(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 660 751**

(51) Int. Cl.:

C07B 57/00 (2006.01)
C07C 227/34 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.04.2011** **PCT/HU2011/000030**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **13.10.2011** **WO11124934**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.04.2011** **E 11718776 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.12.2017** **EP 2556040**

(54) Título: **Proceso industrial para la síntesis de (S)-(+)-pregabalina**

(30) Prioridad:

08.04.2010 HU P1000186

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.03.2018

(73) Titular/es:

RICHTER GEDEON NYRT. (100.0%)
Gyömr i út 19-21
1103 Budapest, HU

(72) Inventor/es:

NEU, JÓZSEF;
FOGASSY, ELEMÉR;
SZALMA, NIKOLETTA;
KÁLVIN, PÉTER;
SCHINDLER, JÓZSEF;
JAKAB, GÁBOR;
GARADNAY, SÁNDOR y
PÁLOVICS, EMESE

(74) Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

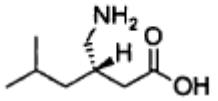
ES 2 660 751 T3

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).

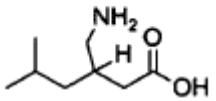
DESCRIPCIÓN

Proceso industrial para la síntesis de (S)-(+)-pregabalina

La invención se refiere a un proceso industrial para la síntesis de (*S*)-(+) - pregabalina cuyo nombre químico es ácido (S)-(+)-3-(amino-metil)-5-metil-hexanoico en alta pureza.



(*S*)-(+)-pregabalina (1)



pregabalina racémica (2)

La síntesis de (*S*)-(+)-pregabalina (1) se describe en la Patente US 5637767. La pregabalina racémica se cristaliza con ácido (S)-(+)- mandélico de isopropanol que contiene 3% de agua que se descompuso en tetrahidrofurano (THF) y la (S)-(+)-pregabalina bruta obtenida se recristalizó en isopropanol de nuevo. La estequiometria de la pregabalina racémica usada (2): ácido (S)-(+)- mandélico: isopropanol: THF = 3,63: 5,43: 51,0: 16,3.

El documento WO 2009 122215 A1 también describe la síntesis de (*S*)-(+)-pregabalina (1). De acuerdo con la descripción se usó ácido (2R, 3R)-(+)-tartárico en la mezcla de n-butanol: agua = 9: 1. La sal diastereomérica bruta se recristalizó a partir de la mezcla de isopropanol: agua = 4:1 y se descompuso con N, N-diisopropil-amina. El crudo (*S*)-(+)-pregabalina (1) se recristalizó a partir de la mezcla de isopropanol: agua = 3: 1. La desventaja de este proceso es el gran exceso de los materiales de partida.

La invención se refiere a un proceso para la síntesis de (*S*)-(+)-pregabalina (1) partiendo de pregabalina racémica (2) en solución acuosa. La pregabalina racémica acuosa (2) se hizo reaccionar con un ácido α-hidroxi-carboxílico quiral o con la mezcla de ácidos α-hidroxi-carboxílicos en el caso deseado en la presencia de un ácido aquiral y luego se delibera la sal diastereomérica obtenida. En el caso deseado, el residuo de pregabalina racémica (2) se regenera. Como el ácido α-hidroxi-carboxílico, se usa ácido (2R, 3R)-(+)-tartárico o ácido (*S*)-(+)-mandélico.

La pregabalina racémica (2) se hace reaccionar con 0,5-1,0 equivalentes molares de ácido α-hidroxi-carboxílico quiral y 0,5-0,0 equivalentes molares de otro ácido α-hidroxi-carboxílico quiral en el caso deseado en la presencia de 0,5-0,0 equivalentes molares de ácido aquiral.

De acuerdo con otra realización del proceso de la invención, la pregabalina racémica (2) se hace reaccionar en solución acuosa con 0,5-0,9 equivalentes molares de ácido α-hidroxi-carboxílico quiral y 0,5-0,1 equivalentes molares de otro ácido α-hidroxi-carboxílico quiral y en el caso deseado en la presencia de 0,1-0,5 equivalentes molares de ácido aquiral.

La sal obtenida de (*S*)-(+)-pregabalina (1) con ácido quiral se filtra preferiblemente y luego se recristaliza en agua y se hace reaccionar con hidróxido de amonio acuoso. La (*S*)-(+)-pregabalina (1) cristalina se filtra, se recristaliza en agua.

La sal de (*S*)-(+)-pregabalina (1) con ácido α-hidroxi-carboxílico quiral se filtra preferiblemente después de 1 hora de cristalización y se recristaliza en agua.

La sal de (*S*)-(+)-pregabalina (1) con ácido α-hidroxi-carboxílico quiral se filtra después de 12 horas de cristalización y se recristaliza dos veces en agua.

