

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 799 720**

51 Int. Cl.:

**C07C 227/34** (2006.01)

**C07C 229/34** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.07.2017 PCT/FR2017/051992**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.01.2018 WO18015677**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.07.2017 E 17754393 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.04.2020 EP 3487835**

54 Título: **Método de resolución de sales de baclofeno**

30 Prioridad:

**22.07.2016 FR 1657054**

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

**21.12.2020**

73 Titular/es:

**UNIVERSITÉ DE ROUEN (100.0%)  
1, rue Thomas Becket  
76130 Mont-Saint-Aignan, FR**

72 Inventor/es:

**COQUEREL, GÉRARD;  
MAHIEUX, JULIEN y  
GENDRON, FRANÇOIS-XAVIER**

74 Agente/Representante:

**VEIGA SERRANO, Mikel**

ES 2 799 720 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 de resolución de sales de baclofeno

## 5 Sector de la técnica

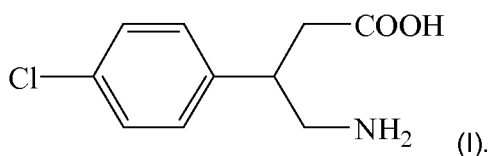
La presente invención se refiere al campo de la división de compuestos quirales existentes en forma de dos antípodas ópticas (enantiómeros), como el Baclofeno. The transdermal delivery of zwitterionic drugs I: the solubility of zwitterion salts", JOURNAL OF CONTROLLED RELEASE, ELSEVIER, AMSTERDAM, Países Bajos, vol. 16, n.º 1-2, (01-06-1991), páginas 77-88, divulga la sal racémica del maleato de Baclofeno

Más concretamente, la invención se refiere a la preparación de los enantiómeros puros (R)(-)Baclofeno y S(+)-Baclofeno, de nomenclatura química ácido (R)-4-amino-3-(4-clorofenil)-butanoico y ácido (S)-4-amino-3-(4-clorofenil)-butanoico y su sal de hidrogenomaleato.

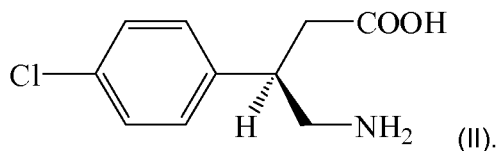
Especialmente, la presente invención se refiere a la resolución de las sales de hidrogenomaleato del baclofeno racémico por cristalización preferente y particularmente mediante el método AS3PC (cristalización preferente politérmica programada y autosembrada) o el método ASPReCISE (cristalización preferente autosembrada inducida por evaporación de disolvente).

## Estado de la técnica

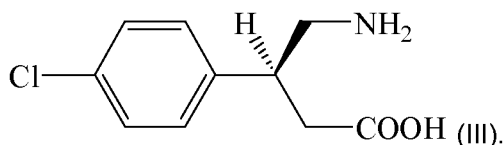
El Baclofeno racémico está representado por la fórmula general (I) a continuación:



El enantiómero puro (R)(-)Baclofeno está representado por la fórmula general (II) a continuación



El enantiómero puro (S)(-)Baclofeno está representado por la fórmula general (III) a continuación



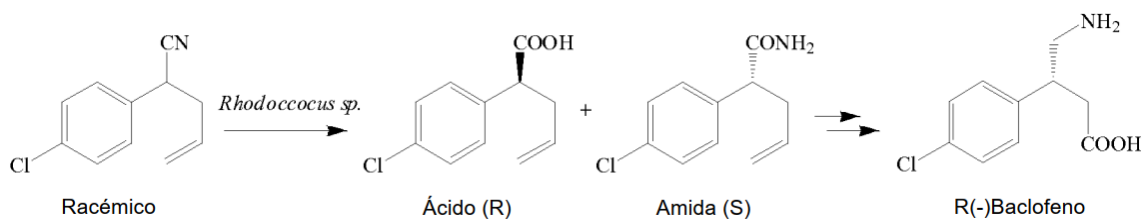
Baclofeno, también conocido como Liorésal, es un fármaco utilizado como relajante muscular para tratar contracturas dolorosas que acompañan a la esclerosis múltiple y ciertas parálisis.

En Francia, la Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM) emitió recientemente una recomendación temporal para usar Baclofeno para el tratamiento de dependencia alcohólica.

En su uso terapéutico actual, esta molécula se administra en forma de una mezcla racémica. Al ser el enantiómero R(-) tres veces más activo que el enantiómero S(+), parece interesante, especialmente para tratamientos largos, prescribir solo la configuración absoluta más activa R(-). De ese modo, habrá menos subproductos en el organismo y la dosis podrá reducirse mientras se conserva el beneficio de la actividad.

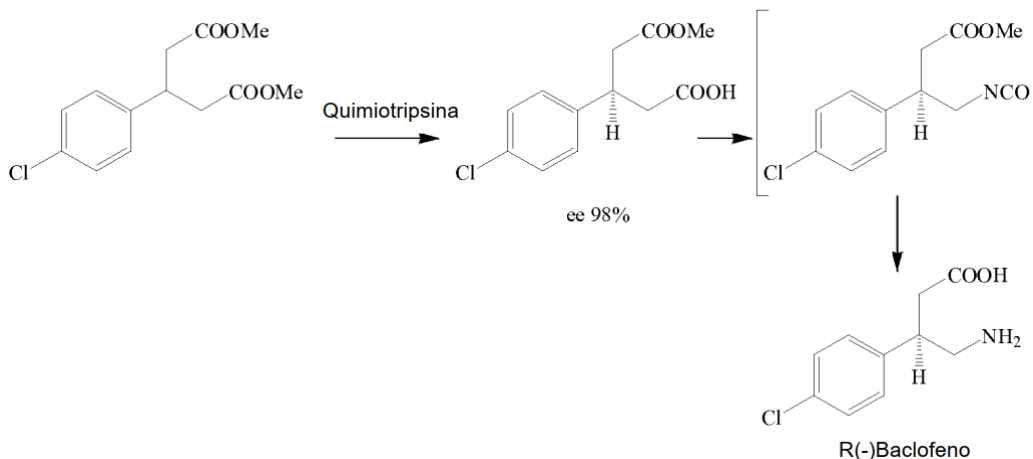
Para producir la forma R(-), los métodos descritos en la bibliografía utilizan una síntesis asimétrica de una mezcla racémica o un compuesto proquiral con catalizadores, o una síntesis enantioselectiva a partir de un reactivo quiral.

