

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 542 980**

51 Int. Cl.:

**C07C 211/27** (2006.01)

**C07C 215/28** (2006.01)

**C07C 227/32** (2006.01)

**C07C 229/08** (2006.01)

**C07C 231/20** (2006.01)

**C07C 233/05** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.06.2007 E 07766518 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.05.2015 EP 2035368**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de ácido (R)-(-)-3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico y de pregabalina e intermediarios de síntesis**

30 Prioridad:

**04.07.2006 IT MI20061297**

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

**13.08.2015**

73 Titular/es:

**LABORATORIO CHIMICO INTERNAZIONALE  
S.P.A. (100.0%)  
Largo Donegani Guido 2  
20121 Milano, IT**

72 Inventor/es:

**SALVI, ANNIBALE;  
NARDI, ANTONIO y  
DE ANGELIS, BRUNO**

74 Agente/Representante:

**TORNER LASALLE, Elisabet**

Observaciones :

**Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 542 980 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de ácido (R)-(-)-3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico y de pregabalina e intermediarios de síntesis.

## Sumario de la invención

5 La presente invención versa sobre la preparación de ácido (R)-(-)-3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico, en particular la resolución del racemato del ácido mediante la salificación con aminas ópticamente activas y el aislamiento del enantiómero (R) del ácido. Esta invención también versa sobre las sales intermedias formadas con dichas aminas y la conversión de dicho ácido (R)-(-)-3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico en moléculas biológicamente activas tales como la pregabalina.

## 10 Antecedentes técnicos

Es conocida desde hace tiempo la separación de enantiómeros mediante salificación con contraiones apropiados ópticamente activos. Sin embargo, la selección del contraión más adecuado y las condiciones de reacción, particularmente el disolvente y la temperatura, que permitan la consecución de una buena separación mediante la precipitación de una de las dos sales diastereoisoméricas, son difíciles de predecir.

15 El ácido (R)-(-)-3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico es un intermediario útil en la preparación de moléculas biológicamente activas, tales como, por ejemplo, la pregabalina (ácido (S)-(+)-3-(aminometil)-5-metilhexanoico).

El documento WO01/40159 da a conocer la resolución de ácidos fenil-propanoicos mediante reacción con aminas quirales, entre otras la (S)-(-)-1-(1-naftil)-etilamina.

20 El documento XP-002459064 (JP20030032863-resumen) da a conocer la resolución del ácido clorociclopropan-carboxílico usando una amina ópticamente activa, entre otras el (R)-fenilglicinol.

El documento EP0828704 describe la preparación de ácido (R)-(-)-3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico mediante la salificación del racemato del ácido con (R)-(+)- $\alpha$ -feniletilamina en cloroformo, la precipitación tras enfriamiento y subsiguiente hidrólisis ácida de la sal formada entre el enantiómero R del ácido y la amina ópticamente activa. El texto de la patente indica genéricamente que la reacción/precipitación de salificación puede producirse en un "disolvente orgánico", pero los ejemplos normalmente documentan el uso de cloroformo, con la adición de algo de etanol. Como es bien sabido, el cloroformo es un disolvente que no puede ser usado de forma industrial, dado que es cancerígeno, incluso simplemente por inhalación.

30 Las tentativas de reproducir la separación descrita en un disolvente distinto del cloroformo han dado resultados negativos. En particular, se ha intentado la cristalización/precipitación en disolventes más adecuados para un uso industrial, tales como acetato etílico, ciclohexano, metanol, isopropanol, tolueno, acetona, tetrahidrofurano y mezclas de los mismos, sin obtener una separación enantiomérica efectiva.

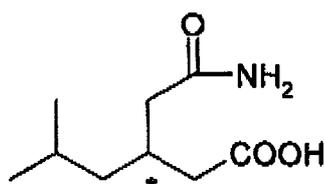
Por ende, sigue existiendo la necesidad de descubrir vías sintéticas alternativas para la preparación de ácido (R)-(-)-3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico.

