

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 605 425**

51 Int. Cl.:

C07D 263/24 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

A61K 31/421 (2006.01)

C07D 405/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.01.2012 PCT/EP2012/050609**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.08.2012 WO12104139**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.01.2012 E 12700288 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.09.2016 EP 2670737**

54 Título: **Procedimiento de preparación de metaxalona**

30 Prioridad:

01.02.2011 EP 11152849
03.02.2011 US 201161439127 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.03.2017

73 Titular/es:

AZIENDE CHIMICHE RIUNITE ANGELINI
FRANCESCO A.C.R.A.F. S.P.A. (100.0%)
Viale Amelia 70
00181 Roma, IT

72 Inventor/es:

IACOANGELI, TOMMASO;
CHIAVARINI, MARIO;
FAZIO, ANTONELLO;
MARCHETTI, MARCELLO y
CIOTTOLI, GIOVANNI BATTISTA

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 605 425 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 de preparación de metaxalona

5 **Campo de la invención**

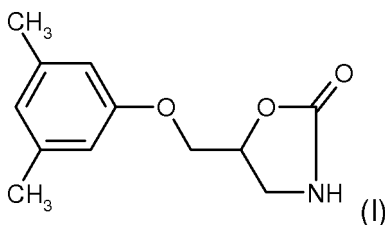
La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de metaxalona.

10 En particular, la presente invención se refiere a un procedimiento mejorado para preparar metaxalona que comprende la reacción entre isocianurato de triglicidilo y 3,5-dimetilfenol.

Técnica anterior

15 La metaxalona es un relajante muscular utilizado para relajar músculos y aliviar el dolor provocado por distensiones musculares, esguinces y otras afecciones patológicas musculoesqueléticas. Su mecanismo de acción preciso es desconocido, pero puede deberse a la depresión general del sistema nervioso central. Se considera un relajante muscular moderadamente fuerte, con una incidencia relativamente reducida de efectos secundarios.

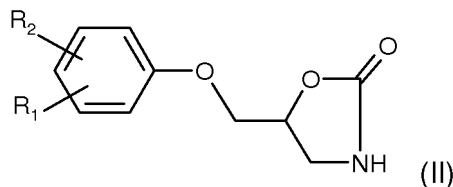
20 Metaxalona (MW:221) es la denominación común de 5-[(3,5-dimetilfenoxi)metil]-1,3-oxazolidin-2-ona, que tiene la fórmula estructural (I) siguiente:



25 La patente FR 1.487.641 describe un procedimiento de preparación de 5-ariloximetil-2-oxazolidonas y 5-ariltiometil-2-oxazolidonas que comprende la reacción entre isocianurato de triglicidilo (TGIC) y, respectivamente, fenoles o tiofenoles a una temperatura de entre 60 °C y 230 °C, opcionalmente en presencia de un aceptor de protones, es decir, una base inorgánica u orgánica, y/o disolventes orgánicos, por ejemplo benceno, tolueno, clorobenceno, dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), acetona, acetofenona, benzofenona, benzonitrilo y acetonitrilo.

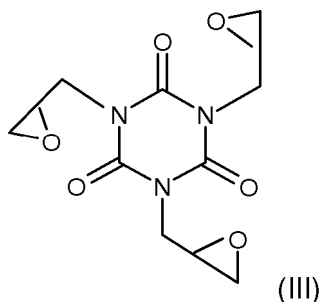
30 En el procedimiento descrito en el ejemplo 7 de la patente FR 1.487.641, la metaxalona se prepara haciendo reaccionar TGIC (MW:297) con m-xilenol (la denominación común de 3,5-dimetilfenol - MW:122) en clorobenceno a reflujo con una relación molar de TGIC con respecto a m-xilenol de aproximadamente 1:3. El procedimiento descrito prevé la utilización de 300 ml de disolvente (clorobenceno) por cada 29,7 g de TGIC, igual a 3 litros de disolvente por mol de TGIC. La reacción se completa en un periodo de tiempo de 13 horas con un rendimiento de
35 aproximadamente el 74% en peso.

La patente US nº 6.562.980 describe un procedimiento de preparación de 5-ariloximetil-2-oxazolidonas de fórmula general

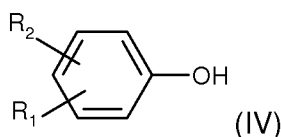


40 en la que R₁ y R₂ pueden ser un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, o un grupo alquilo o alcoxi lineal o ramificado con no más de 3 átomos de carbono.

45 El procedimiento descrito en la patente US nº 6.562.980 prevé hacer reaccionar isocianurato de triglicidilo (TGIC) con un fenol adecuado. En particular, el procedimiento prevé hacer reaccionar isocianurato de triglicidilo (TGIC) de fórmula (III)



con un fenol de fórmula (IV)



en la que R₁ y R₂ tienen los significados indicados anteriormente

En particular, el único ejemplo de preparación de la patente US 6.562.980 describe la preparación de metaxalona mediante reacción entre TGIC y 3,5-dimetilfenol (m-xilenol).

La reacción se lleva a cabo en un disolvente a reflujo con una relación molar de TGIC con respecto a m-xilenol de aproximadamente 1:3. El disolvente preferido es acetona, que puede utilizarse en combinación con agua, pero se describe la posibilidad de utilizar etanol, acetato de etilo y cloroformo.

Preferentemente, la reacción se lleva a cabo en presencia de una base, tal como NaOH o NH₄OH, en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se completa en un periodo de tiempo de entre 10 y 60 horas, preferentemente de 12 a 24 horas.

Según la patente US nº 6.562.980, en la reacción cada uno de los grupos hidroxilo del fenol reacciona con uno de los tres grupos epoxipropilo, que a su vez reaccionan con el grupo amida del isocianurato formando el anillo de 1,3-oxazolidin-2-ona.