Por ejemplo, es posible utilizar catalizadores enzimáticos, como bacterias de tipo *Rhodococcus sp.*, como se describe en M.X. Wang, S.M. Zhao, Tetrahedron Lett. 2002, 43, 6617-6620, para acceder al R(-)Baclofeno según el siguiente diagrama:



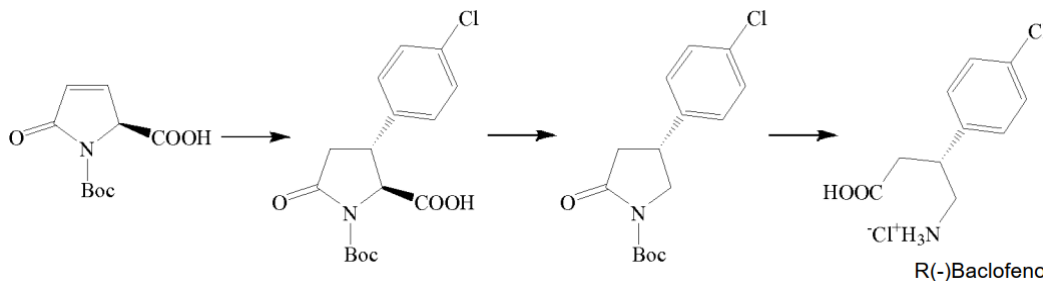
También se conoce, en Canadian Journal of Chemistry, 1994, 72(11), 2312-2317, una ruta de síntesis asimétrica del R(-)Baclofeno usando una desimetría de un glutarato proquiral por quimiotripsina según el siguiente esquema:

5



Finalmente, la solicitud de patente WO 94/02443 describe una síntesis enantioselectiva de R(-)Baclofeno a partir de un derivado del ácido S-piroglutámico según el siguiente esquema:

10



No obstante, estos métodos utilizan reactivos caros que son difíciles de industrializar. Además, el rendimiento final de R(-)Baclofeno es bastante bajo. Asimismo, debido a la cantidad de etapas de síntesis, el producto final está contaminado con impurezas que deben eliminarse mediante etapas de purificación para obtener un producto que sea suficientemente puro para administrarse como medicamento.

15

En este contexto, los inventores han perfeccionado un método que permite separar los enantiómeros de Baclofeno a partir de una mezcla racémica. Este proceso es ventajosamente industrializable y no requiere el uso de derivados quirales. Además, las etapas del método de la presente invención son fáciles de implementar y no hay pérdida de materia prima gracias al reciclaje sucesivo.

20

Este objeto se logra aplicando el método de cristalización preferente al Baclofeno racémico en forma de sal. Por tanto, la invención se refiere particularmente a la aplicación a una sal racémica de hidrogenomaleato de baclofeno, de la resolución por cristalización preferente en cada uno de sus enantiómeros, para obtener el eutémero R(-)Baclofeno en una forma enantiomérica y químicamente pura.

25

La sal racémica del hidrogenomaleato de Baclofeno puede resolverse mediante cualquier tipo de cristalización preferente, especialmente las más ventajosas, es decir, los métodos auto-sembrados.

30

En particular, el método de cristalización preferente AS3PC fue objeto de un desarrollo completamente original, excluyendo el uso restrictivo de gérmenes de cristalización (es decir, sin siembra). Este método se describe, por ejemplo, en las siguientes patentes y solicitudes de patente: FR 2 710 337, WO 95/08522, EP 0 720 595 y US 6.022.409 y en "G. Coquerel, Preferential Crystallization in Topic in Current Chemistry, Novel Optical Resolution

Technologies, Springer, Berlín, Heidelberg, Eds. K. Sakai, N. Hirayama y R. Tamura", 2007, 269, 1-51. Este método se denomina "AS3PC", para "Auto-Seeded Programmed Polythermic Preferential Crystallization".

5 Otro método preferente de cristalización auto-sembrada se describe en la solicitud de patente WO 2011/07330. Este método se designa con el acrónimo: "ASPreCISE" para "Auto-Seeded PREferential Crystallization Induced by Solvent Evaporation".

10 Los métodos de cristalización preferentes se basan en la cristalización estereoselectiva alterna de los dos enantiómeros (R) y (S), de la misma especie química racémica que cristaliza en forma de conglomerado, en un medio que puede ser un disolvente o una mezcla de disolventes o un conjunto de constituyentes que incluyen el o los disolventes, y esto para un intervalo dado de temperaturas  $\Delta T$ . En este intervalo de temperaturas, esta mezcla racémica, en equilibrio termodinámico con su solución saturada, consiste en dos tipos de cristales, cada uno de los cuales contiene solo moléculas de la misma configuración absoluta.

15 El conocimiento de estos equilibrios heterogéneos enantiómero (R) - enantiómero (S) - disolvente proporciona datos utilizados para lograr una resolución eficaz por cristalización preferente.

20 Los estudios realizados por el solicitante muestran que el Baclofeno racémico no cristaliza en forma de conglomerado. Esto significa que no puede aplicarse el método de cristalización preferente AS3PC o ASPreCISE ni ningún otro método de cristalización preferente.

25 En la perspectiva de la realización de dicho método, se realizó una búsqueda de una sal de baclofeno que permitiera la discriminación quiral por adición de un co-formador, como un ácido, una base o un metal alcalino. El listado completo de los diferentes co-formadores probados se presenta en la Tabla 1 a continuación:

Tabla 1

Coformadores: ácidos, bases o metales alcalinos (los compuestos en <b>negrita</b> son aquellos para los que se observa una nueva fase, siendo la nueva fase un co-cristal compuesto por Baclofeno y el co-formador)		
ácido 4-nitrobenzoico	ácido cólico	ácido adípico
ácido 3,4-diclorobenzoico	ácido 3-bromo-4-nitrobenzoico	ácido 4-hidroxibenzenosulfónico
ácido 4-fluoro-3-nitrobenzoico	ácido 3-fluoro-4-nitrobenzoico	ácido dicloroacético
ácido 2-cloro-4-nitrobenzoico	ácido 2,5-dinitrobenzoico	ácido tetrafluorobórico
ácido 2,4-dihidroxibenzoico	ácido 3-metoxi-4-nitrobenzoico	ácido trifluorometanosulfónico
ácido 4-hidroxibenzoico	ácido 2-cloro-3,5-dinitrobenzoico	ácido acético
ácido 4-cloro-3,5-dinitrobenzoico	ácido 2-metil-3,5-dinitrobenzoico	ácido 2,4-diaminobenzenosulfónico
ácido 3,5-dinitro-4-toluico	ácido 3,5-dinitrosalicílico	<b>ácido metanosulfónico</b>
ácido 4-metil-3-nitrobenzoico	ácido 3-bromo-5-nitrobenzoico	ácido 4-nitrobenzenosulfónico
ácido 3-nitro-5-(trifluorometil)benzoico	ácido salicílico	<b>ácido tricloroacético</b>
ácido 3,4-dinitrobenzoico	ácido hidrocínámico	<b>ácido benzenosulfónico</b>
ácido citracónico	ácido 5-cloro-2-nitrobenzoico	ácido 3,5-diamino-2,4,6-trimetilbenzenosulfónico
ácido 3,5-dinitrobenzoico	ácido 2,5-diclorobenzoico	<b>ácido 1,2-fenilendiácético</b>
ácido <i>o</i> -toluico	ácido fumárico	ácido 2,5-diaminobenzenosulfónico
ácido 3-nitrobenzoico	ácido 2-fenilbutírico	ácido bromoacético
ácido 4-cloro-3-nitrobenzoico	ácido 2-tetrahidrofólico	ácido etanosulfónico
ácido 3-metil-4-nitrobenzoico	ácido <i>trans</i> -3,4-dimetoxicinámico	ácido metanosulfónico
<b>ácido oxálico</b>	ácido 3-fenilbutírico	<b>ácido metoxiacético</b>
ácido metilsulfámico	<b>ácido 4-clorobenceno sulfónico</b>	hexametilentetramina
ácido esteárico	ácido butil-etil-hidroxiopropiónico	difenilamina
ácido undecanodioico	ácido <i>trans</i> -cinámico	tetrahidrofurfurilamina
ácido <i>cis,cis</i> -mucónico	ácido glutárico	<i>terc</i> -butilamina
ácido 2,4-diaminobenzenosulfónico	ácido isoftálico	bencilamina
<b>ácido glicólico</b>	ácido itacónico	<i>n</i> -butilamina
ácido pimélico	ácido malónico	etilendiamina
ácido tetradecanodioico	ácido <i>n</i> -butírico	N,N'-dibenciletildiamina
ácido múcico	ácido <i>p</i> -tolíacético	etanolamina
ácido subérico	ácido propiónico	amoníaco

(continuación)

Coformadores: ácidos, bases o metales alcalinos (los compuestos en <b>negrita</b> son aquellos para los que se observa una nueva fase, siendo la nueva fase un co-cristal compuesto por Baclofeno y el co-formador)		
ácido sebácico	<b>ácido 1H-bencimidazol-2-sulfónico</b>	trietanolamina
ácido dodecanadioico	ácido 1-naftalenosulfónico	hidróxido potásico
ácido úrico	ácido 3-piridinasulfónico	hidróxido cálcic
ácido succínico	ácido cloroacético	hidróxido de magnesio
ácido bórico	<b>ácido 1-hidroxi-2-naftoico</b>	hidróxido de aluminio
ácido <i>p</i> -toluenosulfónico monohidratado	ácido 1-propanosulfónico	hidróxido de estroncio
ácido cítrico	ácido yodoacético	hidróxido de litio monohidratado
ácido nítrico	<b>ácido clorhídrico</b>	hidróxido sódico
ácido sulfúrico	ácido bromico	formiato de rubidio hidratado
ácido fosfórico	ácido yodhídrico	ácido trifluoroacético
ácido sulfámico	ácido perclórico	ácido pirofosfórico

Por el contrario, bastante inesperadamente, el solicitante ha encontrado, que el Baclofeno formaba con ácido maleico una sal que cristaliza sin formación de solvato en la mayoría de los disolventes habituales y sin formación de un eutéctico en medio fundido. Este derivado salino también tiene la ventaja de ser una sal farmacéuticamente aceptable y económica. De forma sorprendente, esta sal tiene una discriminación quiral casi total a temperatura ambiente pero no una discriminación quiral a alta temperatura. Esta propiedad se ha utilizado para dividir la mezcla racémica con un rendimiento óptimo mediante la aplicación repetida de la cristalización preferente. Además, el método de división se puede implementar en agua utilizando la división auto-sembrada AS3PC para una mayor facilidad de operación a escala industrial

#### Objeto de la invención

El objeto de la presente invención es una sal racémica de hidrogenomaleato de Baclofeno (Bahma) que tiene un punto de fusión/descomposición de  $164 \pm 1$  °C.

Otro objeto de la invención es el uso de la sal racémica del hidrogenomaleato de Baclofeno para dividir los enantiómeros (S) y (R) del Baclofeno.

La presente invención también se refiere a un método para la resolución de los enantiómeros (S) y (R) del Baclofeno, en donde el Baclofeno racémico se transforma en la sal racémica del hidrogenomaleato de Baclofeno en presencia de ácido maleico y en donde dicha sal se divide por cristalización preferente para separar los dos enantiómeros (S) y (R).

La presente invención también se refiere a un método para la purificación enantiomérica de sales de hidrogenomaleato de baclofeno que comprende la recristalización de sales de hidrogenomaleato de baclofeno a partir de un disolvente.

#### Descripción detallada de la invención

La sal racémica del hidrogenomaleato de baclofeno objeto de la presente invención tiene un punto de fusión/descomposición de  $164 \pm 1$  °C. El punto de fusión/descomposición se mide por calorimetría diferencial de barrido (DSC) según el método descrito a continuación. El término "Bahma" utilizado en la presente solicitud designa "hidrogenomaleato de baclofeno".

El punto de fusión/descomposición corresponde al punto de fusión de la sal de Bahma que va seguido o acompañado por una descomposición de la sal de Bahma. En efecto, la sal de Bahma puede sufrir una o más reacciones de descomposición, por ejemplo, la formación de anhídrido maleico o la esterificación del baclofeno u otra reacción de descomposición.

