

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 654 863**

51 Int. Cl.:

C07D 207/273 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.04.2012 PCT/CN2012/074501**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.02.2013 WO13020388**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.04.2012 E 12822488 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.09.2017 EP 2743259**

54 Título: **Procedimiento para purificar (S)-oxiracetam**

30 Prioridad:

11.08.2011 CN 201110229933

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

15.02.2018

73 Titular/es:

**CHONGQING RUZER PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
No. 9 Qinye Road, Yubei District
Chongqing 401120, CN**

72 Inventor/es:

**YE, LEI y
RONG, ZUYUAN**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 654 863 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 purificar (S)-oxiracetam.

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a un procedimiento de purificación mediante cristalización, en particular, se refiere a un procedimiento de purificación de (S)-4-hidroxi-2-oxo-1-pirrolidina acetamida mediante cristalización.

10 Descripción de la técnica anterior

15 El oxiracetam es un fármaco nootrópico, que es sintetizado en primer lugar por Smith Kline Beecham Ltd de Italia en 1974 y entra en el mercado en 1987 en Italia. El (S)-oxiracetam es un enantiómero único del oxiracetam, cuya denominación química es (S)-4-hidroxi-2-oxo-1-pirrolidina acetamida (al que se hace referencia en adelante como (S)-oxiracetam para abreviar).

20 El oxiracetam puede promover la síntesis de la fosforil colina y la fosforil etanolamina, y promueve el metabolismo cerebral, presenta unos efectos estimulantes para la vía nerviosa central específica a través de la barrera hematoencefálica, aumenta la razón ATP/ADP en el cerebro y aumenta la síntesis de la proteína y el ácido nucleico en el cerebro, puede mejorar las funciones de aprendizaje y memoria de los pacientes con un trastorno de la inteligencia, y el fármaco no presenta por sí mismo una actividad vascular directa, ni una excitación central, su influencia sobre las capacidades de aprendizaje y memoria es un efecto promotor persistente.

25 Los documentos CN1513836, CN1948285 y CN101121688 informan respectivamente de un procedimiento para la síntesis de un racemato que consiste en dos isómeros (S)-oxiracetam y (R)-oxiracetam; los documentos CN101367757 y CN101575309 informan respectivamente de un procedimiento para la preparación de (S)-oxiracetam; los documentos CN1424034, CN1555794, CN1562000 y CN101152175 informan respectivamente de un procedimiento de preparación de una formulación de inyección de oxiracetam, un comprimido dispersable de oxiracetam, una formulación liofilizada de oxiracetam y una nueva formulación de oxiracetam; el documento WO 93/06826 divulga que el (S)-oxiracetam presenta unos efectos terapéuticos buenos sobre la mejora de la inteligencia. Sin embargo, actualmente el procedimiento para la purificación de (S)-oxiracetam es complicado o la pureza del producto no es lo suficientemente elevada, resultando así difícil preparar (S)-oxiracetam con una pureza elevada a bajo coste y una condición de procedimiento simple.

35 Sumario de la invención

40 Un objetivo de la invención es proporcionar un procedimiento de purificación de (S)-oxiracetam. El procedimiento de purificación es simple y de bajo coste, y el (S)-oxiracetam preparado mediante el mismo contiene una baja impureza y resulta de una pureza elevada.

El objetivo de la presente invención se consigue mediante las soluciones técnicas siguientes:

45 Un procedimiento de purificación de (S)-oxiracetam, caracterizado por que presenta las etapas siguientes:

(1) disolver el (S)-oxiracetam en bruto en agua para formar una disolución, en el que la razón de volumen másico (g/ml) del (S)-oxiracetam en bruto respecto a agua está comprendida entre 1:0,5 y 1:2, manteniéndose a continuación la disolución obtenida a una temperatura de 5 a 15°C durante 1 a 3 días para precipitar cristales transparentes incoloros;

50 (2) filtrar y lavar con agua con hielo de 0 a 5°C;

(3) secar al vacío para obtener (S)-oxiracetam con una pureza elevada.

55 Para precipitar el (S)-oxiracetam disuelto en el agua de manera suficiente, la razón de volumen másico (g/ml) de (S)-oxiracetam en bruto respecto a agua en la etapa (1) descrita anteriormente es preferentemente 1:0,8; y la disolución se mantiene a una temperatura de preferentemente 11°C. Para mejorar además la pureza del (S)-oxiracetam obtenido finalmente, la temperatura del agua con hielo utilizada en la etapa (2) descrita anteriormente es de 2 a 4°C, y más preferentemente 3°C; la razón de volumen másico (g/ml) de los cristales precipitados respecto a agua con hielo en la etapa (2) descrita anteriormente es preferentemente 1:1 a 1:2. Más preferentemente, el secado al vacío en la etapa (3) descrita anteriormente es realizado a una temperatura de 26 a 28°C durante 4 a 5 horas.