El ejemplo de la patente US nº 6.562.980 describe la utilización de 50 ml de disolvente (acetona) por cada 10 mmol de TGIC (igual a aproximadamente 5 litros de disolvente por mol de TGIC) y 1,2 gramos de base (NaOH) por cada 10 mmol de TGIC (igual a aproximadamente tres moles de base por mol de TGIC).

El ejemplo 1 de la publicación de patente US nº 2007/0185177 describe un procedimiento de preparación similar utilizando m-xilenol (190 kg), isocianurato de triglicidilo (150 kg), MIBK (500,0 l) e hidróxido de potasio (7,5 kg), que se cargaron en un reactor a temperatura ambiente, se calentaron a 115-120 °C y después se agitaron a esta temperatura durante 3-4 horas hasta completar la reacción. Después de enfriar, el precipitado sólido se centrifugó y se secó proporcionando 270 kg de metaxalona bruta que tenía una pureza del 95-96%. La metaxalona bruta se disolvió en cloroformo (600 l) a 35-40 °C, al que se añadió carbón activado (7,5 kg), y la mezcla se sometió a reflujo durante 30 min. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró proporcionando metaxalona que tenía una pureza entre 97-99%.

Breve descripción de la invención

El solicitante ha observado que los procedimientos de preparación descritos en la técnica anterior presentan diversas desventajas.

En primer lugar, el solicitante ha observado que los procedimientos de preparación descritos en la técnica anterior no son compatibles con los requerimientos de alta productividad y bajo coste que se especifican actualmente para la producción industrial de este tipo de producto.

De hecho, los tiempos de reacción de entre 12 y 24 horas requieren la utilización de plantas durante dos o tres turnos, o incluso más. Además, la utilización de grandes cantidades de disolvente y de base se traduce en costes elevados de materias primas, costes elevados para la separación y costes elevados para la eliminación de desechos.

Además, el solicitante ha observado que el rendimiento del procedimiento de reacción descrito en la patente US nº 6.562.980 mencionada anteriormente es inferior al 30%. De hecho, el rendimiento del 81% declarado en la patente US nº 6.562.980 es un rendimiento molar (1,8 g de metaxalona son equivalentes a aproximadamente 8,1 mmol)

calculado incorrectamente dado que se refiere a la cantidad molar de TGIC utilizado (10 mmol) sin tener en cuenta que a partir de 1 mol de TGIC es teóricamente posible obtener 3 moles de metaxalona. El rendimiento molar verdadero, equivalente al rendimiento en peso, obtenido mediante el procedimiento de reacción descrito en la

5 Finalmente, el solicitante ha observado que los procedimientos de preparación descritos en la técnica anterior provocan la formación de (i) impurezas genotóxicas que comprenden grupos epóxido representadas por compuestos derivados de la reacción incompleta entre TGIC y m-xilenol y/o del TGIC mismo y (ii) impurezas derivadas de la

10 reacción secundaria entre la metaxalona ya formada y el TGIC residual presente en la solución de reacción. El solicitante, por lo tanto, afronta el problema de desarrollar un procedimiento novedoso de preparación de metaxalona capaz de superar las desventajas mencionadas anteriormente.

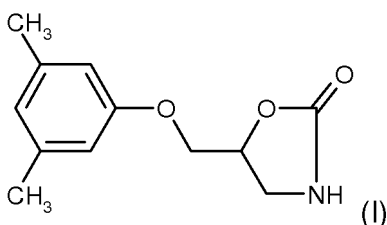
15 El solicitante ha encontrado un procedimiento novedoso de preparación de metaxalona que mejora enormemente, por una parte, la productividad industrial, con una reducción de los tiempos y los costes de reacción del procedimiento nuevo con respecto a los procedimientos conocidos hasta la fecha, y, por otra parte, el rendimiento y la calidad del producto de reacción.

20 El solicitante ha descubierto, sorprendentemente, que la metaxalona puede obtenerse fácilmente con tiempos de reacción de menos de diez horas, preferentemente menos de ocho horas y en particular de aproximadamente cinco horas, haciendo reaccionar isocianurato de triglicidilo (TGIC) con m-xilenol en una mezcla de disolventes que comprende un disolvente aprótico polar con una constante dieléctrica superior o igual a 30 y por lo menos otro

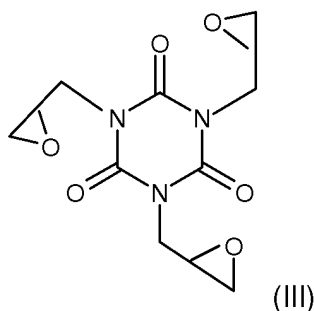
25 disolvente seleccionado de entre el grupo que comprende disolventes apolares y disolventes apróticos polares con una constante dieléctrica inferior a 30, preferentemente inferior a 25, y elevando la temperatura de la solución de reacción a un valor de entre 80 °C y 180 °C, preferentemente de entre 100 °C y 160 °C, en un periodo de entre 120 y 180 minutos, con una velocidad de aumento de la temperatura preferentemente no superior a 1,25 °C/min.

30 El solicitante ha descubierto, sorprendentemente, que, operando en las condiciones mencionadas anteriormente, los volúmenes de disolvente y las cantidades de base que se utilizan podrían reducirse considerablemente. En particular, la cantidad de disolvente que se utiliza puede ser inferior a 1 litro por mol de TGIC y la cantidad de base puede ser inferior a un décimo de un mol por mol de TGIC.