El líquido madre se cristalizó durante 12 horas, se filtró, la sal diastereomérica bruta obtenida y el líquido madre de la fracción previa se unificaron. Se añadió ácido α-hidroxi-carboxílico quiral y ácido aquiral a la mezcla de pregabalina racémica (2) y se cristalizó la sal diastereomérica de (*S*)-(+)-pregabalina (1) obtenida.

La sal diastereomérica bruta que contenía líquidos madre se trabajó de la misma manera.

Como ácido α-hidroxi-carboxílico quiral ácido (2R, 3R)-(+)-tartárico o ácido (*S*)-(+)-mandélico se usó.

Como ácido aquiral se usaron preferiblemente ácido clorhídrico, ácido benzoico, ácido salicílico o ácido fenilacético.

La sal diastereomérica que contiene (*S*)-(+)-pregabalina (1) recristalizada se calentó con hidróxido de amonio acuoso hasta que se completó la disolución y luego se filtró la (*S*)-(+)-pregabalina (1) cristalina.

En el caso deseado, la (*S*)-(+)-pregabalina (1) se recristaliza.

El líquido madre obtenido se acidifica con ácido clorhídrico y el ácido (*S*)-(+)- mandélico cristalino se filtra.

El primer líquido madre de la cristalización se hace reaccionar con hidróxido de amonio, la mezcla de (*R*)-(-)-pregabalina se filtra y en el caso deseado este proceso se repite.

El racémico y la mezcla de (*R*)-(-)-pregabalina se hacen reaccionar con ácido oxálico que es equivalente con la parte racémica y con ácido clorhídrico que es equivalente con el enantiómero. El oxalato de pregabalina racémico se hace reaccionar con hidróxido de amonio acuoso y la pregabalina racémica precipitada (2) se filtra.

El acetato de amonio se disolvió en el líquido madre obtenido por la resolución con ácido (R,R)-(+)-tartárico. Luego, la pregabalina racémica (2) se precipitó con tartrato de hidrogeno de amonio. La pregabalina racémica (2) puede regenerarse y devolverse al proceso de resolución.

El objeto de la invención fue la elaboración de un nuevo proceso aplicable industrialmente, de acuerdo con el cual la preparación de la (*S*)-(+)-pregabalina (1) es rentable, se puede llevar a cabo fácilmente con tecnología simple.

De acuerdo con la presente invención, se ha encontrado que los ácidos α-hidroxil carboxílicos tales como ácido tartárico y ácido mandélico son adecuados para la preparación de (*S*)-(+)-pregabalina (1) solo en solución acuosa a partir de la forma racémica de los mismos.

Sorprendentemente, se encontró que se puede hacer una buena selección enantiomérica con una proporción 0,5 a 0,9 equivalentes molares de estos agentes de resolución calculados para la pregabalina racémica (2). La selección enantiomérica puede mejorarse si la otra cantidad equivalente molar del ácido requerido se sustituye por otro ácido quiral o aquiral y como agente de resolución se usa una mezcla de ácidos.

Esta mezcla de ácidos dio como resultado una buena selectividad diastereomérica cuando se usó alcohol acuoso como solvente.

La mezcla de ácido (*S*)-(+)-mandélico y ácido (*R,R*)-(+)-tartárico, ácido clorhídrico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido fenilacético se usó en la proporción molar de 1:1.

Sorprendentemente, se encontró que mediante la recristalización del producto diastereoisomérico bruto, la solución acuosa contiene preferiblemente otro ácido quiral o aquiral que es diferente del diastereómero.

Se ha encontrado que en la cristalización diastereomérica del compuesto racémico y la solución de la mezcla de resolución se produce el control cinético de los ácidos y, por lo tanto, la sal diastereomérica que contiene (*S*)-(+)-pregabalina (1) puede precipitarse más fácilmente.

La mezcla de reacción se filtró rápidamente después de que comenzó la cristalización. Este producto diastereoisomérico puro se puede obtener solo con la recristalización del diastereómero cristalizante largo (12 horas).

También se ha encontrado que en el caso de usar el control cinético, el producto diastereoisomérico menos puro cristalizado durante un período prolongado (12 horas) puede usarse nuevamente en la siguiente resolución.

Se ha encontrado que el enantiómero se puede deliberar mediante hidróxido de amonio acuoso de la sal diastereomérica que contiene (*S*)-(+)-pregabalina (1).

La cantidad principal del agente de resolución por ejemplo ácido (*S*)-(+)-mandélico se precipita durante la separación de (*S*)-(+)-pregabalina (1) con hidróxido de amonio acuoso. El líquido madre obtenido se acidifica y el agente de resolución precipitado se puede regenerar de esta manera.

Se ha encontrado que tratando el líquido madre obtenido por la filtración de la sal diastereomérica bruta con hidróxido de amonio se precipita la mezcla de enantiómeros de pregabalina que contiene racémico y (*R*)-(-)-pregabalina.