60

Específicamente, un procedimiento de purificación de (S)-oxiracetam es realizado mediante las etapas siguientes:

- (1) disolver el (S)-oxiracetam en bruto (pureza $\leq 89\%$) en agua para formar una disolución, a continuación la disolución obtenida permanece a 11°C durante 26 a 28 horas para precipitar unos cristales transparentes incoloros; la razón de volumen másico (g/ml) del (S)-oxiracetam en bruto respecto a agua es 1:0,8;
- (2) filtrar los cristales transparentes incoloros obtenidos descritos anteriormente, lavar con agua con hielo; estando la razón de volumen másico (g/ml) de los cristales precipitados obtenidos respecto a agua con hielo comprendida entre 1:1 y 1:2, siendo la temperatura del agua con hielo de 3°C ;
- (3) a continuación secar al vacío a una temperatura de 26 a 28°C durante 4 a 5 horas para obtener un (S)-oxiracetam con una pureza elevada.

La presente invención presenta las ventajas siguientes:

No resulta difícil para un experto en la materia conocer que el (S)-oxiracetam presenta una solubilidad en agua buena y que puede disolver en agua rápidamente para formar una disolución, se considera por lo tanto siempre que resulta impracticable purificar el (S)-oxiracetam utilizando agua como disolvente. Con conceptos convencionales, se han adoptado en el contexto de la presente invención unos disolventes orgánicos para purificar el (S)-oxiracetam, y se han realizado unos numerosos estudios experimentales para explorar de manera continua diversas etapas y condiciones de procedimiento, sin embargo la pureza del (S)-oxiracetam obtenido finalmente no puede cumplir el requisito deseable. Se descubrió en el contexto de la presente invención de manera accidental que en uno de los experimentos a largo plazo, que adopta un procedimiento de purificación que utiliza agua como disolvente puede mejorar de manera eficaz la pureza del (S)-oxiracetam en bruto desde 89% a $98-98,4\%$ de pureza por HPLC, mejorando así enormemente la pureza del (S)-oxiracetam; mientras tanto el procedimiento de la invención resulta simple con unas condiciones de control leves, de bajo coste, respetuoso con el medio ambiente sin la polución causada por un disolvente orgánico, y resulta muy adecuado para la fabricación a gran escala.

Descripción detallada de las formas de realización preferidas

Ejemplo 1

Se realiza un procedimiento de purificación de (S)-oxiracetam mediante las etapas siguientes:

Se disuelve 1 g de (S)-oxiracetam en bruto (pureza de 89%) en 0,8 ml de agua, y se deja que la disolución obtenida permanezca a 11°C durante 28 horas para precipitar unos cristales transparentes incoloros. Los cristales transparentes incoloros son filtrados, lavados con 1 ml de agua con hielo de 3°C , y secados al vacío a una temperatura de $26-28^{\circ}\text{C}$ durante 4-5 horas para obtener 0,7 g de un producto cristalino incoloro en una pureza por HPLC de $98,4\%$.

La preparación del (S)-oxiracetam en bruto que se describe anteriormente se realiza mediante las etapas siguientes:

- (a) Son cargados 28,50 g de clorhidrato de glicinamida, 20,65 g de bicarbonato sódico y 200 ml de etanol anhidro en un matraz de fondo redondo de tres bocas para proporcionar una mezcla, y el valor de pH es mantenido a aproximadamente 7,4. A continuación la mezcla es calentada a reflujo con agitación;
- (b) tras el reflujo durante 2 horas, se añaden por goteo 39,08 g de etil (S) 4-cloro-3-hidroxitirato. Durante el procedimiento de adición, se añaden otros 20,65 g de bicarbonato sódico en cinco partes, y se controla la cantidad de la base añadida en cada parte detectando el valor de pH de la mezcla de reacción para mantenerlo $\leq 8,5$;
- (c) tras la compleción de la adición de etil (S) 4-cloro-3-hidroxitirato, se somete a reflujo adicionalmente la mezcla de reacción durante 24 horas. Finaliza la reacción hasta que el contenido de (S)-4-hidroxi-2-oxo-1-pirrolidina acetamida medido mediante HPLC es de 74% . La disolución obtenida es filtrada térmicamente y concentrada para obtener un producto en bruto de (S)-4-hidroxi-2-oxo-1-pirrolidina acetamida;
- (d) se disuelve el producto en bruto obtenido en 50 ml de agua para obtener la disolución, siendo tratada la disolución obtenida con 500 ml de resina de intercambio catiónico de tipo estireno de ácido fuerte 001x7 y se recogen las fracciones que contienen los productos. La disolución acuosa recogida es neutralizada con resina de intercambio iónico de tipo estireno de base fuerte 201x7. Se determina la neutralización como completada hasta que el valor de pH medido de la disolución alcanza $7,0 \pm 0,1$.