Dicha sal corresponde a la fórmula  $[C_{10}H_{13}ClNO_2]^+ [C_4H_3O_4]^-$ . Por tanto, la función amina del baclofeno está protonada y hay una sola molécula de baclofeno y una sola molécula de hidrogenomaleato en la unidad asimétrica. La masa molar de sal es  $329,73 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ .

Dicha sal puede obtenerse en particular disolviendo una mezcla racémica de baclofeno y ácido maleico en proporciones estequiométricas en un disolvente o mezcla de disolventes.

La reacción de salificación puede realizarse en particular en un disolvente elegido entre acetona, agua, metanol, azeótropo agua/n-propanol y sus mezclas.

Para asegurar una buena cristalización, es ventajoso disolver baclofeno y ácido maleico en el menor volumen posible de disolvente. Además, para lograr una solución homogénea, la mezcla puede calentarse.

5 Después de disolver los sólidos, se deja que la solución vuelva a temperatura ambiente y los cristales se forman por evaporación del disolvente durante unos días.

Los cristales individuales obtenidos tienen caras características con áreas de reflexión total, a lo largo del eje de mayor desarrollo del cristal, como se muestra en la Figura 1.

10 Las sales (R) y (S) del hidrogenomaleato de baclofeno de la presente invención exhiben una solución sólida total a alta temperatura, en particular a una temperatura superior a 150 °C. En efecto, el diagrama de fases de los dos enantiómeros de la Figura 2 muestra que hay un único dominio monofásico, es decir, una solución sólida total, por encima de 150 °C. Por debajo de esta temperatura, que corresponde exactamente al punto crítico máximo de la mezcla en el estado sólido de la mezcla racémica, hay una discriminación quiral en el estado sólido que aumenta a medida que baja la temperatura.

15 Inesperadamente, la Figura 2 también muestra que existe una discriminación quiral casi total a una temperatura menor o igual a 70 °C. Entonces, por debajo de 70 °C, el campo monofásico es muy bajo en composición, es decir, menos de <1 % del otro enantiómero, en cada lado del diagrama de fases binario. Este gran vacío de desmezcla ofrece una discriminación quiral en estado sólido muy importante que puede usarse para implementar una división por cristalización preferente o una purificación preparativa enantiomérica, es decir, sin pérdida de exceso enantiomérico.

20 Este comportamiento fue menos esperado ya que el baclofeno y el ácido maleico ofrecen múltiples posibilidades de enlaces de hidrógeno dirigidos que no conducen a la formación de una solución sólida. Este caso muy raro de solución sólida total con desmezcla en estado sólido difiere de los casos más clásicos de conglomerados con solución sólida parcial cuyo diagrama de fases se muestra en la Figura 3.

25 Cabe señalar que se han estudiado numerosas sales de Baclofeno distintas de Bahma (véase la Tabla 1 anterior). No obstante, sus diagramas de fases binarios, similares a los que se muestran en la Figura 4, no presentan una solución sólida total o discriminación quiral que no permita prever una resolución por cristalización preferente.

30 Por tanto, por su comportamiento específico, el hidrogenomaleato de Baclofeno es, a priori, completamente adecuado para su uso para dividir los enantiómeros (S) y (R) del Baclofenpor.

35 El objeto de la invención también es un método para dividir los enantiómeros (S) y (R) del Baclofeno, en donde el Baclofeno racémico se transforma en la sal racémica del hidrogenomaleato de Baclofeno en presencia de ácido maleico. La sal de Bahma racémica obtenida se divide después por cristalización preferente para separar los dos enantiómeros (S) y (R).

40 La división de la sal racémica de Bahma puede realizarse, en particular, mediante cristalización autosembrada preferente (AS3PC o ASPreCISE) o mediante cristalización sembrada preferente, preferentemente por cristalización autosembrada preferente.

45 Según una realización particular del método de la presente invención, la cristalización preferente se realiza con un disolvente elegido entre un disolvente alcohólico, una solución acuosa, una solución acuosa ácida y sus mezclas.

50 Ejemplos de disolventes alcohólicos que pueden usarse son metanol, etanol, n-propanol y sus mezclas, en particular n-propanol.

Según un modo de realización particular, el disolvente es una mezcla azeotrópica de n-propanol y agua.

55 Según una realización preferente, la cristalización preferente se realiza con una solución acuosa ácida, siendo el ácido elegido entre ácido clorhídrico, ácido acético, ácido nítrico, preferentemente una solución acuosa de ácido clorhídrico, más preferentemente una solución acuosa de ácido clorhídrico a 2 mol/l.

60 En efecto, la solubilidad de Bahma en una solución acuosa acidificada es mayor que la de Bahma en agua o en una mezcla azeotrópica de n-propanol y agua. Esta solubilidad mejorada permite aumentar la productividad de la cristalización preferente.

Según un modo de realización particular, La cristalización preferente es auto-sembrada y comprende las siguientes etapas:

- 65
- a) preparar un volumen V de una solución saturada de sal de Bahma racémica en un disolvente a una temperatura  $T_L$ ;
  - b) añadir al menos 5 % en peso del primer enantiómero Bahma que se recupera en relación con el peso de la sal