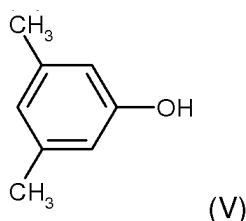
Por lo tanto, la presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de metaxalona que tiene la fórmula estructural (I) siguiente:



que comprende la reacción de isocianurato de triglicidilo (TGIC) de fórmula (III)



40 con m-xilenol de fórmula (V)



5 caracterizado por que dicha reacción se lleva a cabo en una mezcla de disolventes que comprende un primer disolvente seleccionado de entre el grupo que comprende disolventes apróticos polares con una constante dieléctrica superior o igual a 30 y un segundo disolvente seleccionado de entre el grupo que comprende disolventes apolares y disolventes apróticos polares con una constante dieléctrica inferior a 30, preferentemente inferior a 25, comprendiendo dicha mezcla de disolventes del 5 al 40% en peso de dicho primer disolvente y del 95 al 60% en peso de dicho segundo disolvente, la adición del TGIC a una temperatura entre 30 °C y 50 °C y, después de la adición del TGIC, la elevación de la temperatura de la solución de reacción a un valor de entre 80 °C y 180 °C en un periodo de entre 120 y 180 minutos a una velocidad de aumento de la temperatura no superior a 1,25 °C/min.

15 Además, el solicitante ha descubierto, sorprendentemente, que la metaxalona obtenida mediante el procedimiento de la presente invención tiene un contenido reducido de impurezas y en particular de (i) impurezas genotóxicas que comprenden grupos epóxido representadas por compuestos derivados de la reacción incompleta entre TGIC y m-xilenol y/o del TGIC mismo y (ii) impurezas derivadas de la reacción secundaria entre la metaxalona ya formada y el TGIC residual presente en la solución de reacción.

20 Por lo tanto, la presente invención también se refiere a metaxalona que comprende menos de 1 ppm de (i) impurezas genotóxicas que contienen grupos epóxido y/o menos de 500 ppm de (ii) impurezas derivadas de la reacción secundaria entre la metaxalona ya formada y el TGIC residual presente en la solución de reacción.

Descripción detallada de la invención

25 En el procedimiento de preparación de la presente invención, la reacción se lleva a cabo en una mezcla de disolventes que comprende un disolvente aprótico polar con una constante dieléctrica superior o igual a 30 y por lo menos otro disolvente seleccionado de entre el grupo que comprende disolvente apolares y disolventes apróticos polares con una constante dieléctrica inferior a 30, preferentemente inferior a 25.

30 La constante dieléctrica, también conocida como permitividad relativa, es una propiedad de un material aislante eléctrico (un dieléctrico). La constante dieléctrica, tal como se utiliza en el presente documento, es igual a la relación de la capacitancia de un capacitor relleno con el material dado con respecto a la capacitancia de un capacitor idéntico en el vacío sin el material dieléctrico. Si C es el valor de la capacitancia de un capacitor relleno con un dieléctrico dado y C_0 es la capacitancia de un capacitor idéntico al vacío, la constante dieléctrica, simbolizada con la letra griega kappa, κ , se expresa sencillamente como $\kappa = C/C_0$. La constante dieléctrica es un número sin dimensiones. En el contexto de la presente descripción y las presentes reivindicaciones los valores de la constante dieléctrica de los disolventes utilizados en la presente invención se han obtenido a 20 °C y pueden encontrarse, en general, en manuales químicos tales como, por ejemplo, en "Handbook of Chemistry and Physics", David R. Lide, CRC, 83ª edición, 2002-2003.

40 El disolvente aprótico polar con constante dieléctrica (d.c.) superior o igual a 30 que se utiliza preferentemente en el procedimiento de preparación de la presente invención se selecciona de N-metilpirrolidona (NMP - d.c. = 32,55), dimetilformamida (DMF - d.c. = 38,25), dimetilsulfóxido (DMSO - d.c. = 47,24), hexametilosforamida (HMPA - d.c. = 31,3), dimetilacetamida (d.c. = 38,85) y acetonitrilo (d.c. = 36,64).

45 Ventajosamente, el disolvente aprótico polar se selecciona de N-metilpirrolidona (NMP) y dimetilformamida (DMF).

50 El disolvente apolar que se utiliza preferentemente, en combinación con el disolvente aprótico polar descrito anteriormente, en el procedimiento de preparación de la presente invención se selecciona de ciclohexano, heptano, benceno, tolueno, xileno, mesitileno, naftaleno, clorobenceno, cloroxileno, cloroformo, propiléter, isopropiléter, butiléter, pentiléter, benciléter, tetrahidrofurano (THF) y 2-metil-tetrahidrofurano.

55 El disolvente aprótico polar con constante dieléctrica inferior a 30 que se utiliza preferentemente, en combinación con el disolvente aprótico polar descrito anteriormente, en el procedimiento de preparación de la presente invención se selecciona de acetona (d.c. = 21,01), metiletilcetona (d.c. = 18,56), metilbutilcetona (d.c. = 14,56), metilisobutilcetona (d.c. = 13,11), 2-pentanona (d.c. = 15,45), ciclopentanona (d.c. = 13,58) y 2-heptanona (d.c. = 11,95).

Ventajosamente, el disolvente apolar se selecciona de entre el grupo que comprende hidrocarburos aromáticos, en particular tolueno y xileno, y el disolvente aprótico polar con constante dieléctrica inferior a 30 se selecciona de entre el grupo que comprende cetonas, en particular metilisobutilcetona (MIK).

5 Preferentemente, la mezcla de disolventes comprende del 10 al 30% en peso de disolvente aprótico polar con constante dieléctrica superior o igual a 30.

Ventajosamente, la mezcla de disolventes comprende del 90 al 70% en peso de disolvente apolar y/o de disolvente aprótico polar con constante dieléctrica inferior a 30.

10 La mezcla de disolventes que se utiliza en el procedimiento de la presente invención tiene un punto de ebullición de entre 80 °C y 180 °C.