## Descripción de la invención

35 Ahora se ha descubierto que se puede obtener ácido (R)-(-)-3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico mediante la salificación del racemato de ácido 3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico con una amina ópticamente activa adecuada para la separación enantiomérica seleccionada entre 1-(1-naftil)etilamina y fenilglicinol en forma ópticamente activa. De hecho, se ha hallado que tales aminas son particularmente efectivas en la separación de las sales diastereoisoméricas anteriormente mencionadas. Ha habido muchas tentativas de usar aminas diferentes, pero en la mayoría de los casos los resultados han sido un tanto decepcionantes.

40 Así, según uno de los aspectos de la misma, la materia objeto de la presente invención es un procedimiento de preparación de ácido (R)-(-)-3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico que comprende hacer reaccionar racemato de ácido 3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico con una amina seleccionada entre 1-(1-naftil)etilamina y fenilglicinol, en forma ópticamente activa, en un disolvente seleccionado entre acetato etílico alcoholes, dioxano y mezclas de los mismos, separar las dos sales diastereoisoméricas y recuperar el ácido (R)-(-)-3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico de la correspondiente sal.

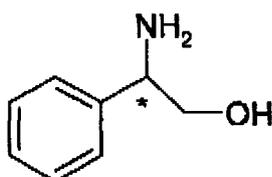
El ácido 3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico tiene la fórmula (I) siguiente:



(I)

indicando el asterisco el átomo quiral de carbono.

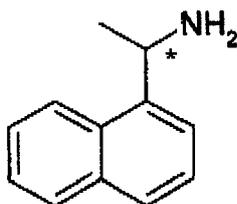
El fenilglicinol tiene la fórmula (II) siguiente:



(II)

indicando el asterisco el átomo quiral de carbono.

La 1-(1-naftil)etilamina tiene la fórmula (III) siguiente:



(III)

5 indicando el asterisco el átomo quiral de carbono.

Pueden usarse las aminas anteriormente indicadas, en las formas ópticamente activas tanto (S) como (R), para la separación del enantiómero deseado del ácido.

10 A no ser que se indique expresamente algo distinto, en la presente descripción el término "amina", usado en relación con el procedimiento de la invención, se refiere a una de las aminas anteriormente indicadas en forma ópticamente activa ((S) o (R)).

Además, se ha hallado con sorpresa que, independientemente del enantiómero de 1-(1-naftil)etilamina usado, la sal menos soluble, es decir, la que precipita, siempre es la del enantiómero (S)-(+ del ácido, es decir, el enantiómero no deseado según la presente invención.

15 Así, según una primera realización, la materia objeto de la presente invención es un procedimiento de fabricación de ácido (R)-(-)-3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico que comprende hacer reaccionar racemato de ácido 3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico con una amina seleccionada entre (S)-(+)-fenilglicinol y 1-(1-naftil)etilamina, estando esta en cualquier forma ópticamente activa, en un disolvente definido más arriba, precipitar y eliminar el precipitado, consistente en la sal del enantiómero (S)-(+ del ácido, y recuperar el ácido (R)-(-)-3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico del agua madre. Según una segunda realización, la materia objeto de la presente invención es un  
20 procedimiento de preparación de ácido (R)-(-)-3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico que comprende hacer reaccionar racemato de ácido 3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico con (R)-(-)-fenilglicinol en un disolvente definido más arriba; recuperar el precipitado, consistente en la sal con el enantiómero (R)-(-) del ácido; y aislar el ácido (R)-(-)-3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico.

25 Así, alternativamente, puede usarse una amina seleccionada entre (R)-(+)-1-(1-naftil)etilamina, (S)-(-)-1-(1-naftil)etilamina, (S)-(+)-fenilglicinol y (R)-(-)-fenilglicinol para el procedimiento de la presente invención.

Las aminas (R)-(+)-1-(1-naftil)etilamina y (S)-(+)-fenilglicinol son las aminas preferentes según la invención.

Puede usarse cualquier disolvente que permita la separación de los dos enantiómeros del ácido, mediante cristalización fraccionaria de las sales diastereoisoméricas.