Sorprendentemente se encontró que en la solución acuosa la mezcla de enantiómeros que contiene pregabalina racémica (2) se hizo reaccionar con un equivalente molar de ácido oxálico y el producto obtenido se precipitó. La separación se llevó a cabo preferiblemente con una mezcla de ácidos, por ejemplo la mezcla de ácido oxálico y ácido clorhídrico.

De lo anterior se desprende que la parte principal de la pregabalina no disuelta se puede deliberar desde oxalato de pregabalina con hidróxido de amonio acuoso.

También se ha encontrado que si se agrega acetato de amonio al líquido madre de la resolución con ácido (2R, 3R)-(+)-tartárico, entonces, además del tartrato de hidrógeno y amonio, sorprendentemente la pregabalina racémica (2) de la solución también se precipita

Si esta mezcla se trata con hidróxido de amonio, la pregabalina racémica (2) puede regenerarse y devolverse al proceso de resolución.

El proceso se ilustra con los siguientes ejemplos:

Ejemplo 1

En un matraz se añadió 1,6 g (0,01 moles) de pregabalina racémica (2), 0.8 g (0,0053 moles) de ácido (S)-(+)-mandélico y 0,42 cm^3 (0,0051 moles) de ácido clorhídrico al 37% diluido con 3 cm^3 de agua. La mezcla de reacción se calentó a 70°C, se sembró, se agitó durante 10 minutos y el diastereómero obtenido se lavó con 2 x 0,4 cm^3 de agua.

Se obtiene 1,0 g (66,7%) de (S)-(+)-pregabalina (1) que contiene sal de diastereómero, $[\alpha]_D$=+10,7(c=1, agua)

Ejemplo 2

En un matraz se añadió 5,0 g (0,0314 moles) de pregabalina racémica (2), 4,31 g (0,0283 moles) de ácido (S)-(+)-mandélico, 1,55 cm^3 6N (0,0031 moles) de ácido clorhídrico y 36 cm^3 de agua. La mezcla de reacción se calentó a 60-65°C, la solución obtenida se enfrió y sembró a 40-45°C. Luego, la mezcla de reacción se enfrió a 0-5°C, se agitó durante 2 horas a esta temperatura y se filtró. El diastereómero obtenido se lavó con 2x5 cm^3 de isopropanol (0-5°C).

Se obtiene 3,64 g (74,4%) de (*S*)-(+)-pregabalina (1) que contiene sal de diastereómero, $[\alpha]_D$=+11,8 (c=1, agua)

Ejemplo 3

En un matraz se añadió 9,54 g (0,06 moles) de pregabalina racémica (2), 4,50 g (0,03 moles) de ácido (R,R)-(+)-tartárico, 15,0 ml 2N de ácido clorhídrico y 12 cm^3 de agua. La mezcla de reacción se calentó a 58-62°C luego se enfrió a 40-42°C y se sembró. Luego, la mezcla de reacción se enfrió a 0-5°C, se agitó durante 2 horas a esta temperatura y se filtró. El diastereómero obtenido se lavó con 2x5 cm^3 de isopropanol (0-5°C).

Se obtiene 5,3 g (57%) de (*S*)-(+)-pregabalina (1) que contiene sal de diastereómero, $[\alpha]_D$ =+11,9 (c=1, agua)

Ejemplo de Referencia 4

En un matraz se añadió 1,6 g (0,01 moles) de pregabalina racémica (2), 1,2 g (0,01 moles) de ácido benzoico y 1,6 g (0,011 moles) de ácido (S)-(+)-mandélico a la mezcla de 12,8 cm^3 de isopropanol y 0,4 cm^3 de agua. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C, se sembró y el diastereómero cristalino obtenido se filtró.

Se obtiene 1,32 g (79,3%) de (*S*)-(+)-pregabalina (1) que contiene sal de diastereómero, $[\alpha]_D$ =+11,8 (c=1, agua)

Ejemplo de Referencia 5

En un matraz se añadió 1,6 g (0,01 moles) de pregabalina racémica (2), 1,4 g (0,01 moles) de ácido salicílico y 1,6 g (0,011 moles) de ácido (S)-(+)-mandélico a la mezcla de 12,8 cm^3 de isopropanol y 0,4 cm^3 de agua. La mezcla de reacción se calentó a 50°C, se sembró y el diastereómero cristalino obtenido se filtró.

Se obtiene 1,08 g (64,9%) de (*S*)-(+)-pregabalina (1) que contiene sal de diastereómero, $[\alpha]_D$ =+11,5 (c=1, agua)

Ejemplo de Referencia 6

En un matraz se añadió 1,6 g (0,01 moles) de pregabalina racémica (2), 1,4 g (0,01 moles) de ácido fenil acético y 1,6 g (0,011 moles) de ácido (S)-(+)-mandélico a la mezcla de 12,8 cm^3 de isopropanol y 0,4 cm^3 de agua. La mezcla de reacción se calentó a 50°C, se sembró y el diastereómero cristalino obtenido se filtró.