15 En el procedimiento de preparación de la presente invención la solución de reacción comprende isocianurato de triglicidilo (TGIC) que tiene la fórmula (III) mencionada anteriormente y m-xilenol que tiene la fórmula (V) mencionada anteriormente disueltos en la mezcla de disolventes mencionada anteriormente.

Preferentemente, la cantidad de mezcla de disolventes utilizada es inferior a 1 litro por mol de TGIC.

20 La estequiometría de reacción entre m-xilenol y TGIC requiere tres moles de m-xilenol por mol de TGIC. En el procedimiento de preparación de la presente invención, la solución de reacción comprende la cantidad estequiométrica de m-xilenol y TGIC.

25 Ventajosamente, la solución de reacción comprende adicionalmente una base y un catalizador de transferencia de fase.

30 La base puede ser una base orgánica o inorgánica. Preferentemente, la base inorgánica puede estar representada por óxidos o hidróxidos de metales alcalinos, tales como NaOH, KOH, LiOH, o por carbonatos de metales alcalinos o metales alcalinotérreos, tales como Ca₂CO₃, K₂CO₃. La base orgánica puede ser trietilamina (TEA), diazobicycloundeceno (DBU), dibutilamina (DBA), etcétera. Ventajosamente, la base es una base inorgánica representada por óxidos o hidróxidos de metales alcalinos, en particular NaOH y KOH.

35 La cantidad de base añadida a la solución de reacción, antes de añadir TGIC, se encuentra entre el 3 y el 10% molar, preferentemente entre el 3 y 6% molar, con respecto a la cantidad molar de TGIC presente en la misma solución de reacción.

40 El catalizador de transferencia de fase es un compuesto que promueve la reacción entre compuestos presentes en fases diferentes. Normalmente, estos compuestos están representados por sales, en particular haluros, de amonio o fosfonio cuaternario. Los ejemplos de catalizadores de transferencia de fase para su utilización en el procedimiento de la presente invención están representados por cloruro de metiltrietilamonio, cloruro de tetrabutilamonio, cloruro de tetraetilamonio, bromuro de tetraetilamonio, bromuro de tetrametilamonio, cloruro de tetrametilamonio, bromuro de tetrapropilamonio, cloruro de trietilmetilamonio, cloruro de trimetilfenilamonio, bromuro de trimetilfenilamonio, bromuro de trimetilbencilamonio, cloruro de trimetilbencilamonio, cloruro de trietilbencilamonio, bromuro de trietilbencilamonio, cloruro de tributilbencilamonio, bromuro de tributilbencilamonio, bromuro de (1-butil)trietilamonio, bromuro de dodeciltrimetilamonio, cloruro de dodeciltrimetilamonio, bromuro de tetra-n-butilfosfonio, bromuro de tetrafenilfosfonio. Ventajosamente, el catalizador de transferencia de fase que se utiliza en el procedimiento de preparación de la presente invención es cloruro de trietilbencilamonio (TEBAC).

50 La cantidad de catalizador de transferencia de fase añadida a la solución de reacción se encuentra entre el 0,5 y 5% molar, preferentemente entre el 1 y 3% molar con respecto a la cantidad de TGIC presente en dicha solución de reacción.

55 En el procedimiento de preparación de la presente invención la solución que comprende m-xilenol, la base y el catalizador de transferencia de fase disueltos en la mezcla de disolvente se calienta preferentemente a una temperatura de entre 30 °C y 50 °C, preferentemente de entre 35 °C y 45 °C, antes de añadir el TGIC.

Después de añadir el TGIC, la solución de reacción se calienta gradualmente hasta que alcanza una temperatura de reacción de entre 80 °C y 180 °C en un periodo de entre 120 y 180 minutos.

60 Preferentemente, la solución de reacción se calienta gradualmente hasta que alcanza una temperatura de reacción de entre 100 °C y 160 °C, y en particular de entre 115 °C y 145 °C.

Ventajosamente, la solución de reacción se calienta gradualmente a una velocidad de aumento preferentemente no superior a 1,00 °C por minuto, y de forma más preferida no superior a 0,75 °C por minuto.

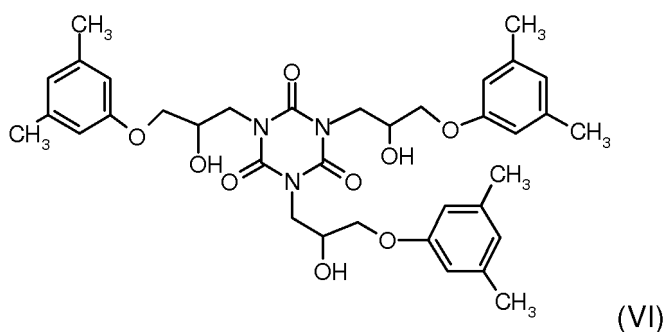
65

El procedimiento de aumento de la temperatura puede prever una o más pausas a temperaturas constantes intermedias. Por ejemplo, si la temperatura que se va a alcanzar es 140 °C, puede preverse una pausa a una temperatura de entre 90 °C y 110 °C, o dos pausas a una temperatura de entre 80 °C y 100 °C y de entre 100 °C y 120 °C respectivamente, o tres pausas a una temperatura de entre 60 °C y 80 °C, de entre 80 °C y 100 °C y de entre 100 °C y 120 °C respectivamente. La longitud de la pausa puede variar en el intervalo de entre 10 y 60 segundos.

Al finalizar la fase de aumento de temperatura, se añade de nuevo a la solución de reacción una cantidad de base de entre el 3 y el 10% molar, preferentemente de entre el 5 y el 8% molar, con respecto a la cantidad molar de TGIC presente en la solución de reacción inicial.

La temperatura de reacción se mantiene preferentemente durante un tiempo de reacción de entre 60 y 120 minutos.