- de Bahma racémica;
- c) la mezcla se calienta a una temperatura  $T_B = T_L + \Delta T$ ;
- d) se aplica una ley de programación de enfriamiento a la mezcla de  $T_B$  a  $T_F$ , siendo  $T_F$  inferior a  $T_B$ , de modo que la mezcla retiene una baja sobresaturación que favorece el crecimiento del primer enantiómero Bahma presente en forma de cristales, mientras se impide la nucleación espontánea del segundo enantiómero Bahma disuelto en la solución;
- 5 e) los cristales del primer enantiómero Bahma se cosechan a temperatura  $T_F$ ;
- f) añadir a la mezcla sustancialmente la misma masa de sal racémica de Bahma que la masa de la cosecha realizada en la etapa anterior, completar con disolvente para alcanzar el volumen  $V$  y llevar el nuevo conjunto a la temperatura  $T_B$ ;
- 10 g) la temperatura  $T_B$  se mantiene durante un tiempo  $t$  para permitir que el sistema regrese al equilibrio termodinámico;
- h) se aplica la misma ley de programación de enfriamiento que en la etapa (d) a la mezcla preparada en la etapa (g) que contiene el segundo enantiómero Bahma, de modo que la mezcla mantenga una baja sobresaturación durante la cristalización para favorecer el crecimiento del segundo enantiómero Bahma presente en forma de cristales al tiempo que evita la nucleación espontánea del primer enantiómero Bahma presente en la solución;
- 15 j) los cristales del segundo enantiómero Bahma se cosechan a temperatura  $T_F$ ;
- j) añadir a la mezcla sustancialmente la misma masa de sal racémica de Bahma que la masa de la cosecha realizada en la etapa anterior, completar con disolvente para alcanzar el volumen  $V$  y llevar el nuevo conjunto a la temperatura  $T_B$ ;
- 20 k) la temperatura  $T_B$  se mantiene durante un tiempo  $t$  para permitir que el sistema regrese al equilibrio termodinámico;
- l) repetir las etapas (d) a (k) para obtener sucesivamente uno y después el otro de los dos enantiómeros.
- 25 En el método anterior, el disolvente es como se describió anteriormente, en particular una mezcla azeotrópica de n-propanol y agua o una solución acuosa ácida. El volumen  $V$  de disolvente utilizado para obtener una solución saturada se determina según la cantidad de sal de Bahma racémica a resolver y la solubilidad de la sal de Bahma racémica en el disolvente elegido.
- 30 En la etapa (b) del método anterior, la cantidad del primer enantiómero Bahma añadida es al menos 5 % en peso con respecto al peso de la sal racémica de Bahma disuelta en el disolvente, en particular del 5 al 15 % en peso, más particularmente del 5 al 10 % en peso.
- 35 En la etapa (c) del método anterior, la temperatura  $T_L$  corresponde a la temperatura de disolución de la mezcla racémica sola en el disolvente según la etapa (a). Según un modo de realización particular, la temperatura  $T_L$  varía de 30 a 70 °C, preferentemente  $T_L$  varía de 40 a 60 °C, más preferentemente  $T_L$  es 50 °C.
- 40 En la etapa (c) del método anterior, la temperatura  $T_B$  corresponde a una temperatura ligeramente superior a la temperatura de disolución de la mezcla racémica  $T_L$ . Por tanto, la temperatura  $T_B = T_L + \Delta T$  donde  $\Delta T$  varía de 1 °C a 10 °C, en particular de 2 °C a 7 °C, más particularmente de 3 °C a 5 °C.
- 45 Ventajosamente, en las etapas (d) y (h) del método anterior, una velocidad de agitación ligeramente creciente en función del tiempo se modifica a lo largo de la duración del crecimiento del cristal de manera que sea lo suficientemente lenta como para favorecer el crecimiento del primer o segundo enantiómero Bahma, evitando generar nucleación incontrolada y pérdida de cristales.
- 50 En el método anterior, la temperatura  $T_F$  depende de la cantidad de sal de Bahma racémica que desea resolver. Según un modo de realización particular, la temperatura  $T_F$  varía de 20 a 40 °C, preferentemente  $T_F$  varía de 25 a 35 °C, más preferentemente  $T_F$  es 30 °C.
- 55 En el método anterior, el tiempo  $t$  depende de la cantidad de sal de Bahma racémica que se desea dividir. Según un modo de realización particular, el tiempo  $t$  es superior a 20 min, preferentemente de 25 min a 45 min, más preferentemente  $t$  es 30 min.
- 60 En las etapas (e) y (i) del método anterior, los cristales del primer enantiómero Bahma y los cristales del segundo enantiómero Bahma se recogen por filtración o centrifugación.
- Los cristales del primer enantiómero Bahma y los cristales del segundo enantiómero Bahma obtenidos con el método objeto de la presente invención pueden tener en particular un exceso enantiomérico superior al 80 %. Dichos cristales pueden recristalizarse para obtener un exceso enantiomérico de aproximadamente 100 %, en particular según el método de purificación enantiomérica según la invención que se describe a continuación. Un disolvente adecuado para recristalización es un disolvente elegido entre acetona, agua, metanol, azeótropo agua/n-propanol y sus mezclas.
- 65 Según una segunda realización, la cristalización preferente se siembra y comprende las siguientes etapas:

- a) preparar una primera solución homogénea compuesta de la sal racémica de Bahma, un exceso del primer enantiómero Bahma en recuperarse y un disolvente, cuyo punto figurativo I, definido por las variables de concentración y temperatura  $T_1$  ( $T_1 > T_{HOMO}$ ), está en el dominio monofásico compuesto por la solución saturada;
- 5 b) se aplica una ley de programación de enfriamiento a la mezcla monofásica;
- c) cuando la mezcla alcanza una temperatura inferior a la temperatura  $T_{HOMO}$ , la solución se siembra con semillas enantioméricamente puras del primer enantiómero Bahma que se recupera;
- d) una velocidad de agitación ligeramente creciente en función del tiempo se modifica a lo largo de la duración del crecimiento del cristal de manera que sea lo suficientemente lenta como para favorecer el crecimiento del primer enantiómero Bahma;
- 10 e) recoger los cristales del primer enantiómero Bahma;
- f) añadir a la mezcla la misma masa de sal de Bahma racémica que la masa de la cosecha realizada en la etapa anterior, y llevar el nuevo conjunto a la temperatura  $T_1$  ( $T_1 > T_{HOMO}$ ), situándose el punto I' en el dominio monofásico;
- 15 g) se aplica la misma ley de programación de enfriamiento que en la etapa (b) a la mezcla monofásica preparada en la etapa (f) que contiene el segundo enantiómero, para que la mezcla mantenga una sobresaturación baja durante la cristalización para favorecer el crecimiento del segundo enantiómero Bahma durante la siembra;
- h) cuando la mezcla alcanza una temperatura inferior a la temperatura  $T_{HOMO}$ , la solución se siembra con semillas enantioméricamente puras del segundo enantiómero Bahma;
- 20 i) el crecimiento cristalino de la etapa anterior se modifica a lo largo de la duración de la cristalización, una velocidad de agitación ligeramente creciente en función del tiempo para que sea, lo suficientemente lenta como para favorecer el crecimiento de este segundo enantiómero Bahma;
- j) recoger los cristales del segundo enantiómero Bahma;
- k) añadir a la mezcla la misma masa de sal racémica de Bahma que la masa de la cosecha realizada en la etapa anterior, para obtener una solución cuya composición es idéntica a la de la solución inicial;
- 25 l) repetir las etapas (b) a (k) para obtener sucesivamente uno y después el otro de los dos enantiómeros.

