

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 660 393**

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/CN2012/074516**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.02.2013 WO13020389**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.04.2012 E 12822382 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.11.2017 EP 2743258**

54 Título: **Método para purificar levo-oxiracetam**

30 Prioridad:

11.08.2011 CN 201110229931

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

22.03.2018

73 Titular/es:

**CHONGQING RUNZE PHARMACEUTICAL
COMPANY LIMITED (100.0%)
No.9 Qinye Road Yubei
Chongqing 401120, CN**

72 Inventor/es:

**YE, LEI y
RONG, ZUYUAN**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 660 393 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

Método para purificar levo-oxiracetam

Campo de la invención

5 Esta invención se relaciona con un método de purificación por cristalización, en particular se relaciona con un método de purificación de levo-4-hidroxi-2-oxo-1-pirrolidina acetamida por cristalización.

Descripción de la técnica anterior

10 Oxiracetam (Oxiracetam) es un medicamento nootrópico, que se sintetiza por primera vez por Italy Smith Kline Beecham Ltd en 1974 y entró en el mercado en 1987 en Italia. El (S)-oxiracetam es un enantiómero único de oxiracetam, y su nombre químico es (S)-4-hidroxi-2-oxo-1-pirrolidina acetamida (en lo sucesivo, levo-oxiracetam, para abreviar).

15 Oxiracetam puede promover la síntesis de fosforil colina y fosforil etanolamina, y promover el metabolismo cerebral, muestra efectos estimulantes a la vía nerviosa central específica a través de la barrera de sangre-cerebro, aumenta la proporción ATP/ADP en el cerebro y aumenta la síntesis de proteína y ácido nucleico en el cerebro, puede mejorar las funciones de aprendizaje y memoria de los pacientes con trastorno de inteligencia, y el medicamento en sí mismo no tiene actividad vascular directa, ni la excitación central, su influencia en las habilidades de aprendizaje y memoria es un efecto de promoción persistente.

20 Los documentos CN1513836, CN1948285 y CN101121688 informan respectivamente de un proceso para la síntesis de racemato de dos isómeros levo-oxiracetam y dextro-oxiracetam; los documentos CN101367757 y CN101575309 informan respectivamente de un método para la preparación de levo-oxiracetam; los documentos CN1424034, CN1555794, CN1562000 y CN101152175 informan respectivamente de un método para la preparación de una formulación inyectable de oxiracetam, una tableta dispersable de oxiracetam, una formulación liofilizada de oxiracetam y una formulación novedosa de oxiracetam; el documento WO93/06826 divulga que el levo-oxiracetam tiene buenos efectos terapéuticos en la mejora de la inteligencia. Sin embargo, actualmente el proceso para la purificación de levo-oxiracetam es complicado o la pureza del producto no es lo suficientemente alta, por lo que es difícil preparar levo-oxiracetam con alta pureza a bajo coste y condiciones de proceso simples.

Resumen de la invención

30 Un objetivo de la invención es proporcionar un método de purificación de levo-oxiracetam. El método de purificación es simple y tiene un bajo coste, y el levo-oxiracetam preparado por el mismo contiene bajas impurezas y es de alta pureza. El objetivo de la presente invención se logra mediante las siguientes soluciones técnicas:

Un método de purificación de levo-oxiracetam, caracterizado porque:

35 (1) disolver levo-oxiracetam crudo en agua para formar una solución, añadir un solvente orgánico gota a gota a la solución hasta que la solución se vuelva turbia para obtener una mezcla, en la que el solvente orgánico es etanol, propanol o isopropanol, después se permite mantener la mezcla a una temperatura de 0 a 18°C durante 1 a 3 días, y precipitar cristales incoloros transparentes;

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

(3) secar al vacío para obtener levo-oxiracetam con alta pureza.

40 Con el fin de permitir que el levo-oxiracetam disuelto en el agua se precipite suficientemente, la proporción de volumen de masa (g/mL) de levo-oxiracetam crudo a agua en el paso (1) descrito anteriormente, es preferiblemente de 1:0.5 a 1:2, y aún más preferiblemente de 1:0.75; la mezcla obtenida en el paso (1) descrito anteriormente se encuentra preferiblemente a una temperatura de 5 a 15°C, y más preferiblemente de 9°C.

45 Con el fin de mejorar aún más la pureza del levo-oxiracetam obtenido finalmente, el agua helada usada en el paso (2) descrito anteriormente es de 1 a 3°C, y aún más preferiblemente 2°C; la proporción de volumen de masa (g/mL) de cristales que se precipitan en el paso (1) descrito anteriormente a agua helada es preferiblemente de 1:1 a 1:2. Más preferiblemente, el secado al vacío en el paso (3) descrito anteriormente se lleva a cabo a 26-28°C durante 4 a 5 horas.