Según la invención, el disolvente es un disolvente industrialmente aceptable.

5 Según la presente invención, con la expresión "disolvente industrialmente aceptable" se quiere decir cualquier disolvente que no sea desaconsejable para uso industrial; por ejemplo, un disolvente seleccionado entre acetato etílico, alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol, dioxano y similares, y mezclas de los mismos.

La amina seleccionada se usa preferentemente para salificar al menos el 60% del racemato del ácido usado, es decir, en una proporción molar de amina/ácido igual a al menos 0,6/1.

10 La cantidad de disolvente, o de la mezcla de disolventes, usada en la salificación inicial comprende, preferentemente, entre 7 y 9 ml por g de racemato del ácido.

La reacción de salificación ocurre a una temperatura comprendida entre 25°C y la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción, preferentemente entre 50°C y 70°C, por ejemplo a aproximadamente 65-70°C.

Según la primera realización de la invención, la sal del enantiómero (S)-(+ del ácido puede precipitar y ser eliminada del agua madre según procedimientos conocidos, por ejemplo mediante enfriamiento y filtración.

15 Así, para precipitar la sal del enantiómero no deseado, una vez que el ácido y la amina seleccionada son disueltos en el disolvente, se enfría la mezcla de reacción, por ejemplo hasta una temperatura de aproximadamente 10°C o menos, y la sal que se precipita de la amina con el enantiómero (S)-(+ del ácido puede ser eliminada mediante filtración, separándola con ello de la sal del enantiómero (R), que permanece en disolución.

20 Una vez que se elimina la sal del enantiómero no deseado, puede recuperarse del agua madre la sal del ácido (R)-(-)-3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico con la amina según técnicas convencionales conocidas a los expertos en la técnica.

Por ejemplo, puede aislarse la sal para liberar a continuación el ácido libre según procedimientos conocidos.

25 Alternativamente, y según una primera realización preferente de la invención, el ácido puede ser aislado del agua madre mediante extracción con agua y álcali para que la amina ópticamente activa permanezca en disolución y el ácido sea extraído en una forma salificada de forma diferente.

30 Así, según la primera realización preferente anteriormente indicada, tras la precipitación y la eliminación de la sal del enantiómero no deseado, puede recuperarse el enantiómero (R)-(- del ácido por la salificación del agua madre mediante extracción con agua y álcali; por ejemplo mediante extracción con una solución acuosa de un hidróxido alcalino, por ejemplo hidróxido sódico. Entonces se puede aislar la sal del enantiómero deseado del ácido con el metal alcalino en disolución mediante concentración de la solución a presión reducida. Alternativamente, puede obtenerse la forma ácida libre del enantiómero deseado mediante acidificación de la solución alcalina y filtración del precipitado así obtenido.

35 Según la segunda realización, es decir, cuando se usa (R)-(-)-fenilglicinol como amina, la sal que precipita es directamente la sal deseada, que puede ser aislada, por ejemplo, por filtración, y de la cual puede liberarse el ácido (R)-(-)-3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico según procedimientos conocidos a los expertos en la técnica.

Opcionalmente, el ácido (R)-(-)-3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico puede ser purificado según técnicas convencionales; por ejemplo, cristalización en un disolvente adecuado.

40 El enantiómero no deseado para la preparación de pregabalina puede ser "racemizada" según técnicas conocidas y reutilizada según el procedimiento de la presente invención. Los ejemplos proporcionados en la sección experimental de la presente descripción ilustran el procedimiento de la invención con detalle.

La sal de (S)-(+)-fenilglicinol del ácido (R)-(-)-3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico y la sal de (S)-(+)-fenilglicinol del ácido (S)-(+)-3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico representan otra materia objeto de la presente invención.

La sal de (R)-(-)-fenilglicinol del ácido (R)-(-)-3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico y la sal de (R)-(-)-fenilglicinol del ácido (S)-(+)-3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico representan otra materia objeto de la presente invención.