La presente invención también se refiere a un método de purificación enantiomérica de sales de Bahma que comprende la recristalización de sales de Bahma en un disolvente. El disolvente puede elegirse en particular entre acetona, agua, metanol, azeótropo agua/n-propanol y mezclas de los mismos.

30 El método de purificación enantiomérica de la presente invención puede implementarse en particular siguiendo el método de división de los enantiómeros de Baclofeno según la presente invención descrita anteriormente.

35 El método de purificación enantiomérica de la presente invención se basa en la explotación del diagrama de fases ternario que comprende el dominio de soluciones sólidas y las solubilidades del sistema {Disolvente - Enantiómero (R) de Bahma - Enantiómero (S) de Bahma}, mostrado en la Figura 7.

40 Esta figura representa una sección isoterma e isobara del diagrama de fases ternario entre las sales de los 2 enantiómeros de Bahma y un disolvente, la temperatura elegida permitiendo una fuerte discriminación quiral entre los 2 enantiómeros. Partiendo de una mezcla de sales de enantiómero (R) y (S) Bahma de composición I conocida, que en particular puede ser una mezcla de enantiómeros (R) y (S) obtenidos durante el método de cristalización preferente según la presente invención, y mediante la adición de disolvente, se atraviesan diferentes áreas formadas por fases, cada una con una composición y naturaleza diferentes:

- 45 **I** → **H<sub>0</sub>**: dominio trifásico que consiste en los 2 enantiómeros de Bahma en forma sólida (ssR y ssS) y la solución racémica saturada (s.s.r.);
- H<sub>0</sub>** → **G**: dominio bifásico que consiste en una sal enriquecida en el enantiómero (R) de Bahma (ssR) en forma sólida y su solución saturada (sol.sat.), la proporción de cristales de enantiómero (R) de Bahma disminuyendo a lo largo del segmento [H<sub>0</sub>G], siendo el punto H<sub>0</sub> el punto más rico en cristales de enantiómero (R) de Bahma;
- 50 **G** → **F**: dominio monofásico que consiste en una solución subsaturada (U.S.S).

Por tanto, conociendo con precisión la composición inicial de la mezcla I y su masa, los campos de soluciones sólidas y la solubilidad de la mezcla racémica, puede determinarse con precisión la composición del punto **H<sub>0</sub>**, lo que permite, por filtración, para separar la sal enriquecida en enantiómero (R) de Bahma en forma sólida, representado por el punto **P<sub>0</sub>**, solución racémica **L<sub>0</sub>** saturada. Este punto **H<sub>0</sub>** se alcanzado añadiendo un volumen **V<sub>H0</sub>** de disolvente o una masa **m<sub>H0</sub>** de disolvente a la mezcla I.

También puede añadirse un volumen de disolvente **V<sub>H1</sub>** ligeramente superior a **V<sub>H0</sub>** ( $V_{H1} = V_{H0} + \Delta V$ ) o una masa de disolvente **m<sub>H1</sub>** ligeramente superior a **m<sub>H0</sub>** ( $m_{H1} = m_{H0} + \Delta m$ ) para alcanzar el punto de composición **H<sub>1</sub>**. Después de filtración, la sal enriquecida en el enantiómero (R) de Bahma se separa en forma sólida, representado por el punto **P<sub>1</sub>**, solución racémica **L<sub>1</sub>** saturada. La adición de esta cantidad de disolvente **V<sub>H1</sub>** o **m<sub>H1</sub>** permite obtener una sal que comprende una mayor proporción de enantiómero (R) de Bahma que la obtenida mediante la adición de una cantidad de disolvente **V<sub>H0</sub>** o **m<sub>H0</sub>**. En cambio, el rendimiento de sal enriquecida al añadir una cantidad de disolvente **V<sub>H1</sub>** o **m<sub>H1</sub>** es menor que el obtenido al añadir una cantidad de disolvente **V<sub>H0</sub>** o **m<sub>H0</sub>** dado que una mayor cantidad de enantiómero (R) de Bahma permanece disuelto en la solución saturada. Cuanto menor sea la cantidad de disolvente  $\Delta V$  o  $\Delta m$ , menor será la cantidad de enantiómero Bahma (R) que permanece disuelto en la solución saturada.



La Figura 7 ilustra el método de purificación enantiomérica para una mezcla inicialmente enriquecida en enantiómero (R) de Bahma, pero el método puede aplicarse simétricamente a una mezcla enriquecida en enantiómero (S) de Bahma.

5 Por tanto, según una realización preferente, el método de purificación enantiomérica de la sal de Bahma según la presente invención comprende las siguientes etapas:

10 a) proporcionar una mezcla sólida de enantiómeros (R) y (S) Bahma de composición conocida representada por el punto I en la sección isoterma e isobara del diagrama de fases ternario entre los 2 enantiómeros Bahma y un disolvente;

b) añadir una cantidad de disolvente para pasar al dominio de dos fases que consiste en una sal enriquecida en un enantiómero Bahma en forma sólida y en su solución saturada de dicho diagrama de fases ternario;

15 c) filtrar la mezcla obtenida en la etapa b) para obtener la sal enriquecida en un enantiómero Bahma.

Preferentemente, la cantidad de disolvente añadido en la etapa b) es el volumen  $V_{H_0}$  o la masa  $m_{H_0}$  de disolvente que permite llegar al punto  $H_0$  en dicho diagrama de fases, correspondiendo dicho punto  $H_0$  a la intersección de la línea que pasa entre el punto I y el punto F, siendo el punto F la parte superior del diagrama de fases correspondiente al disolvente puro, y desde la derecha  $P_0-L_0$  (es decir, la separación) que delimita el dominio trifásico del dominio bifásico de la sal enriquecida en enantiómero Bahma que se desea obtener.