Se obtiene 1,2 g (72%) de (*S*)-(+)-pregabalina (1) que contiene sal de diastereómero, $[\alpha]_D$ =+12,1 (c=1, agua)

Ejemplo 7

En un matraz se disolvió 1,6 g (0,01 moles) de pregabalina racémica (2), 0,8 g (0,0053 moles) de ácido (S)-(+)-mandélico y 0,8 g (0,0053 moles) de ácido (2R,3R)-(+)-tartárico en 3 cm^3 de agua. La mezcla de reacción se calentó

a 60°C, se sembró y el producto cristalino obtenido se se agitó durante 40 minutos, luego se filtró y se lavó con 2 x 0,4 cm^3 de agua.

Se obtiene 1,08 g (69%) de (*S*)-(+)-pregabalina (1) que contiene sal de diastereómero, $[\alpha]_D$ = +12,0 (c=1, agua)

Ejemplo 8

En un matraz se disolvió 6,36 g (0,04 moles) de pregabalina racémica (2), 1,22 g (0,008 moles) de ácido (S)-(+)-mandélico y 4,8 g (0,032 moles) de ácido (2R,3R)-(+)-tartárico en 20 cm^3 de agua. La mezcla de reacción se calentó a 60°C, se sembró y el producto cristalino obtenido se agitó durante 40 minutos a temperatura ambiente y durante 1 hora a 0-5°C, luego se filtró y se lavó con 2x3 cm^3 de agua.

Se obtiene 4,17 g (67%) de (*S*)-(+)-pregabalina (1) que contiene sal de diastereómero, $[\alpha]_D$ =+11,8 (c=1, agua)

Ejemplo 9

En un matraz se disolvió 6,36 g (0,04 moles) de pregabalina racémica (2), 1,83 g (0,012 moles) de ácido (S)-(+)-mandélico y 4,2 g (0,028 moles) de ácido (2R,3R)-(+)-tartárico en 20 cm^3 de agua. La mezcla de reacción se calentó a 60°C, se sembró y el producto cristalino obtenido se agitó durante 40 minutos a temperatura ambiente y durante 1 hora a 0-5°C, luego se filtró y se lavó con 2x3 cm3 de agua.

Se obtiene 3,82 g (61%) de (*S*)-(+)-pregabalina (1) que contiene sal de diastereómero, $[\alpha]_D$ =+11,3 (c=1, agua)

Ejemplo 10

En un matraz se disolvió 16 g (0,1 moles) de pregabalina racémica (2), 8 g (0,053 moles) de ácido (S)-(+)-mandélico en 4,2 cm^3 (0.051 moles) de ácido clorhídrico y 30 cm^3 de agua. La mezcla de reacción se calentó a 70°C, se sembró, el producto cristalino obtenido se filtró en 20 minutos y se lavó con 2x4 cm^3 de agua.

Se obtiene 9,14 g (58,8%) de (*S*)-(+)-pregabalina (1) que contiene sal de diastereómero, $[\alpha]_D$ = +11,4 (c=1, agua)

El líquido madre se agitó durante 12 horas adicionalmente y el producto cristalino obtenido se filtró.

Se obtiene 2,8 g (18%) de (*S*)-(+)-pregabalina (1) que contiene sal de diastereómero adicional, $[\alpha]_D$ =+9,2 (c=1, agua)

Ejemplo 11

En un matraz se disolvió 2,8 g (0,009 moles) de sal de diastereómero obtenida en el Ejemplo 10 en 0,146 g (0,004 moles) de ácido clorhídrico y 5,3 cm^3 de agua. La mezcla de reacción se calentó a 70 °C, se sembró, el producto cristalino obtenido se filtró en 15 minutos y se lavó con 2x0,2 cm^3 de agua.

Se obtiene 1,7 g (60,7%) de (*S*)-(+)-pregabalina (1) que contiene sal de diastereómero, $[\alpha]_D$ =+11,6 (c=1, agua)

Ejemplo 12

En un matraz se disolvió 2,8 g (0,009 moles) de la segunda fracción de sal de diastereómero en bruto ($[\alpha]_D$ = +9,2 (c=1, agua), obtenida en el Ejemplo 10, 13,2 g de pregabalina racémica (2) 6,6 g (0,0434 moles) de ácido (S)-(+)-mandélico en 3,5 cm^3 (0,0422 moles) de ácido clorhídrico al 37% y 30 cm^3 de agua. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C, se sembró, el producto cristalino obtenido se filtró en 15 minutos y se lavó con 2x4 cm^3 de agua.