45 La sal de (R)-(+)-1-(1-naftil)etilamina del ácido (R)-(-)-3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico y la sal de (R)-(+)-1-(1-naftil)etilamina del ácido (S)-(+)-3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico representan otra materia objeto de la presente invención.

50 La sal de (S)-(-)-1-(1-naftil)etilamina del ácido (R)-(-)-3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico y la sal de (S)-(-)-1-(1-naftil)etilamina del ácido (S)-(+)-3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico representan otra materia objeto de la presente invención.

Según se ha mencionado ya, el ácido (R)-(-)-3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico es un compuesto intermedio, útil para la preparación de moléculas biológicamente activas y, por ejemplo, puede ser convertido en pregabalina (ácido (S)-(+)-3-(aminometil)-5-metilhexanoico) mediante una degradación de Hoffman, bien conocida a los expertos en la técnica.

5 Así, según otro aspecto de la misma, otra materia objeto de la invención es un procedimiento de preparación de pregabalina (ácido (S)-(+)-3-(aminometil)-5-metilhexanoico) que comprende:

a) hacer reaccionar racemato de ácido 3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico en un disolvente con una amina seleccionada entre 1-(1-naftil)etilamina y fenilglicinol, en una forma ópticamente activa;

10 b) separar las dos sales diastereoisoméricas y recuperar el ácido (R)-(-)-3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico de la correspondiente sal;

c) purificar opcionalmente el ácido (R)-(-)-3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico mediante cristalización a partir de un disolvente orgánico;

15 d) convertir opcionalmente el ácido (R)-(-)-3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico en pregabalina.

Las etapas (a) a (d) recién indicadas se realizan, preferentemente, según los procedimientos anteriormente indicados.

20 La conversión del ácido (R)-(-)-3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico en pregabalina puede lograrse, por ejemplo, por medio de una degradación de Hoffmann, según reacciones conocidas a los expertos en la técnica.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención sin limitarla de ninguna manera.

#### Ejemplo 1

*Preparación de la sal de (R)-(+)-1-(1-naftil)etilamina del ácido (S)-(+)-3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico.*

25 Se añaden 10 g (53,4 mmoles) de racemato de ácido 3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico a una mezcla de acetato etílico (60 ml) y metanol (8 ml) a 25°C. Se añaden 8,8 g (51,4 mmoles) de (R)-(+)-1-(1-naftil)etilamina gota a gota durante 10 minutos para obtener una disolución completa. Se calienta la solución a temperatura de reflujo (68°C). La mezcla se enfría lentamente hasta 10°C para obtener la cristalización de la sal. El sólido se filtra y se lava con 30 ml de acetato etílico. El producto mojado se seca a 40°C durante 6 horas, dando 8 g de la sal de (R)-(+)-1-(1-naftil)etilamina del ácido (S)-(+)-3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico como un sólido blanco. Se usa filtración del agua madre (aproximadamente 80 ml) para obtener el enantiómero deseado de ácido (R)-(-)-3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico.

#### Ejemplo 2

*Preparación de ácido (R)-(-)-3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico.*

35 El agua madre (aproximadamente 80 ml) obtenida de la filtración de la sal de (R)-(+)-1-(1-naftil)etilamina del ácido (S)-(+)-3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico se extrae con una solución acuosa de hidróxido sódico (4,6 g de hidróxido sódico al 30% diluido con 60 ml de agua). La fase acuosa alcalina se lava adicionalmente con 25 ml de acetato etílico. Las fases orgánicas combinadas se guardan (aproximadamente 100 ml) para la posterior recuperación de la amina quiral (véase el Ejemplo 5). La fase acuosa alcalina se concentra a presión reducida, dando un peso de 60-65 g, y luego se calienta hasta 60°C. Se añaden 4,3 g (39 mmoles) de ácido clorhídrico al 33% gota a gota durante 10 minutos para dar un pH de 1-1,5. La solución se enfría lentamente hasta 20-25°C para obtener la precipitación del ácido (R)-(-)-3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico en bruto. El sólido es filtrado, lavado con agua y secado a presión reducida a 50°C durante 6 horas. El sólido obtenido (4,5 g) es entonces disuelto en 54 ml de acetato etílico a temperatura de reflujo (76°C); acto seguido, la solución caliente es filtrada y enfriada lentamente hasta 25°C.