Preferentemente, la cantidad de disolvente añadido a la etapa b) es el volumen  $V_{H_1} = V_{H_0} + \Delta V$  o masa  $m_{H_1} = m_{H_0} + \Delta m$  de disolvente que permite llegar al punto  $H_1$  en dicho diagrama de fases, correspondiendo dicho punto  $H_1$  a la intersección de la línea que pasa entre el punto I y el punto F, el punto F es la parte superior del diagrama de fases correspondiente al disolvente puro, y desde la derecha  $P_1-L_1$  (es decir, la separación).

Las sales de Bahma obtenidas con el método de resolución de la presente invención y/o el método de purificación enantiomérica de la presente invención pueden transformarse en Baclofeno o en una sal de Baclofeno que no sea la sal de Bahma sin racemización, es decir, sin pérdida de exceso enantiomérico. La transformación de sales de Bahma en Baclofeno puede realizarse en particular añadiendo una base.

La invención se ilustrará ahora mediante los siguientes ejemplos no limitantes.

### 35 Descripción de las figuras

La **Figura 1** es una micrografía óptica de un monocristal que tiene un exceso enantiomérico del 98,6 % derivado de una sal de Bahma racémica preparada en el Ejemplo 1.

La **Figura 2** es el diagrama de fases binario de Bahma obtenido por calorimetría diferencial de barrido (DSC) (la curva de líquido no está presente ya que la sal de Bahma se descompone durante o después de su fusión).

40 La **figura 3** es un diagrama teórico de fase binaria de un conglomerado que presenta una solución de sólido parcial.

La **Figura 4** es un diagrama de fases binario teórico de una sal de Baclofeno distinta de la sal de Bahma con la presencia habitual de un compuesto racémico estequiométrico.

45 La **Figura 5** representa la línea de calibración trazada variando la concentración (C) de un enantiómero puro de Bahma y midiendo la potencia rotacional específica ( $\alpha$ ) a una longitud de onda de 365 nm en el azeótropo de agua/n-propanol a 25 °C.

La **Figura 6** representa el difractograma XRD calculado y medido de la sal de Bahma racémica del Ejemplo 1.

La **Figura 7** representa la isoterma isobárica ternaria del {Enantiómero (R) de Bahma - Enantiómero (S) de Bahma - Disolvente} que ilustra el método de purificación enantiomérica de la presente invención.

50 La **Figura 8** es una comparación de difractogramas, obtenidos por análisis de difracción de rayos X, de la forma B del (R)(-) Baclofeno y del Ensayo 1 del Ejemplo 5.

La **Figura 9** corresponde al espectro de RMN<sup>1</sup>H del Ensayo 1 del Ejemplo 5 en DMSO deuterado.

La **Figura 10** es una comparación de difractogramas, obtenidos por análisis de difracción de rayos X, de la forma B del (R)(-) Baclofeno y del Ensayo 2 del Ejemplo 5.

55 La **Figura 11** corresponde al espectro de RMN<sup>1</sup>H del Ensayo 2 del Ejemplo 5 en DMSO deuterado.

La **Figura 12** es una comparación de difractogramas, obtenidos por análisis de difracción de rayos X, de la forma B del (R)(-) Baclofeno y del Ensayo 3 del Ejemplo 5.

La **Figura 13** corresponde al espectro de RMN<sup>1</sup>H del Ensayo 3 del Ejemplo 5 en DMSO deuterado.

60 La **Figura 14** corresponde al espectro de RMN<sup>1</sup>H de la sal de hidrogenomaleato de baclofeno en agua deuterada.

La **Figura 15** corresponde al espectro de RMN<sup>1</sup>H de baclofeno en agua deuterada.

La **Figura 16** corresponde al espectro de RMN<sup>1</sup>H de ácido maleico en agua deuterada.

### 65 TÉCNICAS ANALÍTICAS

#### Determinación del punto de fusión/descomposición y obtención del diagrama de fases binario mediante

**calorimetría diferencial de barrido (DSC)**

Las mediciones calorimétricas de barrido diferencial se realizaron de la siguiente manera:

- 5
- DSC 204 F1 Netzsch equipado con un Intracooler
  - Crisol de aluminio, cubierta de aluminio cerrada
  - Atmósfera: Helio
  - Velocidad de calentamiento: 5K. min<sup>-1</sup>
  - Tratamiento de datos: software de análisis térmico Netzsch Proteus (v.4. 8. 4)

10 Tras los diversos análisis de DSC y HPLC quiral realizados en cristales individuales obtenidos a 20 y 70 °C (98,3 % ee a 70 °C y 98,8 % ee a 20 °C), se estableció el diagrama de fases binario de la Figura 1. El exceso enantiomérico (% ee) se determinó por HPLC quiral según el método que se describe a continuación.

**15 Determinación del exceso enantiomérico (% ee) por HPLC quiral**

El método cromatográfico proviene del descrito en Hefnawy, M., Aboul-Enein, H. Talanta, 2003, vol. 61, n.º 5, pág. 667-673.

20 Los excesos enantioméricos se determinaron por cromatografía HPLC quiral usando una columna T Chirobiotic (longitud 15 cm, diámetro interno 4,6 mm, partículas de 5 µm) montada sobre una cadena HPLC Spectra System equipada con un cambiador de muestras AS, una bomba P1000 y un detector UV1000. Las condiciones experimentales fueron:

- 25
- Disolvente: mezcla isocrática de metanol, agua, ácido acético y trietilamina en proporción 98: 2: 0,1: 0,1;
  - Caudal: 1 ml.min<sup>-1</sup>;
  - Detector: λ = 226 nm;
  - Volumen inyectado: 10 µl

**30 Determinación del exceso enantiomérico (% ee) por polarimetría**

Entre cada cristalización preferente, Los excesos enantioméricos (% ee) de los precipitados y de la solución también se determinaron por polarimetría. Esta técnica es más rápida que el análisis de HPLC quiral y, por tanto, permite verificar el buen funcionamiento del método de resolución para ajustar los parámetros en consecuencia (cantidad de disolvente y sal de Bahma racémica a compensar antes del inicio de la cristalización).

35 Estos análisis se realizaron en un polarímetro Perkin Elmer Modelo 341 equipado con una celda de medición termostática de 10 cm y que permite el análisis a diferentes longitudes de onda. Las mediciones se realizaron a 25 °C y las muestras se disolvieron en el azeótropo agua/n-propanol (43,29 % en moles). La siguiente tabla proporciona la potencia rotacional específica (α) de un enantiómero puro de Bahma a diferentes longitudes de onda (λ).

