), butanal (42,4 g, 0,588 mol) y  $P_2O_5$  (2 g, 0,014 mol) en 300 ml de tolueno durante 10 horas usando un aparato de Dean-Stark para recoger el agua liberada. Se enfrió la solución resultante y se lavó con una solución al 5% de bicarbonato de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de eliminar el solvente a presión reducida, se obtuvo 1-(but-1-enil)pirrolidin-2-ona (I) por destilación como un líquido (68,2 g, 83,2%).  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,02 (3H, t), 2,03-2,15 (4H, m), 2,45 (2H, t), 3,5 (2H, t), 5,01 (1H, m) y 6,85 (1H, d).  $^{13}C$  RMN ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  172,52, 122,91, 113,8, 45,09, 31,07, 23,03, 17,27 y 14,27. IR: 2962, 2930, 1698, 1663, 1253  $cm^{-1}$ .

**15 B. Preparación de 1-(but-1-enil)-3-nicotinoilpirrolidin-2-ona (II)**

Se lavó hidruro de sodio (8,63 g, 0,36 mol de una dispersión al 60% en un aceite mineral) con tolueno para eliminar el aceite mineral. Se añadieron a éste 20 ml de dimetilformamida (DMF), 1-(but-1-enil)pirrolidin-2-ona (25 g, 0,1798 mol) y una solución de nicotinato de metilo (20,94 g, 0,152 mol) en 15 ml de DMF. Se calentó la mezcla de reacción a 90°C durante 2 h. Se eliminó parcialmente la DMF a presión reducida, se añadieron 50 ml de agua, se enfrió hasta 0-10°C y se ajustó el pH a 7 usando HCl. Se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo y se secó sobre  $Na_2SO_4$ . Después de eliminar el solvente a presión reducida, se obtuvo un sólido amarillo, que, por recristalización con éter diisopropílico, dio 1-(but-1-enil)-3-nicotinoilpirrolidin-2-ona (II, 35,1 g, rendimiento del 94%), 95% HPLC, M.R: 65-66°C.  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  9,3 (1H, d), 8,8 (1H, d), 8,41(1H, dt), 7,4 (1H, m), 6,76 (1H, d), 5,0 (1H, m), 4,5 (1H, m), 3,57-3,67 (2H, m), 2,7 (1H, m), 2,3 (1H, m), 2,0 (2H, m) y 1,0 (3H, t).  $^{13}C$  RMN ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  194,4, 167,1, 153,7, 150,4, 137,0, 134,4, 131,2, 123,3, 114,9, 51,7, 44,2, 23,2, 22,3 y 14,26. IR: 2966, 2937, 2855, 2847, 1631, 1613, 1489  $cm^{-1}$ .

**30 C. Preparación de miosmina**

Se sometió a reflujo una mezcla de 1-(but-1-enil)-3-nicotinoilpirrolidin-2-ona (II), (40 g, 0,1639 mol), 50 ml de agua y 85 ml de HCl durante 12 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente, se lavó con 50 ml x 2 de acetato de etilo, se enfrió hasta 0°C y se ajustó el pH a >13 usando NaOH. Se extrajo la mezcla de reacción con 100 ml x 3 de diclorometano y se secó el extracto sobre  $Na_2SO_4$ . Después de eliminar el solvente a presión reducida, se purificó el sólido bruto obtenido por destilación a alto vacío, para obtener miosmina sólida incolora (16,75 g, 70 %).  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  2,05 (2H, m), 2,94 (2H, t), 4,06 (2H, t), 7,34 (1H, dd), 8,18 (1H, dt), 8,64 (1H, dd) y 8,99 (1H, d).  $^{13}C$  RMN( $CDCl_3$ ):  $\delta$  170,56, 151,1, 149,1, 134,6, 130,0, 123,3, 61,5, 34,7 y 22,5. IR: 2961, 1620 y 1590  $cm^{-1}$ .

**40 D. Preparación de nornicotina**

Se disolvió miosmina (32 g, 0,219 mol) en 150 ml de metanol y se hidrogenó a presión atmosférica con 1,3 g de paladio al 10% sobre carbono como catalizador. Después de 5 horas, se filtró la mezcla y se concentró el filtrado, para obtener un sólido marrón (32 g, 94,9% de pureza por GC). Se purificó además por destilación a vacío a 0,1 mm de Hg, para obtener nornicotina pura (27,46 g, 84,7% de rendimiento, 97,5% de pureza por GC).  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,66-2,72 (2H, m), 3,0 (2H, m), 4,13 (1H, t), 7,24 (1H, m), 7,69 (1H, dt), 8,46 (1H, dd) y 8,59 (1H, d).  $^{13}C$  RMN ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  148,4, 148,1, 140,16, 134,1, 123,3, 60,0, 46,8, 34,2 y 25,4. IR: 3291, 2960, 1641, 1578  $cm^{-1}$ .