45 El precipitado sólido es filtrado y lavado con 10 ml de acetato etílico. Tras secar a presión reducida a 40°C durante 6 horas, se obtienen 3,2 g de ácido (R)-(-)-3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico, con un punto de fusión de 132-135°C.  $[\alpha]_D = -0,5$  (C=2, metanol)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ=0,93 (6H, d); δ=1,28 (2H, m); δ=1,7 (1H, m); δ=2,2-2,5 (5H, m); δ=5,7 (1H, bs); δ=6,3 (1H, bs).

50 Pureza enantiomérica: e.e.>99% (DSC)

#### Ejemplo 3

*Preparación de la sal de (S)-(+)-fenilglicinol del ácido (S)-(+)-3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico.*

5 Se añaden 10 g (53,4 mmoles) de racemato de ácido 3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico a una mezcla de acetato etílico (60 ml) y metanol (29 ml) a 25°C. Se añaden 6,6 g (48,1 mmoles) de (S)-(+)-fenilglicinol y la mezcla se calienta a temperatura de reflujo (68°C) para obtener una disolución completa. La mezcla se enfría lentamente hasta 25°C para obtener la cristalización de la sal. El sólido se filtra y se lava con 30 ml de acetato etílico. El producto mojado se seca a 40°C durante 6 horas, dando 6,1 g de la sal de (S)-(+)-fenilglicinol del ácido (S)-(+)-3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico como un sólido blanco. Se usa filtración del agua madre (aproximadamente 80 ml) para obtener el enantiómero deseado de ácido (R)-(-)-3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico.

#### Ejemplo 4

##### *Preparación de ácido (R)-(-)-3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico.*

10 El agua madre (aproximadamente 80 ml) obtenida de la filtración de la sal de (S)-(+)-fenilglicinol del ácido (S)-(+)-3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico se extrae con una solución acuosa de hidróxido sódico (4,5 g de hidróxido sódico al 30% diluido con 60 ml de agua). La fase acuosa alcalina se lava adicionalmente con 30 ml de acetato etílico. La fase acuosa alcalina se concentra a presión reducida, dando un peso de 60-65 g, y luego se calienta hasta 60°C. Se añaden 5 g (39 mmoles) de ácido clorhídrico al 33% gota a gota durante 10 minutos para dar un pH de 1-1,5.

15 La solución se enfría lentamente hasta 20-25°C para obtener la precipitación del ácido (R)-(-)-3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico en bruto. El sólido es filtrado, lavado con agua y secado a presión reducida a 50°C durante 6 horas. El sólido obtenido (5 g) es entonces disuelto en 25 ml de acetato etílico y 5 ml de metanol a temperatura de reflujo (67°C); acto seguido, la solución caliente es filtrada y enfriada lentamente hasta 25°C. El precipitado sólido es filtrado y lavado con 10 ml de acetato etílico. Tras secar a presión reducida a 40°C durante 6 horas, se obtienen 2,5 g de ácido (R)-(-)-3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico, con un punto de fusión de 132-135°C.

20  $[\alpha]_D = -0,5$  (C=2, metanol)  
Pureza enantiomérica: e.e.>99% (DSC)

#### Ejemplo 5

##### *Preparación de la sal de (S)-(+)-fenilglicinol del ácido (R)-(-)-3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico.*

25 El agua madre (aproximadamente 80 ml) obtenida de la filtración de la sal de (S)-(+)-fenilglicinol del ácido (S)-(+)-3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico del Ejemplo 3 se concentra hasta aproximadamente  $\frac{1}{4}$  del volumen inicial del disolvente a presión atmosférica. La solución es progresivamente enfriada hasta 25°C; el sólido es filtrado y lavado con 20 ml de acetato etílico y, después, secado a 40°C durante 6 horas. Se obtienen 7 g de la sal de (S)-(+)-fenilglicinol del ácido (R)-(-)-3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico como un sólido blanco.