Se obtiene 9,1 g (58,5) de (*S*)-(+)-pregabalina (1) que contiene sal de diastereómero, $[\alpha]_D$ = +11,5 (c=1, agua)

Ejemplo 13

En un matraz se añadió 8,35 g (0,0268 moles) de sal del diastereómero de ácido (S)-(+)-pregabalina*(*S*)-(+)-mandélico obtenida en el Ejemplo 10 ($[\alpha]_D$ = +11,4 (c=1, agua). Se disolvió 0,4 g (0,0026 moles) de ácido (S)-(+)-mandélico en 20 cm^3 de agua. La mezcla de reacción se sembró, el producto cristalino obtenido se filtró en 15 minutos.

Se obtiene 6,74 g (80,7%) de (S)-(+)-pregabalina (1) que contiene sal de diastereómero, $[\alpha]_D$ =+11.8 (c=1, agua)

Ejemplo 14

En un matraz se disolvió 14 g (0,088 moles) de pregabalina racémica (2), 6 g (0,0395 moles) de ácido (S)-(+)-mandélico en 4,2 cm^3 (0,051 moles) de ácido clorhídrico y 25 cm^3 de agua.

El líquido madre del Ejemplo 13 y los 2,32 g crudos (0,0075 moles) de sal de ácido (S)-(+)-pregabalina*(S)-(+)-mandélico obtenida en el Ejemplo 10 se añadieron.

La mezcla de reacción se calentó a 70°C y se sembró. Luego, el producto cristalino se filtró en 15 minutos. El producto obtenido se lavó con 2x4 cm^3 de agua.

Se obtiene 8,9 g (57,4%) de (S)-(+)-pregabalina (1) que contiene sal de diastereómero, $[\alpha]_D$ =+11,3 (c=1, agua).

Ejemplo 15

En un matraz se disolvió 16 g (0,1 moles) de pregabalina racémica (2), 8 g (0,053 moles) de ácido (S)-(+)-mandélico en 4,2 cm^3 (0,051 moles) de ácido clorhídrico al 37% y 25 cm^3 de agua.

La mezcla de reacción se calentó a 70-80 °C, luego se enfrió a temperatura ambiente y se sembró. El producto cristalino se filtró en 15-20 minutos durante la agitación. Luego, la mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 10 a 12 horas y el producto obtenido se filtró. La sal diastereomérica se lavó con 2x4 cm^3 de agua.

Se obtiene 12,4 g (79,24%) de (*S*)-(+)-pregabalina (1) que contiene sal de diastereómero (sal I.), $[\alpha]_D$ =+10,9 (c=1, agua).

La sal diastereomérica cruda I obtenida se disolvió en 20 cm^3 de agua, se añadió 0.4 g de ácido (S)-(+)-mandélico. La mezcla de reacción se calentó a 70-80°C, y luego se sembró a temperatura ambiente. El producto precipitado se mantuvo a temperatura ambiente durante 2 horas, el producto obtenido se filtró y se lavó con 2x4 cm^3 de agua.

Se obtiene 11,9 g (76%) de (*S*)-(+)-pregabalina (1) que contiene sal II. de diastereómero, $[\alpha]_D$ = +12,4 (c=1, agua).

La sal de diastereómero II. obtenida se recristalizó a partir de 15 cm^3 de agua.

Se obtiene 9,2 g (58,8%) de sal III del diastereómero del ácido (*S*)-(+)-pregabalina*-mandélico, $[\alpha]_D$ = +12.2 (c=1, agua).

Ejemplo 16

Los líquidos madre de las sales II. y III. se unificaron, 14,4 g (0,091 moles) de pregabalina racémica (2), 6,9 g (0,045 moles) de ácido (S)-(+)-mandélico y luego se añadió 3,6 cm^3 (0,044 moles) de ácido clorhídrico al 37%.

La reacción se llevó a cabo de acuerdo con el Ejemplo 15.

Se obtiene 12,1 g (77M8%) de sal I del diastereómero de ácido (*S*)-(+)-pregabalin*-mandélico, $[\alpha]_D$ = +11,3 (c=1, agua).

Ejemplo 17

En un matraz se disolvió 36 g (0,226 moles) de pregabalina racémica (2), 35 g (0,233 moles) de ácido (2R,3R)-(+)-tartárico en 180 cm^3 de agua a 48-52°C. La mezcla de reacción se enfrió a 20-22°C y se sembró. Luego se enfrió a 5°C en 30 minutos y se agitó a temperatura de 0-5°C durante 2 horas y se filtró. El producto de diastereómero obtenido se lavó con 2x35 cm^3 de acetona (0-5 °C).

Se obtiene 24,7 g (70,4%) de (*S*)-(+)-pregabalina (1) que contiene sal de diastereómero, $[\alpha]_D$ =+11.5 (c=1, agua)

Ejemplo 18

En un matraz se añadió 21,63 g (0,07 moles) de sal de diastereómero de ácido (*S*)-(+)-pregabalina* (2R,3R)-(+)-tartárico obtenida en el Ejemplo 17 y se disolvió 1,05 g (0,0007 moles) de ácido (*S*)-(+)-mandélico en la mezcla de 60,5 cm^3 de isopropanol y 2,5 cm^3 de agua.