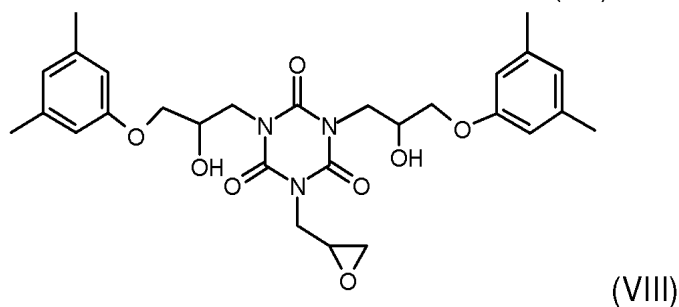
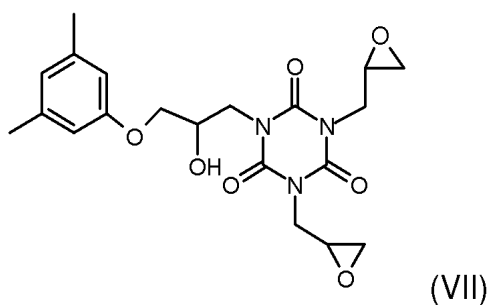
La reacción entre m-xilenol y TGIC prevé la reacción entre el hidroxilo del m-xilenol y el anillo de epóxido del TGIC. En particular, tres moléculas de m-xilenol reaccionan con tres grupos epoxipropilo de TGIC para formar el compuesto de fórmula (VI).



Finalmente, se considera que los tres grupos hidroxilo del compuesto (VI) reaccionan con el grupo amida del anillo de isocianurato, que después experimenta un reordenamiento que conduce a la formación del anillo de oxazolidin-2-ona y, en consecuencia, a la formación de tres moléculas de metaxalona que tiene la fórmula (I) mencionada anteriormente.

El solicitante ha observado que los procedimientos de preparación descritos en la técnica anterior conducen a la formación de (i) impurezas genotóxicas representadas por compuestos derivados de la reacción incompleta entre TGIC y m-xilenol y/o del TGIC mismo y (ii) impurezas derivadas de la reacción secundaria entre la metaxalona ya formada y el TGIC residual presente en la solución de reacción.

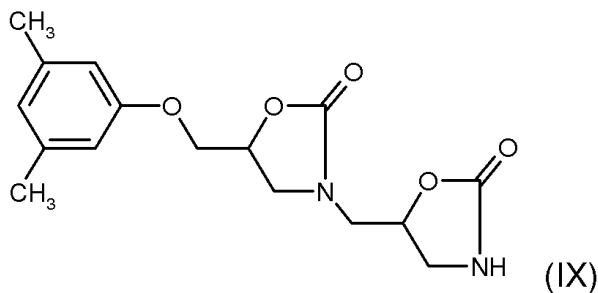
Con respecto a las impurezas (i), el solicitante ha observado que la reacción de formación del compuesto de fórmula (VI) comprende fases de reacción intermedias de TGIC con una o dos moléculas de m-xilenol que conducen a la formación de los compuestos de fórmulas (VII) y (VIII) siguientes.



El solicitante ha observado que, en las condiciones de reacción descritas en la técnica anterior, los compuestos de fórmulas (VII) y (VIII), así como el TGIC mismo, permanecen presentes como impurezas en el producto final metaxalona.

- 5 Debido a la presencia de los grupos epoxipropilo, los compuestos de fórmula (VII) y (VIII) y el TGIC mismo se consideran impurezas genotóxicas.

10 Con respecto a las impurezas (ii), la reacción entre la metaxalona ya formada y los grupos epóxido aún presentes en la mezcla de reacción, por ejemplo, grupos epóxido del TGIC o de los compuestos de fórmulas (VII) y (VIII), conduce a la formación del compuesto de fórmula (IX).



15 El solicitante ha descubierto que en el procedimiento de preparación de la presente invención la presencia de la mezcla de disolventes y el calentamiento gradual de la solución de reacción promueve que se complete la reacción entre m-xilenol y TGIC para formar el compuesto de fórmula (VI).

20 La adición posterior de base y el mantenimiento de la temperatura de reacción promueven después el reordenamiento final del compuesto de fórmula (VI) para formar metaxalona, tal como se ha descrito anteriormente.

25 Al finalizar el tiempo de reacción la solución de reacción se enfría preferentemente, a continuación, a una temperatura de entre 0 °C y 20 °C para promover la cristalización del producto, que después se separa y se lava mediante técnicas convencionales, opcionalmente utilizando disolventes adecuados, por ejemplo los mismos disolventes que se han descrito anteriormente, en particular tolueno, xileno y MIK.

De este modo, el procedimiento de preparación de la presente invención, así como la utilización de una cantidad pequeña de disolventes y base, garantiza un rendimiento superior y mejor calidad del producto final metaxalona.

30 En particular, el procedimiento de preparación de la presente invención posibilita obtener un rendimiento de metaxalona superior o igual al 60% en peso con respecto al teóricamente obtenible, con una calidad superior o igual al 99,8%.

35 En particular, el producto terminado metaxalona preparado según el procedimiento de preparación de la presente invención contiene una cantidad de impurezas genotóxicas que contienen epóxidos representadas por TGIC sin reaccionar y compuestos de fórmulas (VII) y (VIII) inferior a 1 ppm, preferentemente inferior a 0,5 ppm, y de forma incluso más preferida inferior a 0,1 ppm.

40 Por lo tanto, un aspecto adicional de la presente invención se refiere a metaxalona que comprende menos de 1 ppm de impurezas genotóxicas que contienen epóxidos representadas por TGIC y los compuestos de fórmulas (VII) y (VIII) descritos anteriormente.

45 Preferentemente, la metaxalona de la presente descripción comprende menos de 0,5 ppm, y de forma incluso más preferida menos de 0,1 ppm, de impurezas genotóxicas que contienen epóxidos representadas por TGIC y los compuestos de fórmulas (VII) y (VIII) descritos anteriormente.