#### 30 Ejemplo 6

##### *Recuperación de (R)-(+)-1-(1-naftil)etilamina y ácido (S)-(+)-3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico.*

A partir de los Ejemplos 1 y 2 es posible recuperar los siguientes productos:

- 8 g de la sal de (R)-(+)-1-(1-naftil)etilamina del ácido (S)-(+)-3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico
- 35 • las fases orgánicas combinadas (aproximadamente 100 ml)
- el agua madre (solución ácida acuosa) que precipita el ácido (R)-(-)-3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico en bruto
- el agua madre (aproximadamente 70 ml) que cristaliza el ácido (R)-(-)-3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico
- 40 y estos se combinan en un matraz de reacción.

A la mezcla obtenida se añade hidróxido sódico acuoso al 30% hasta que el pH es >10. Se separan las dos fases claras así obtenidas. La fase orgánica es filtrada y evaporada hasta dejar un residuo, dando 7,5 g de (R)-(+)-1-(1-naftil)etilamina recuperada, que puede ser usada en la preparación subsiguiente. La fase acuosa alcalina es acidificada con ácido clorhídrico y da un precipitado que es filtrado y secado a 50°C a presión reducida. Así se obtienen 5 g de ácido (S)-(+)-3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico, que puede ser "racemizado" mediante hidrólisis ácida, dando ácido 3-isobutil glutárico. El ácido 3-isobutil glutárico es el precursor del racemato de ácido 3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico.

45

#### Ejemplo 7

50 Las sales de los enantiómeros del ácido 3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico con aminas ópticamente activas tienen las siguientes características:

- Sal de (S)-(+)-fenilglicinol del ácido (S)-(+)-3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico.  
Punto de fusión (DSC) = 160-164°C;  
 $[\alpha]_D^{20} = +11,7$  (C=1, metanol)

- Sal de (S)-(+)-fenilglicinol del ácido (R)-(-)-3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico.  
Punto de fusión (DSC) = 129-133°C;  
 $[\alpha]_D^{20} = +19,4$  (C=1, metanol)
- 5 – Sal de (R)-(-)-fenilglicinol del ácido (S)-(+)-3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico.  
Punto de fusión (DSC) = 129-133°C;  
 $[\alpha]_D^{20} = -19,3$  (C=1, metanol)
- 10 – Sal de (R)-(-)-fenilglicinol del ácido (R)-(-)-3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico.  
Punto de fusión (DSC) = 160-164°C;  
 $[\alpha]_D^{20} = -11,5$  (C=1, metanol)
- Sal de (R)-(+)-1-(1-naftil)etilamina del ácido (S)-(+)-3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico.  
Punto de fusión (DSC) = 158-162°C;  
15  $[\alpha]_D^{20} = +3,5$  (C=1, metanol)
- Sal de (R)-(+)-1-(1-naftil)etilamina del ácido (R)-(-)-3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico.  
Punto de fusión (DSC) = 120-124°C;  
20  $[\alpha]_D^{20} = +11,6$  (C=1, metanol)
- Sal de (S)-(-)-1-(1-naftil)etilamina del ácido (S)-(+)-3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico.  
Punto de fusión (DSC) = 120-124°C;  
 $[\alpha]_D^{20} = -11,1$  (C=1, metanol)
- 25 – Sal de (S)-(-)-1-(1-naftil)etilamina del ácido (R)-(-)-3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico.  
Punto de fusión (DSC) = 158-162°C;  
 $[\alpha]_D^{20} = -3,2$  (C=1, metanol)

## Ejemplo 8

*Preparación de la sal de (R)-(-)-fenilglicinol del ácido (R)-(-)-3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico en 1,4-dioxano.*