La solución se enfrió a 20-25°C en 30 minutos. Luego se enfrió adicionalmente a 0-5°C in 30 minutos, se agitó durante 1 hora, se filtró y se lavó con 2x0.2 cm^3 de isopropanol.

Se obtiene 19,5 g (90,2%) de (*S*)-(+)-pregabalina (1) que contiene sal de diastereómero, $[\alpha]_D$ = +12 (c=1, agua)

Ejemplo 19

En un matraz se añadió 18 g (0,058 moles) de sal de diastereómero de ácido (*S*)-(+)-pregabalina*(2R,3R)-(+)-tartárico obtenido en el Ejemplo 18, se añadió 24 cm^3 de agua y 13 cm^3 de hidróxido de amonio al 25%.

La solución se calentó a 60-65°C, luego se enfrió a 0-5°C, se agitó durante 1 hora, se filtró y se lavó con la mezcla de 2 x 3.5 cm^3 de agua y 3,5 cm^3 de hidróxido de amonio al 25%. Se obtiene 7,51 g (81,1%) de (S)-(+)-pregabalina (1), $[\alpha]_D$ = +11,9 (c=1, agua).

Ejemplo 20

En un matraz se añadió 13,36 g (0,058 moles) de sal de diastereómero de ácido (*S*)-(+)-pregabalina* (2R,3R)-(+)-tartárico obtenida en el Ejemplo 18, se añadió 32 cm^3 de agua y 7,2 cm^3 de hidróxido de amonio al 25%.

La solución se calentó a 60-65°C, luego se enfrió a 0-5°C, se agitó durante 1 hora, se filtró y se lavó con la mezcla de 2 x 7 cm^3 de agua.

Se obtiene 4,65 g (81,1%) de (*S*)-(+)-pregabalina (1), $[\alpha]_D$ = +12,2 (c=1, agua).

El líquido madre obtenido se agitó durante 1 hora, el producto precipitado se filtró y se obtiene 0,28 g de (S)-(+)-pregabalina (1), $[\alpha]_D$ = +0.2 (c=1, agua).

Ejemplo 21

En un matraz se añadió 7,3 g (0,046 moles) de (*S*)-(+)-pregabalina (1), 43,8 cm^3 de isopropanol y 29,2 cm^3 de agua. La mezcla de reacción se calentó a reflujo y se filtró. La solución se enfrió a 0-5°C, se filtró y se lavó con 2x7 cm^3 de isopropanol.

Se obtiene 6,05 g (82,9%) de (*S*)-(+)-pregabalina (1), ee:100%.

Ejemplo 22

En un matraz se añadió 18,4 g (0,059 moles) de sal (III) del diastereómero del ácido (*S*)-(+)-pregabalina*(R,R)-(+)-mandélico obtenida en el Ejemplo 15 o 16.

Se disolvió 6.1 g de sal (III) del diastereómero del ácido (*S)*-(+)-pregabalina*(*R,R*)-(+)-mandélico en 10 cm^3 de agua y 10 cm^3 de hidróxido de amonio concentrado a la temperatura de reflujo.

La mezcla de reacción se enfrió a 20-22°C, el producto precipitado se agitó durante 2 horas, se filtró y se lavó con 3 x 1 cm^3 de agua y se secó.

Se obtiene 2,2 g de (*S*)-(+)-pregabalina (1), $[\alpha]_D$ = +11,5 (c=1, agua).

Adicionalmente se añadieron 6,1 g de sal(III) del diastereómero del ácido (*S*)-(+)-pregabalina*(*R,R*)-(+)-mandélico y 3 cm^3 de hidróxido de amonio concentrado al líquido madre. La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo.

Entonces la reacción se llevó a cabo de acuerdo con los pasos previos.

Se obtiene 3 g de (S)-(+)-pregabalina (1), $[\alpha]_D$ = +11,5 (c=1, agua).

Adicionalmente se añadió 6.1 g de sal (III) del diastereómero del ácido (*S*)-(+)-pregabalina*(*R,R*)-(+)-mandélico y 3 cm3 de hidróxido de amonio concentrado al líquido madre. La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo.

Entonces la reacción se llevó a cabo de acuerdo con los pasos previos.

Se obtiene 2,8 g de (*S*)-(+)-pregabalina (1), $[\alpha]_D$ = +10,9 (c=1, agua).

Se obtiene 8 g (85,5%) de (*S*)-(+)-pregabalina (1) de 18,4 g de sal (III) del diastereómero del ácido (*S*)-(+)-pregabalina*(*R,R*)-(+)-mandélico

Ejemplo 23

El líquido madre de acuerdo con el Ejemplo 22 contiene 8,9 g de ácido (S)-(+)-mandélico. Se acidifico con 20 cm^3 de ácido clorhídrico concentrado (37%) y los cristales precipitados se mantuvieron durante 2 horas a temperatura ambiente, luego se filtraron, se lavaron con 2x3 de ácido clorhídrico al 10% y se secaron.