50 Además, la metaxalona de la presente descripción comprende menos de 500 ppm, preferentemente menos de 300 ppm y de forma incluso más preferida menos de 100 ppm, de impurezas derivadas de la reacción secundaria entre la metaxalona ya formada y el TGIC residual presente en la solución de reacción, por ejemplo el compuesto de fórmula (IX) descrito anteriormente.

Los ejemplos siguientes son proporcionados a título ilustrativo y no limitativo de la presente invención.

PARTE EXPERIMENTAL**Ejemplo 1**

Preparación de metaxalona en metilisobutilcetona (MIK) y N-metilpirrolidona (NMP)

Un matraz de fondo redondo de 1 litro se cargó con aproximadamente 180 ml de MIK, 101 g de m-xilenol, 20 ml de NMP, 1,0 g de cloruro de trietilbencilamonio (TEBAC) y 0,40 g de NaOH. La solución de reacción se calentó a aproximadamente 40 °C y se mantuvo a esta temperatura durante aproximadamente 30 minutos.

Después se añadieron 82 g de isocianurato de triglicidilo (TGIC) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C en un periodo de aproximadamente 3 horas, con una velocidad constante de aumento de temperatura de aproximadamente 0,33 °C/min.

Después de este periodo, se añadieron 0,8 g adicionales de NaOH a la mezcla de reacción, se calentó a 120 °C con una velocidad constante de aumento de temperatura de aproximadamente 1,00 °C/min y se mantuvo a esta temperatura durante aproximadamente 90 minutos.

A continuación, la solución de reacción se diluyó con aproximadamente 70 ml de MIK y se enfrió a una temperatura de entre 0 °C y 5 °C. El producto metaxalona se recuperó mediante filtración y se purificó mediante tratamiento con aproximadamente 360 ml de MIK a 40 °C.

La metaxalona así obtenida se filtró, se lavó dos veces con MIK y finalmente con agua, y se secó al vacío a aproximadamente 70 °C. El rendimiento fue 120 g, igual al 65% en peso del valor teórico. La pureza medida por HPLC fue igual al 99,9%.

RMN de ¹H

Desplazamiento químico (ppm)	Multiplicidad
2,23	Singlete
3,31	Doblete de dobletes
3,60	Triplete
4,00-4,15	Multiplete
4,81-4,92	Multiplete
6,56	Singlete
6,59	Singlete
7,53	Singlete

RMN de ¹³C

Desplazamiento químico (ppm)
20,9
41,4
68,4
73,5
112,3
122,5
138,6
158,1
158,5

Ejemplo 2

Preparación de metaxalona en tolueno y N-metilpirrolidona (NMP)

Un matraz de fondo redondo de 1 litro se cargó con aproximadamente 180 ml de tolueno, 100,3 g de m-xilenol, 20 ml de NMP, 1,0 g de cloruro de trietilbencilamonio (TEBAC) y 0,40 g de NaOH. La solución de reacción se calentó a aproximadamente 40 °C y se mantuvo a esta temperatura durante aproximadamente 30 minutos.

Después se añadieron 81,4 g de isocianurato de triglicidilo (TGIC) y la solución de reacción se calentó a 100 °C en un periodo de aproximadamente 3 horas, con una velocidad constante de aumento de temperatura de aproximadamente 0,33 °C/min.

Después de este periodo, se añadieron 0,8 g adicionales de NaOH a la solución de reacción, se calentó a 118 °C con una velocidad constante de aumento de temperatura de aproximadamente 1,00 °C/min y se mantuvo a esta temperatura durante aproximadamente 90 minutos.

A continuación, la solución de reacción se diluyó con aproximadamente 70 ml de tolueno y se enfrió a una temperatura de entre 0 °C y 5 °C. El producto metaxalona se recuperó mediante filtración y se purificó mediante tratamiento con aproximadamente 360 ml de tolueno a 40 °C.

La metaxalona así obtenida se filtró, se lavó dos veces con tolueno y finalmente con agua, y se secó al vacío a aproximadamente 70 °C. El rendimiento fue 115 g, igual al 63% en peso del valor teórico. La pureza medida por HPLC fue igual al 99,9%.

RMN de ¹H

Desplazamiento químico (ppm)	Multiplicidad
2,23	Singlete
3,31	Doblete de dobletes
3,60	Triplete
4,00-4,15	Multiplete
4,81-4,92	Multiplete
6,56	Singlete
6,59	Singlete
7,53	Singlete

RMN de ¹³C

Desplazamiento químico (ppm)
20,9
41,4
68,4
73,5
112,3
122,5
138,6
158,1
158,5

Ejemplo 3

Preparación de metaxalona en xileno y dimetilformamida (DMF)

Un matraz de fondo redondo de 1 litro se cargó con aproximadamente 100 ml de xileno, 52,7 g de m-xilenol, 11 ml de DMF, 0,524 g de cloruro de trietilbencilamonio (TEBAC) y 0,212 g de NaOH. La solución de reacción se calentó a aproximadamente 40 °C y se mantuvo a esta temperatura durante aproximadamente 30 minutos.

Después se añadieron 42,7 g de isocianurato de triglicidilo (TGIC) y la solución de reacción se calentó a 100 °C en un periodo de aproximadamente 3 horas, con una velocidad constante de aumento de temperatura de aproximadamente 0,33 °C/min.

Después de este periodo, se añadieron 0,432 g adicionales de NaOH a la solución de reacción, se calentó a 140 °C con una velocidad constante de aumento de temperatura de aproximadamente 1,00 °C/min y se mantuvo a esta temperatura durante aproximadamente 90 minutos.