- 30 Se añaden 8 g (42,8 mmoles) de racemato de ácido 3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico a 30 ml de 1,4-dioxano a 25°C. La suspensión es calentada a 70°C para obtener una completa disolución. Por separado, se prepara una solución de 4 g (29,2 mmoles) de (R)-(-)-fenilglicinol en 50 ml de 1,4-dioxano a 70°C, que es añadida a continuación gota a gota al matraz de reacción durante aproximadamente 10 minutos mientras se mantiene la temperatura a 70-75°C. La mezcla se calienta a 90°C hasta que se obtiene la completa disolución. La mezcla es enfriada lentamente hasta 70°C para obtener la cristalización de la sal. El sólido es filtrado a 65-70°C y lavado con 10 ml de 1,4-dioxano. El producto mojado se seca a 40°C durante 6 horas, dando 4,4 g de la sal de (R)-(-)-fenilglicinol del ácido (R)-(-)-3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico como un sólido blanco con un punto de fusión entre 158 y 161°C.
- 35

## Ejemplo 9

*Preparación de ácido (R)-(-)-3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico.*

- 40 Se cargan en 18 ml de agua 4,4 g (13,6 mmoles) de la sal de (R)-(-)-fenilglicinol del ácido (R)-(-)-3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico, obtenidos en el Ejemplo 8. Se calienta la suspensión a 60°C para obtener su completa disolución. Se añaden 1,9 g de ácido clorhídrico acuoso al 33% gota a gota mientras se mantiene la temperatura a 60-62°C. La mezcla es enfriada lentamente hasta 25°C y luego mantenida a esta temperatura durante 30 minutos. El sólido es filtrado y lavado con 4 ml de agua. El producto mojado se seca a 40°C durante 6 horas, dando 2,2 g de ácido (R)-(-)-3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico en bruto. El sólido obtenido es disuelto a continuación en 27 ml de acetato etílico a temperatura de reflujo; la disolución caliente es filtrada y luego enfriada lentamente hasta 25°C. El precipitado sólido es filtrado y lavado con 5 ml de acetato etílico. Tras secar a presión reducida a 40°C durante 6 horas, se obtienen 1,9 g de ácido (R)-(-)-3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico, con un punto de fusión de 132-135°C. Pureza enantiomérica: e.e.>99%.
- 45

## 50 Ejemplo 10

*Preparación de ácido (S)-(+)-3-aminometil-5-metilhexanoico (Pregabalina)*

- Se disuelven 9,3 g (49,7 mmoles) de ácido (R)-(-)-3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico en 15,6 g de una solución acuosa al 15% de hidróxido sódico a una temperatura de 5°C (solución A). Se prepara una solución de 34,3 g (60,8 mmoles) de hipoclorito sódico al 13% en 11,5 g de hidróxido sódico acuoso al 30% (solución B). Se añade la solución B gota a gota a la solución A durante 15 minutos mientras se mantiene la temperatura por debajo de 20°C. Tras la finalización de la adición, la temperatura de la mezcla aumenta espontáneamente hasta 40-45°C. Después de 1 hora tras la adición, se enfría hasta 5-10°C, y se añaden lentamente 16 g de ácido clorhídrico al 33% hasta que se alcanza un pH 5. Tras agitar durante 30 minutos a 5-10°C, el sólido blanco es filtrado y lavado con agua fría. El
- 55

producto mojado se seca a 50°C a presión reducida durante 6 horas. Se aíslan 5,7 g de ácido (S)-(+)-3-aminometil-5-metilhexanoico (Pregabalina) en bruto y se purifican mediante cristalización a partir de una mezcla de 19 g de alcohol isopropílico y 19 g de agua. Así se obtienen 4,8 g de ácido (S)-(+)-3-aminometil-5-metilhexanoico (Pregabalina), con un punto de fusión de 192-196°C.