Ejemplo 2

Se realiza un procedimiento de purificación de (S)-oxiracetam mediante las etapas siguientes:

- 5 Se añaden 16 l de agua para disolver 8 kg de (S)-oxiracetam en bruto (pureza de 89%), y se deja que la disolución obtenida permanezca a 15°C durante 30 horas para precipitar unos cristales transparentes incoloros. Los cristales transparentes incoloros son filtrados, lavados con 10,5 l de agua con hielo de 4°C, y son secados al vacío a la temperatura ambiente durante 5 horas para obtener 5 kg de un producto cristalino incoloro en una pureza por HPLC de 98,2%.

10

Ejemplo 3

Se realiza un procedimiento de purificación de (S)-oxiracetam mediante las etapas siguientes:

- 15 Se añaden 0,6 l de agua para disolver 1 kg de (S)-oxiracetam en bruto (pureza de 89%), dejándose la disolución obtenida permanecer a 8°C durante 25 horas para precipitar unos cristales transparentes incoloros. Los cristales transparentes incoloros son filtrados, lavados con 0,8 l de agua con hielo de 5°C, y son secados al vacío a 30°C durante 4 horas para obtener 0,6 kg de un producto cristalino incoloro en una pureza por HPLC de 98,3%.

20

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de purificación de (S)-oxiracetam, caracterizado por que presenta las etapas siguientes:
 - 5 (1) disolver el (S)-oxiracetam en bruto en agua para formar una disolución, hacer a continuación que la disolución obtenida permanezca a una temperatura de 5 a 15°C durante 1 a 3 días para precipitar unos cristales transparentes incoloros, en el que la razón de volumen másico (g/ml) del (S)-oxiracetam en bruto respecto al agua está comprendida entre 1:0,5 y 1:2;
 - 10 (2) filtrar y lavar con agua con hielo a una temperatura de 0 a 5°C;
 - (3) secar al vacío para obtener un (S)-oxiracetam puro con una pureza elevada.
- 15 2. Procedimiento de purificación según la reivindicación 1 caracterizado por que: la razón de volumen másico (g/ml) del (S)-oxiracetam en bruto respecto al agua en la etapa (1) es 1:0,8, y la disolución permanece a una temperatura de 11°C.
- 20 3. Procedimiento de purificación según la reivindicación 1 o 2 caracterizado por que: la temperatura del agua con hielo utilizada en la etapa (2) es de 2 a 4°C; estando la razón de volumen másico (g/ml) de los cristales precipitados respecto al agua con hielo en la etapa (2) comprendida entre 1:1 y 1:2.
- 25 4. Procedimiento de purificación según la reivindicación 3 caracterizado por que: la temperatura del agua con hielo utilizada en la etapa (2) es de 3°C.
5. Procedimiento de purificación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 caracterizado por que:
el secado al vacío en la etapa (3) se realiza a una temperatura de 26 a 28°C durante 4 a 5 horas.
- 30 6. Procedimiento de purificación según la reivindicación 1 que comprende las etapas siguientes:
 - 35 (1) disolver el (S)-oxiracetam en bruto (pureza $\leq 89\%$) en agua para formar una disolución, a continuación hacer que la disolución obtenida permanezca a una temperatura de 11°C durante 26 a 28 horas para precipitar unos cristales transparentes incoloros; siendo la razón de volumen másico (g/ml) del (S)-oxiracetam en bruto respecto al agua 1:0,8;
 - (2) filtrar los cristales transparentes incoloros obtenidos y lavar con agua con hielo; estando la razón de volumen másico (g/ml) de los cristales transparentes incoloros precipitados respecto al agua con hielo comprendida entre 1:1 y 1:2, y siendo la temperatura del agua con hielo de 3°C;
 - 40 (3) a continuación secar al vacío a una temperatura de 26 a 28°C durante 4 a 5 horas para obtener un (S)-oxiracetam con una pureza elevada.