A continuación, la solución de reacción se diluyó con aproximadamente 40 ml de xileno y se enfrió a una temperatura de aproximadamente 5 °C. El producto metaxalona se recuperó mediante filtración y se purificó mediante tratamiento con aproximadamente 300 ml de xileno a 50 °C.

La metaxalona así obtenida se filtró, se lavó dos veces con xileno y finalmente con agua, y se secó al vacío a aproximadamente 70 °C. El rendimiento fue 57 g, igual al 60% en peso del valor teórico. La pureza medida por HPLC fue igual al 99,8%.

RMN de ¹H

Desplazamiento químico (ppm)	Multiplicidad
2,23	Singlete
3,31	Doblete de dobletes
3,60	Triplete
4,00-4,15	Multiplete
4,81-4,92	Multiplete
6,56	Singlete

6,59	Singlete
7,53	Singlete

RMN de ¹³C

Desplazamiento químico (ppm)
20,9
41,4
68,4
73,5
112,3
122,5
138,6
158,1
158,5

5 **Ejemplo 4**

Análisis de impurezas

10 Tres muestras de metaxalona obtenidas mediante el procedimiento descrito en los ejemplos 1, 2 y 3, respectivamente, se analizaron para determinar las impurezas genotóxicas que contienen epóxidos representadas por los compuestos de fórmulas (VII) y (VIII) descritos anteriormente utilizando el procedimiento que se describe a continuación.

15 Se disolvió 1 mg de la muestra de metaxalona en 1 ml de una mezcla de agua:acetonitrilo:ácido fórmico en proporciones en volumen de 50:50:2. La solución de muestra fue estable a temperatura ambiente (25 °C) durante por lo menos 24 horas. La solución resultante se inyectó en un instrumento para HPLC acoplado a un espectrómetro de masas en tándem. La separación cromatográfica se obtuvo con una columna analítica de fase inversa C18. El eluato se analizó mediante espectrometría de masas en el modo denominado "iones positivos" utilizando la técnica denominada MRM (*Multiple Reaction Monitoring*).

20 El equipo utilizado comprendía una microbomba Perkin-Elmer serie 200, un muestreador automático Perkin-Elmer serie 200, un espectrómetro de masas CL/EM/EM Applied Biosystems API3000 equipado con una fuente TurbolonSpray®, controlado en su totalidad por un programa de gestión informática Applied Biosystems Analyst.

25 La tabla 1 siguiente muestra las condiciones de operación del equipo de HPLC.

TABLA 1

Columna analítica	Discovery HS C18, 3 µm 7,5 x 4,6 mm Número de lote 94633-04 Número de catálogo 569251-U, Supelco
Fase móvil	Disolvente A, agua con el 0,1% de ácido fórmico Disolvente B, acetonitrilo con el 0,1% de ácido fórmico
Flujo	1,5 ml/min
Elución	Elución en gradiente (*)
Volumen inyectado	100 µl
Tiempo de análisis	14 minutos
Fase de lavado del inyector	Agua:acetonitrilo 900:10 (v/v) con el 0,5% de ácido fórmico
Flujo a EM	400 µl/min
Tiempos de retención	
TGIC	1,5 min.
Metaxalona	4,5 min.
Compuesto VII	6,5 min.
Compuesto VIII	8,8 min.
Programa de flujo	
Fase 0; 0-2 min	Al espectrómetro de masas
Fase 1; 2-5 min	Gastada
Fase 2; 5-14 min	Al espectrómetro de masas

30 (*) El programa de elución en gradiente prevé las fases siguientes:

ES 2 605 425 T3

	Disolvente A (%)	Disolvente B (%)
Fase 0; 0-2 min	70	30
Fase 1; 2-10 min	70	30
Fase 2; 10-10,1 min	20	80
Fase 3; 10,1-14 min	70	30

La tabla 2 siguiente muestra las condiciones de operación del equipo para espectrometría de masas en tándem.

5

TABLA 2

Ionización	ESI, modo iones positivos
Temperatura de turbo-gas	550 °C
Voltaje de ionización IS	5500 V
Potencial de enfoque FP	200 V
Potencial de entrada EP	10V
Nebulizador de gas NEB	10
Gas de cortina CUR	15
Gas de colisión CAD	2
Potencial de salida de celda de colisión CXP	15
Potencial de desagrupamiento:	30 V
Energía de colisión	23 V
Modo de adquisición	MRM(*)

(*) Los detalles del modo de adquisición MRM se proporcionan en la tabla siguiente

	Q1 EM (uma)*	Q3 EM (uma)*	Tiempo de retención (ms)
TGIC	298,1	129,9	200
Compuesto VII	420,0	298,0	200
Compuesto VIII	542,0	420,0	200

10

* Unidad de masa atómica

La linealidad del procedimiento se verificó de 0,05 a 2 ppm para todos los analitos con un coeficiente de correlación, calculado mediante el procedimiento de mínimos cuadrados con regresión lineal, igual a 0,9998.

15

La exactitud del procedimiento para el compuesto VII fue típicamente del 90% a 0,05 ppm, del 98% a 0,5 ppm y del 97% a 2 ppm.

20

La exactitud del procedimiento para el compuesto VIII fue típicamente del 110% a 0,05 ppm, del 98% a 0,5 ppm y del 95% a 2 ppm.

La precisión, medida como desviación típica relativa (RSD), para el compuesto VII fue típicamente del 6,1% a 0,05 ppm, del 1% a 0,5 ppm y del 1,7% a 2 ppm.

25

La precisión, medida como desviación típica relativa (RSD), para el compuesto VIII fue típicamente del 10,1% a 0,05 ppm, del 7,3% a 0,5 ppm y del 3,7% a 2 ppm.