En particular, un método de purificación de levo-oxiracetam se realiza mediante los siguientes pasos:

50 (1) disolver levo-oxiracetam crudo (pureza \leq 89%) en agua para formar una solución, añadir propanol gota a gota a la solución hasta que la solución se vuelva turbia para obtener una mezcla, luego la mezcla se deja reposar a una temperatura de 9°C durante 29 a 30 horas, y se precipitan cristales incoloros transparentes; la proporción de volumen de masa (g/mL) del levo-oxiracetam crudo al agua es de 1: 0.75;

(2) filtrar los cristales incoloros transparentes precipitados en los pasos anteriores y lavarlos con agua helada; la proporción de volumen de masa (g/ml) de los cristales transparentes incoloros precipitados en el paso (1) al agua helada oscila entre 1:1 y 1:2, y la temperatura del agua helada es 2°C;

5 (3) Luego, secar al vacío a una temperatura de 26 a 28°C durante 4 a 5 horas para obtener levo-oxiracetam con alta pureza.

La presente invención tiene las siguientes ventajas: No es difícil para una persona experta en la técnica saber que el levo-oxiracetam tiene una buena solubilidad en agua y puede disolverse en agua rápidamente para formar una solución, por lo que la gente siempre considera que es impracticable purificar levo-oxiracetam usando agua como solvente. Con ideas convencionales, el inventor ha adoptado solventes orgánicos para purificar levo-oxiracetam y ha
10 llevado a cabo numerosos estudios experimentales para explorar continuamente diversos pasos y condiciones de proceso, sin embargo, la pureza del levo-oxiracetam obtenida finalmente no puede cumplir el requisito deseable. El inventor descubrió accidentalmente que en uno de los experimentos a largo plazo, la adopción de un proceso de purificación que usa agua y solvente orgánico puede mejorar efectivamente la pureza del levo-oxiracetam crudo del 89% al 97.5-98.2% de pureza HPLC, lo que mejora la pureza del levo-oxiracetam; mientras tanto, el método de la
15 invención es simple con condiciones de control suaves, bajo coste, amigables con el medio ambiente sin la contaminación causada por el solvente orgánico, y es muy adecuado para la fabricación a gran escala.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

Ejemplo 1

Se realizó un método de purificación de levo-oxiracetam mediante los siguientes pasos:

20 Se disolvió 1 g de levo-oxiracetam crudo (89% de pureza) en 0.75 mL de agua para formar una solución. Agregar el solvente orgánico propanol gota a gota a la solución hasta que la solución se vuelva turbia para obtener una mezcla. A continuación, la mezcla se dejó en reposo a 9°C durante 30 horas, se precipitaron cristales incoloros transparentes. Los cristales incoloros transparentes se filtraron, se lavaron con 2 mL de agua helada a 2°C de la parte superior y se secaron al vacío a 28°C durante 4.5 horas para obtener 0.5 g de producto cristalino incoloro con
25 una pureza de HPLC del 98.2%.

La preparación del levo-oxiracetam crudo descrito anteriormente se realiza mediante los siguientes pasos:

- (a) Se cargaron 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 formar una mezcla, y el valor de pH se mantuvo a aproximadamente 7.4. Luego la mezcla se calentó a reflujo con agitación;
- 30 (b) Después de calentar a reflujo durante 2 horas, se añadieron 39.08 g de (S) 4-cloro-3-hidroxitirato de etilo a la mezcla gota a gota. Durante el proceso de adición, se añadieron otros 20.65 g de bicarbonato de sodio en cinco partes, y la cantidad de la base añadida en cada parte se controló detectando el valor de pH para mantenerlo ≤ 8.5 ;
- (c) La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 24 horas después de que se completara la adición de (S) 4-cloro-3-hidroxitirato de etilo. La reacción se terminó hasta que el contenido de levo-4-hidroxi-2-oxo-1-pirrolidina acetamida medido por HPLC fue del 74%. La solución obtenida se filtró térmicamente y se concentró para obtener
35 un producto crudo de levo-4-hidroxi-2-oxo-1-pirrolidina acetamida;
- (d) El producto crudo obtenido se disolvió en 50 ml de agua para obtener una solución, la solución se trató con 500 mL de resina de intercambio catiónico de tipo ácido de estireno fuerte 001x7 y se recogieron las fracciones que contenían productos. La solución acuosa recogida se neutralizó con una resina de intercambio aniónico de tipo estireno base fuerte 201x7. La neutralización se determinó como completada hasta que el valor de pH medido de la
40 solución alcanzó 7.060.1.