- 5  $[\alpha]_D = +10,7$  (C=2, agua)  
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$  300 MHz):  $\delta=0,85$  (3H, d);  $\delta=0,87$  (3H, d);  $\delta=1,19$  (2H, m);  $\delta=1,63$  (1H, m);  $\delta=2-2,4$  (3H, m);  $\delta=2,86-3,04$  (2H, m)  
Pureza enantiomérica: e.e.>99% (HPLC)

## REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de preparación de ácido (R)-(-)-3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico, que comprende hacer reaccionar racemato de ácido 3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico con una amina seleccionada entre la 1-(1-naftil)etilamina y el fenilglicinol, en una forma ópticamente activa, en un disolvente seleccionado entre acetato etílico, alcoholes, dioxano y mezclas de los mismos, separar las dos sales diastereoisoméricas y recuperar el ácido (R)-(-)-3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico de la correspondiente sal.
2. El procedimiento según la reivindicación 1 caracterizado porque dicho disolvente es dioxano.
3. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes caracterizado porque dicha amina es usada en una proporción molar de amina/ácido de al menos 0,6/1.
4. El procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3 que comprende hacer reaccionar, en un disolvente, racemato de ácido 3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico con una amina seleccionada entre (S)-(+)-fenilglicinol y 1-(1-naftil)etilamina, estando esta en cualquier forma ópticamente activa; precipitar y eliminar el precipitado representado por la sal del enantiómero (S)-(+) del ácido; y recuperar el ácido (R)-(-)-3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico del agua madre.
5. El procedimiento según la reivindicación 4 caracterizado porque la reacción de salificación ocurre a una temperatura comprendida entre 25°C y la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción.
6. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 4 o 5 caracterizado porque dicha amina se selecciona entre (R)-(+)-1-(1-naftil)etilamina y (S)-(+)-fenilglicinol.
7. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6 caracterizado porque el ácido (R)-(-)-3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico es recuperado del agua madre mediante extracción con una solución alcalina acuosa y la subsiguiente acidificación de dicha solución alcalina.
8. El procedimiento según la reivindicación 7 caracterizado porque el ácido (R)-(-)-3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico es aislado por filtración tras la acidificación.
9. El procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3 que comprende hacer reaccionar racemato de ácido 3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico con (R)-(-)-fenilglicinol en un disolvente; recuperar el precipitado, consistente en la sal con el enantiómero (R)-(-) del ácido; y aislar el ácido (R)-(-)-3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico.
10. Un compuesto seleccionado del grupo constituido por la sal de (S)-(+)-fenilglicinol del ácido (S)-(+)-3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico; sal de (S)-(+)-fenilglicinol del ácido (R)-(-)-3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico; sal de (R)-(-)-fenilglicinol del ácido (S)-(+)-3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico y sal de (R)-(-)-fenilglicinol del ácido (R)-(-)-3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico.
11. Un compuesto seleccionado del grupo constituido por la sal de (R)-(+)-1-(1-naftil)etilamina del ácido (S)-(+)-3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico; sal de (R)-(+)-1-(1-naftil)etilamina del ácido (R)-(-)-3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico; sal de (S)-(-)-1-(1-naftil)etilamina del ácido (S)-(+)-3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico y sal de (S)-(-)-1-(1-naftil)etilamina del ácido (R)-(-)-3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico.
12. Un procedimiento de preparación de pregabalina (ácido (S)-(+)-3-(aminometil)-5-metilhexanoico) que comprende:
  - a) hacer reaccionar racemato de ácido 3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico en un disolvente con una amina seleccionada entre 1-(1-naftil)etilamina y fenilglicinol, en una forma ópticamente activa, seleccionándose dicho disolvente entre acetato etílico, alcoholes, dioxano y mezclas de los mismos;
  - b) separar las dos sales diastereoisoméricas y recuperar el ácido (R)-(-)-3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico de la correspondiente sal;
  - c) purificar opcionalmente el ácido (R)-(-)-3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico mediante cristalización a partir de un disolvente orgánico;
  - d) convertir el ácido (R)-(-)-3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico en pregabalina.
13. El procedimiento según la reivindicación 12 caracterizado porque, en la etapa (d), el ácido (R)-(-)-3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico se convierte en pregabalina por medio de una degradación de Hoffmann.