30

El límite de detección (LOD) se determinó que era 0,0013 ppm para TGIC, 0,01 ppm para el compuesto (VII) y 0,02 ppm para el compuesto (VIII) con respecto a la relación señal/ruido (S/N) a partir de la fórmula:

$$\text{LOD} = 3 \times \text{S/N}$$

Los resultados se presentan en la tabla 3 siguiente.

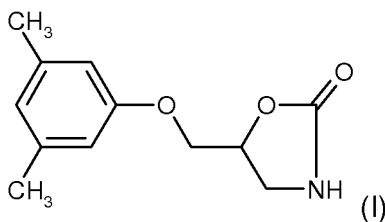
35

TABLA 3

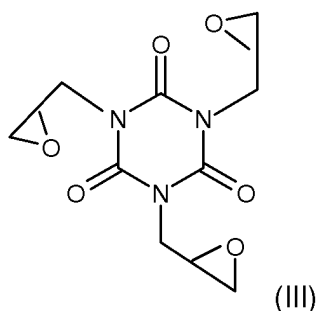
	TGIC	Compuesto VII	Compuesto VIII
Muestra 1	< 0,0013	< 0,01 ppm	< 0,1 ppm
Muestra 2	< 0,0013	< 0,01 ppm	< 0,1 ppm
Muestra 3	< 0,0013	< 0,01 ppm	< 0,1 ppm

REIVINDICACIONES

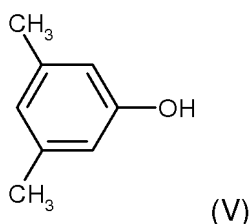
1. Procedimiento de preparación de metaxalona que presenta la fórmula estructural (I) siguiente:



que comprende la reacción de isocianurato de triglicidilo (TGIC) de fórmula (III)



con m-xilenol de fórmula (V)



15 caracterizado por que dicha reacción se lleva a cabo en una mezcla de disolventes que comprende un primer disolvente seleccionado de entre el grupo que consiste en N-metilpirrolidona, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, hexametilfosforamida, dimetilacetamida y acetonitrilo y un segundo disolvente seleccionado de entre el grupo que consiste en ciclohexano, heptano, benceno, tolueno, xileno, mesitileno, naftaleno, clorobenceno, cloroxileno, cloroformo, propiléter, isopropiléter, butiléter, pentiléter, benciléter, tetrahidrofurano (THF), 2-metil-tetrahidrofurano, acetona, metiletilcetona, metilbutilcetona, metilisobutilcetona, 2-pentanona, ciclopentanona y 2-heptanona, comprendiendo dicha mezcla de disolventes desde 5 a 40% en peso de dicho primer disolvente y desde 95 a 60% en peso de dicho segundo disolvente,

25 añadir el TGIC a una temperatura entre 30°C y 50°C y

tras añadir el TGIC elevar la temperatura de la solución de reacción a un valor entre 80°C y 180°C en un periodo entre 120 y 180 minutos a una velocidad de aumento no superior a 1,25°C por minuto.

2. Procedimiento de preparación de metaxalona según la reivindicación 1, caracterizado por que dicho primer disolvente se selecciona de entre el grupo que consiste en N-metilpirrolidona y dimetilformamida.

3. Procedimiento de preparación de metaxalona según la reivindicación 1, caracterizado por que dicho segundo disolvente se selecciona de entre el grupo que consiste en tolueno y xileno.

4. Procedimiento de preparación de metaxalona según la reivindicación 1, caracterizado por que dicho segundo disolvente es la metilisobutilcetona.

5. Procedimiento de preparación de metaxalona según la reivindicación 1, caracterizado por que dicha mezcla de disolventes comprende desde 10 a 30% en peso de dicho primer disolvente y desde 90 a 70% en peso de dicho segundo disolvente.

- 5 6. Procedimiento de preparación de metaxalona según la reivindicación 1, caracterizado por que la solución de reacción comprende además una base orgánica o inorgánica, preferentemente una base inorgánica seleccionada de entre el grupo que comprende óxidos e hidróxidos de metales alcalinos y carbonatos de metales alcalinos o metales alcalinotérreos, y un catalizador de transferencia de fase, preferentemente un haluro de amonio o fosfonio cuaternario.
- 10 7. Procedimiento de preparación de metaxalona según la reivindicación 6, caracterizado por que la solución de reacción comprende una cantidad de dicha base orgánica o inorgánica entre 3 y 10% molar, preferentemente entre 3 y 6% molar, con respecto a la cantidad molar de TGIC presente en dicha solución de reacción.
- 15 8. Procedimiento de preparación de metaxalona según la reivindicación 6, caracterizado por que la solución de reacción comprende una cantidad de dicho catalizador de transferencia de fase entre 0,5 y 5% molar, preferentemente entre 1 y 3% molar, con respecto a la cantidad de TGIC presente en dicha solución de reacción.
- 20 9. Procedimiento de preparación de metaxalona según la reivindicación 6, caracterizado por que la solución que comprende m-xilenol, la base y el catalizador de transferencia de fase disueltos en la mezcla de disolventes se calienta a una temperatura entre 35°C y 45°C antes de añadir el TGIC.
- 25 10. Procedimiento de preparación de metaxalona según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que, después de añadir TGIC, la solución de reacción se calienta gradualmente hasta una temperatura entre 80°C y 180°C en un periodo entre 120 y 180 minutos.
- 30 11. Procedimiento de preparación de metaxalona según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que la solución de reacción se calienta gradualmente a una velocidad de aumento no superior a 1,00°C por minuto, preferentemente no superior a 0,75°C por minuto.
12. Procedimiento de preparación de metaxalona según la reivindicación 11, en el que al final de la fase de ascenso gradual de la temperatura se añade de nuevo a la solución de reacción de partida una cantidad de base entre 3 y 10% molar, preferentemente entre 5 y 8% molar, con respecto a la cantidad molar de TGIC presente en la solución de reacción de partida.