**E. Preparación de (R,S)-nicotina**

A una solución de nornicotina (50 g 0,338 mol) en 100 ml de agua, se le añadió una mezcla de formaldehído al 37% (49,7 g, 1,656 mol) y ácido fórmico al 85% (37,26 g 0,81 moles) y se agitó a 85°C durante 20 h. Se enfrió la reacción y se ajustó el pH a >13 usando NaOH, se extrajo con diclorometano (100 ml x 3), se secó sobre  $Na_2SO_4$  y se eliminó el solvente por completo, para obtener un aceite bruto (52,5 g, 94,33% de pureza por GC). Se purificó además por destilación a alto vacío a 0,1 mm de Hg, para obtener (R,S)-nicotina incolora (44,54 g, 81,3% de rendimiento, 99,1% de pureza por GC).  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,72-2,0 (3H, m), 2,1 (3H, s), 2,25 (1H, m), 2,3 (1H, m), 3,08 (1H, m), 3,23 (1H, t), 7,25 (1H, m), 7,69 (1H, dt) y 8,5 (2H, m).  $^{13}C$  RMN ( $CDCl_3$ ): 149,71, 148,76, 139, 134,97, 123,7, 68,9, 57,1, 40,5, 35,5 y 22,83. IR: 3233, 1642 y 1402  $cm^{-1}$ .

**60 Ejemplo 2: Preparación de miosmina a partir de I**

Se lavó hidruro de sodio (17,26 g, 0,72 mol de una dispersión al 60% en un aceite mineral) con tolueno (25 ml x 2) para eliminar el aceite mineral y se añadió a 25 ml de DMF. Se añadió a éste una solución que contenía 1-(but-1-enil)pirrolidin-2-ona (I, 50 g, 0,3597 mol) y nicotinato de metilo (41,8 g, 0,3057 mol) en 50 ml de DMF. Se calentó la mezcla de reacción hasta 90°C durante 2 h. Se eliminó parcialmente la DMF a presión reducida y se añadieron 100 ml de agua y HCl (165 ml). Se calentó la mezcla de reacción hasta 110°C durante 12 h, se enfrió y se lavó con

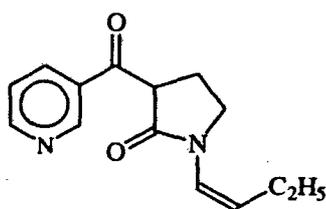
## ES 2 476 372 T3

acetato de etilo (50 ml x 2). Se enfrió la capa acuosa hasta 0°C, se ajustó el pH a aproximadamente 14 usando NaOH, se extrajo con diclorometano (100 ml x 4), se secó el extracto sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se eliminó el solvente por completo y se purificó el sólido bruto por destilación a alto vacío, para obtener miosmina (34,38 g, 77,2% de rendimiento, 98,5% de pureza por GC).

5

## REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de (R,S)-nicotina que comprende:
- 5 (a) la reacción de 2-pirrolidona con butanal usando pentóxido de fósforo como agente condensante, para obtener N-(1-butenil)-2-pirrolidona;  
 (b) la reacción de N-(1-butenil)-2-pirrolidona con un éster de ácido nicotínico en un solvente adecuado usando una base, para obtener 1-(1-butenil)-3-nicotinoilpirrolidin-2-ona;  
 10 (c) la reacción de 1-(1-butenil)-3-nicotinoilpirrolidin-2-ona con un ácido para efectuar la descarboxilación, seguido de una base para la ciclación, para obtener miosmina;  
 (d) la hidrogenación de la miosmina en presencia de un catalizador para obtener (R,S)-nornicotina y la conversión de la (R,S)-nornicotina para obtener (R,S)-nicotina por N-metilación.
2. Un procedimiento como en la reivindicación 1, donde, en la etapa (b), el éster de ácido nicotínico utilizado es un éster de alquilo de alcoholes C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>.
3. Un procedimiento como en la reivindicación 1 o 2, donde, en la etapa (b), el solvente utilizado es dimetilformamida (DMF) o tetrahidrofurano (THF).
- 20 4. Un procedimiento como en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde, en la etapa (b), la base utilizada es hidruro de sodio.
5. Un procedimiento como en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde, en la etapa (c), el ácido utilizado es ácido clorhídrico.
- 25 6. Un procedimiento como en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde, en la etapa (c), después de tratar con ácido, se calienta la masa de reacción hasta aproximadamente 100°C para efectuar la descarboxilación.
7. Un procedimiento como en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde, en la etapa (c), la base utilizada es hidróxido de sodio.
- 30 8. Un procedimiento como en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde, en la etapa (d), el catalizador utilizado para la hidrogenación es paladio sobre carbono.
- 35 9. Un compuesto, 1-(1-butenil)-3-nicotinoilpirrolidin-2-ona, de fórmula:



- 40 10. Un procedimiento para la preparación del compuesto como en la reivindicación 9 que comprende:  
 la condensación del éster de ácido nicotínico con N-(1-butenil)-2-pirrolidona en un solvente adecuado usando una base.
- 45 11. Un procedimiento como en la reivindicación 10, donde el solvente utilizado es dimetilformamida o tetrahidrofurano.
12. Un procedimiento como en la reivindicación 10 u 11, donde la base utilizada es hidruro de sodio.
- 50 13. Un procedimiento para la preparación de miosmina que comprende la reacción de 1-(1-butenil)-3-nicotinoilpirrolidin-2-ona con un ácido, preferiblemente ácido clorhídrico, seguido de una base, preferiblemente hidróxido de sodio.