Ejemplo 2

Se realizó un método de purificación de levo-oxiracetam mediante los siguientes pasos:

45 Se añadieron 6 L de agua para disolver 5 kg de levo-oxiracetam crudo (89% de pureza) y se formó una solución, luego se añadió gota a gota un solvente orgánico como etanol, propanol o isopropanol hasta que la solución se volvió turbia para formar una mezcla, luego la mezcla se dejó reposar a 12°C durante 29 horas y se precipitaron cristales incoloros transparentes. Los cristales incoloros transparentes precipitados se filtraron, se lavaron con 4L de agua helada a 5°C de la parte superior y se secaron al vacío a temperatura ambiente durante 5 horas para obtener 2.5 kg de producto cristalino incoloro con una pureza de HPLC del 98%.

50 Ejemplo 3 (no es parte de la invención)

Se realizó un método de purificación de levo-oxiracetam mediante los siguientes pasos:

ES 2 660 393 T3

- 5 Se añadieron 1.5 L de agua para disolver 1 kg de levo-oxiracetam crudo (89% de pureza) para obtener una solución, luego se añadió gota a gota un solvente orgánico THF hasta que la solución se volvió turbia para formar una mezcla, luego se dejó a la mezcla permanecer a 6°C durante 30 horas y se precipitaron cristales incoloros transparentes. Los cristales transparentes incoloros precipitados se filtraron, se lavaron con 0.5 L de agua helada de 1°C y se secaron al vacío a 28°C durante 4 horas para obtener 0.4 kg de productos cristalinos incoloros con una pureza de HPLC del 97.8%.

REIVINDICACIONES

1. Un método de purificación de levo-oxiracetam, caracterizado porque se realiza siguiendo los siguientes pasos:
- 5 (1) disolver levo-oxiracetam crudo en agua para formar una solución; añadir un solvente orgánico gota a gota a la solución hasta que la solución se vuelva turbia para obtener una mezcla, en la que el solvente orgánico es etanol, propanol o isopropanol; y en el que la mezcla se deja reposar a una temperatura de 0 a 18°C durante 1 a 3 días, y se precipitan cristales transparentes incoloros;
- (2) filtrar y lavar con agua helada de 0 a 5°C;
- (3) secar al vacío para obtener levo-oxiracetam con alta pureza.
- 10 2. El método de purificación de levo-oxiracetam de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque: la proporción de volumen de masa (g/ml) del levo-oxiracetam crudo al agua en el paso
- (1) varía entre 1:0.5 y 1:2, la temperatura para el reposo de la mezcla es de 5 a 15°C.
3. El método de purificación de levo-oxiracetam de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado porque: la proporción de volumen de masa (g/ml) del levo-oxiracetam crudo al agua en el paso (1) es 1:0.75, la temperatura para el reposo de la mezcla es de 9°C.
- 15 4. El método de purificación de levo-oxiracetam de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque: el agua helada usada en el paso (2) es de 1 a 3°C; la proporción de volumen de masa (g/ml) de los cristales precipitados en el paso (1) al agua helada varía entre 1:1 a 1: 2.
5. El método de purificación de levo-oxiracetam de acuerdo con la reivindicación 4, caracterizado porque: el agua helada usada en el paso (2) es de 2°C.
- 20 6. El método de purificación de levo-oxiracetam de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado porque: el secado al vacío en el paso (3) se lleva a cabo a una temperatura de 26 a 28°C durante 4 a 5 horas.
7. El método de purificación de levo-oxiracetam de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende los siguientes pasos:
- 25 (1) disolver levo-oxiracetam crudo ($\leq 89\%$ de pureza) en agua para formar una solución; añadir propanol gota a gota a la solución hasta que la solución se vuelva turbia para obtener una mezcla, luego la mezcla se deja reposar a una temperatura de 9°C durante 29 a 30 horas, y se precipitan cristales incoloros transparentes; la proporción de volumen de masa (g/ml) del levo-oxiracetam crudo al agua es de 1:0.75;
- (2) filtrar los cristales transparentes incoloros precipitados y lavarlos con agua helada, la proporción de volumen de masa (g/ml) de los cristales incoloros transparentes precipitados en el paso (1) al agua helada varía entre 1:1 y 1:2,
- 30 la temperatura del agua helada es de 2°C;
- (3) luego secar al vacío a una temperatura de 26 a 28°C durante 4 a 5 horas para obtener levo-oxiracetam con alta pureza.