Se obtiene 6,1 g (68,2%) de ácido mandélico regenerado, $[\alpha]_D$ = +151,4 (c=1, agua).

Ejemplo 24

La reacción se llevó a cabo de acuerdo con el Ejemplo 15. El líquido madre de la sal I de diastereómero se añadió a 8 cm^3 de hidróxido de amonio y se mantuvo durante 2 horas a temperatura ambiente. Los 8,5 g precipitados de la mezcla de enantiómeros que contiene aproximadamente 4 g de exceso de (*R*)-(-)-pregabalina se filtraron y secaron.

Se disolvió 8,5 g de mezcla de enantiómeros y 2,6 g de ácido oxálico en 1,1 cm^3 de ácido clorhídrico (37%) cc y 18 cm^3 de agua a 80°C. La solución obtenida se mantuvo a temperatura ambiente durante 30 minutos y se filtró.

La sal de oxalato se lavó con 2x4 cm^3 de agua y luego se resolvió en una mezcla caliente de 20 cm3 de agua y 10 cm^3 de hidróxido de amonio. Se mantuvo a temperatura ambiente durante 45 minutos y se filtró (se lavó con 2 cm3 de agua).

Se obtiene 3,52 g de pregabalina racémica regenerada (2), $[\alpha]_D$ = 0.

Ejemplo 25

El líquido madre obtenido de acuerdo con el Ejemplo 17 se evaporó a 190 g y luego se añadieron 15 g de acetato de amonio. La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo y se enfrió. Se agitó durante 1 hora en enfriamiento con hielo, se filtró, se lavó con 10 cm^3 de agua y se secó.

Se obtiene 9,23 g (83%) de pregabalina racémica (2), $[\alpha]_D$ = 0,2 (c=1, agua).

REIVINDICACIONES

1. Proceso de preparación de (*S*)-(+)-pregabalina (1), **caracterizado porque** la pregabalina racémica (2) se disolvió en agua,

bien reaccionando con un ácido α-hidroxi-carboxílico quiral en la presencia de un ácido aquiral, o reaccionando con una mezcla de ácidos α-hidroxi-carboxílicos quirales opcionalmente en la presencia de un ácido aquiral, en el que el ácido α-hidroxi-carboxílico quiral es ácido (2R, 3R)-(+)-tartárico o ácido (S)-(+)-mandélico,

(*S*)-(+)-pregabalina (1) se libera de la sal de diastereómero obtenida y, opcionalmente, el residuo de pregabalina racémica (2) se regeneren.

2. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** la pregabalina racémica (2) se hace reaccionar en solución acuosa con 0,5-1,0 moles equivalentes de un primer ácido α-hidroxi-carboxílico quiral y 0,5-0,0 moles equivalentes de un segundo ácido α-hidroxi-carboxílico quiral en la presencia de un ácido aquiral.

3. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** la pregabalina racémica (2) se hace reaccionar con 0,5-0,9 moles equivalentes de un primer ácido α-hidroxi-carboxílico quiral y 0,5-0,1 moles equivalentes de un segundo ácido α-hidroxi-carboxílico quiral en presencia de ácido aquiral en solución acuosa.

4. Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, **caracterizado porque** la sal de (*S*)-(+)-pregabalina (1) y ácido α-hidroxi-carboxílico quiral se filtra, se cristaliza en agua y reacciona con hidróxido de amonio acuoso, y el producto de (*S*)-(+) pregabalina (1) cristalina obtenido se filtra y se recristaliza en agua.

5. Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, **caracterizado porque** la sal de (*S*)-(+)-pregabalina (1) y ácido α-hidroxi-carboxílico quiral se cristaliza durante 1 hora, se filtra y se recristaliza en agua.

6. Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones1-4, **caracterizado porque** la sal de (*S*)-(+)-pregabalina (1) y ácido α-hidroxi-carboxílico quiral se cristaliza durante 12 horas, se filtra y se recristaliza dos veces en agua.

7. Proceso de acuerdo con la reivindicación 5 **caracterizado porque** el líquido madre se cristaliza durante 12 horas, se filtra y la sal de diastereómero obtenida y el líquido madre se unifican, se agrega pregabalina racémica (2) y ácido α-hidroxi-carboxílico quiral y luego el (*S*)-(+) -pregabalina (1) que contiene sal de diastereómero se cristaliza.

8. Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7 **caracterizado porque** como ácido aquiral se usa ácido clorhídrico, ácido benzoico, ácido salicílico o ácido fenil-acético.

9. Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones1-8 **caracterizado porque** la sal de diastereómero que contiene (*S*)-(+)- pregabalina (1) recristalizada se disuelve en hidróxido de amonio acuoso caliente y la (*S*)-(+)-pregabalina (1) precipitada se filtra.

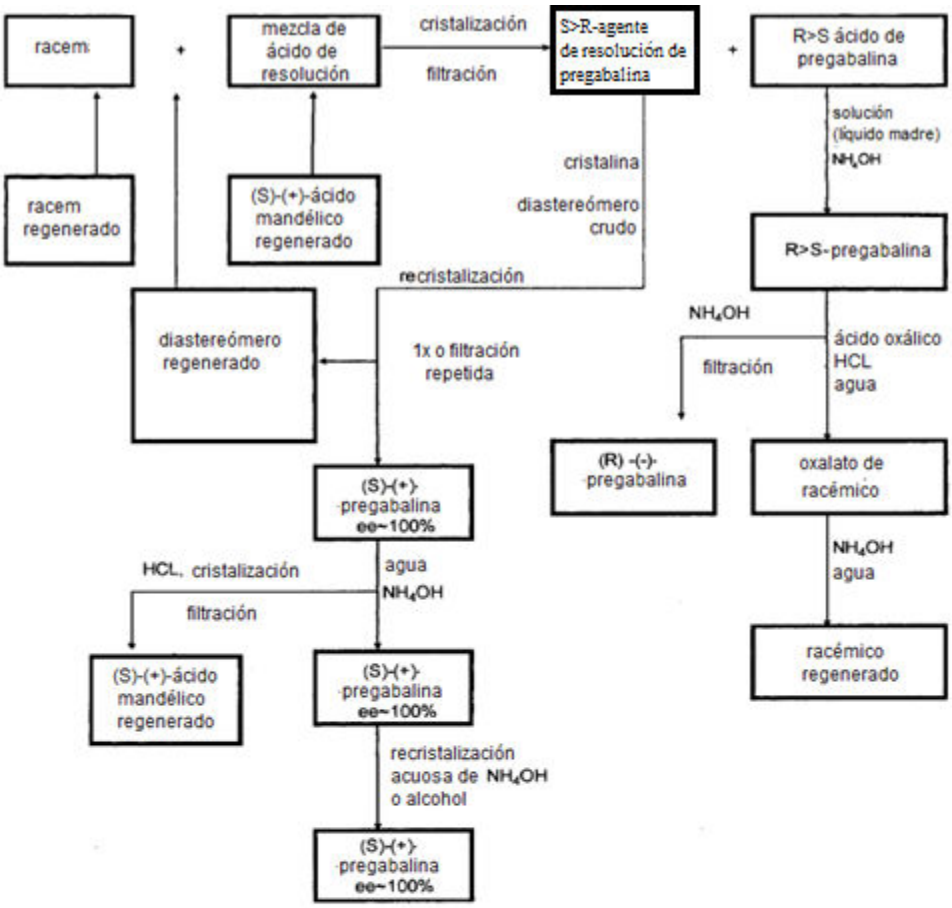
10. Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones1-9 **caracterizado porque** (*S*)-(+)-pregabalina (1) se recristaliza.

11. Proceso de acuerdo con la reivindicación 9, **caracterizado porque** el líquido madre obtenido se acidifica con ácido clorhídrico y el ácido (*S*)-(+)-mandélico precipitado se filtra y, opcionalmente, este proceso se repite.

12. Proceso de acuerdo con la reivindicación 4, **caracterizado porque** el primer líquido madre se hace reaccionar con hidróxido de amonio y la mezcla precipitada de racémica y (R)-(-)- pregabalina se filtra.

13. Proceso de acuerdo con las reivindicaciones 3 o 12, **caracterizado porque** la mezcla obtenida de racemica y (R)-(-)- pregabalina se hace reaccionar con ácido oxálico que es el equivalente molar de la cantidad racémica y ácido clorhídrico que es el equivalente molar del producto del enantiómero, luego se filtra la pregabalina racémica precipitada (2).

14. Proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizado porque** el acetato de amonio se disuelve en el líquido madre obtenido por la resolución con ácido (2R, 3R)- (+)-tartárico y luego se precipita tartrato de amonio-hidrógeno y pregabalina racémica (2).



Resolución de (*S*)-(+)-pregabalina

RACEM Pregabalina racémica

REG Compuesto regenerado

ÁCIDO RES (*S*)-(+)- ácido mandélico, (2R,3R)-(+)- Ácido tartárico y ácido clorhídrico , ácido acético fenil, ácido benzoico,

MEZCLA mezcla de ácido salicílico que contiene al menos 0,5 mol equivalente a ácido quiral

RES AG Agente de resolución, α- ácido hidroxi quiral usado

DIAST Sal de diastereoisómero de *(S)*-(+)- α- ácido hidroxi de pregabalina

DIAST CRUDO La pureza del enantiómero de la sal < 100%

Fig. 1.