λ (nm)	α (°)
<b>365</b>	<b>-0,35</b>
589	-0,11
578	-0,08
546	-0,1
436	-0,19

La longitud de onda de 365 nm se eligió porque presentaba la mejor desviación de la luz polarizada (-0,35°).

45 La Figura 5 muestra la línea de calibración que se trazó variando la concentración del enantiómero puro de Bahma y midiendo la potencia rotacional específica a una longitud de onda de 365 nm. Los valores se proporcionan en la tabla a continuación.

C (g/dl)	α (°)
2,20	-0,34
1,65	-0,26
1,24	-0,22
0,93	-0,16
0,70	-0,12
0,00	0

50 Después pudo deducirse el valor de la potencia rotacional específica de Bahma con la siguiente fórmula:

$$\alpha = [\alpha]_{365\text{ nm}}^{25\text{ °C}} * l * C$$

en donde:

- 5       $\alpha$  es la potencia rotacional de la muestra en grados (°);  
 C es la concentración de la muestra en g.dl<sup>-1</sup>;  
 l es la longitud de la celda de análisis en dm;  
 $[\alpha]_{365\text{ nm}}^{25\text{ °C}}$  es la potencia rotacional específico de Bahma a 25 °C y 365 nm en el disolvente utilizado expresado en °.dl.g<sup>-1</sup>.dm<sup>-1</sup>.
- 10      La potencia rotacional específica de Bahma en estas condiciones es 0,1642 °dl.g<sup>-1</sup>.dm<sup>-1</sup>.

#### **Análisis de difracción de rayos X en monocristal**

- 15      El monocristal elegido se pegó al extremo de una varilla de vidrio y se montó en un cabezal goniométrico del difractorómetro Bruker SMART APEX equipado con un detector bidimensional. Se registraron tres conjuntos de mediciones (un total de 1800 disparos (marcos)) correspondientes a 3  $\omega$  barridos (escaneos) (incremento de 0,3°), para cuatro valores diferentes de  $\phi$ .
- 20      Los parámetros de la malla elemental y la matriz de orientación se determinaron utilizando el programa SMART. Las integraciones de datos y el refinamiento de los parámetros de malla se realizaron utilizando el programa SAINT. Las intensidades se corrigieron mediante el factor de polarización y absorción de Lorentz por los programas SAINT y SADABS para obtener los  $F_o^2$ . (hkl). El programa WinGX se utilizó para determinar el grupo espacial, la resolución de la estructura y su refinamiento.

#### **Análisis de difracción de rayos X en polvo**

- 25      Los análisis de difracción de rayos X en polvo se realizaron con un difractorómetro D8 Discover (Bruker). El instrumento está equipado con un tubo de rayos X que contiene un anticátodo de cobre (40kV, 40 mA, radiación  $K\alpha_1 = 1,5406 \text{ \AA}$ , radiación  $K\alpha_2 = 1,5444 \text{ \AA}$ ) y se monta con un detector angular Lynx eye. El programa de análisis utilizado es un barrido de 3 a 30° en  $2\theta$  en pasos de 0,04° con 0,5 s/paso y una rotación de 20 rpm (cabezal Phi).

#### **Determinación de solubilidad**

- 35      La solubilidad de una sal de Bahma en un disolvente dado se calculó, para una temperatura dada y en un volumen dado de disolvente, con la siguiente fórmula:

$$\frac{m_{\text{Bahma}}}{m_{\text{Bahma}} + (\rho_{\text{disolvente}} \times V_{\text{disolvente}})} \times 100$$

- 40      en donde

$m_{\text{Bahma}}$  es la masa de sal de Bahma introducida en gramos para alcanzar la saturación;  
 $\rho_{\text{disolvente}}$  es la densidad del disolvente en g.ml<sup>-1</sup>; y  
 $V_{\text{disolvente}}$  es el volumen del disolvente en ml.

45

#### **Dispositivo experimental para resolución por cristalización preferente**

- 50      Las cristalizaciones se realizaron en tubos cerrados (diámetro 3 cm, longitud 9 cm). La agitación se garantizó mediante barras magnéticas en forma de cruz y control de temperatura mediante un criotermostato programable Lauda ECO RE 415.

Las preparaciones se implementaron mediante el método AS3PC descrito en la solicitud de patente WO 1995/008522.

- 55      Durante la preparación, se tomaron muestras de las soluciones (10  $\mu\text{l}$  diluidos en 1 ml de fase móvil) para determinar su exceso enantiomérico por cromatografía según el método descrito anteriormente.

#### **a) Primera cristalización**

- 60      Se preparó un volumen V de 40 ml de solución de sal de Bahma racémica saturada a 50 °C (temperatura  $T_L$ ) en un disolvente o una mezcla de disolventes por filtración de una suspensión a esta misma temperatura después de un tiempo de equilibrio de varias horas para alcanzar la saturación.

- 65      A esta solución transparente se añaden al menos 5 % en peso del exceso de un enantiómero puro de Bahma (Bahma-100 % ee) en relación con el peso de la sal racémica de Bahma (Bahma rac.) introducida. La suspensión

obtenida se sobrecalienta ligeramente a una temperatura  $T_B = T_L + 3 \text{ }^\circ\text{C}$ . Por tanto, todos los gérmenes del enantiómero defectuoso que pueden permanecer en  $T_L$  se disuelven necesariamente. El sistema de partida es, por tanto, una suspensión del enantiómero en exceso. La fase líquida de la suspensión está saturada en un enantiómero y ligeramente saturada en el otro enantiómero. Este sistema tiene la ventaja de estar en equilibrio termodinámico.

Después se aplica una rampa de temperatura de enfriamiento al sistema de  $T_B$  a  $T_F$  ( $T_F < T_B$ ), temperatura final a la cual el sistema se filtra rápidamente sin esperar el establecimiento del equilibrio termodinámico.

#### b) Cristalizaciones siguientes

Al final de cada preparación, las suspensiones se filtraron sobre vidrio sinterizado. Se recogió una muestra de los filtrados (10  $\mu\text{l}$  de filtrado diluido en 1 ml de fase móvil) para el análisis del % ee por HPLC quiral y el resto se dejó a un lado para realizar la siguiente preparación. El sólido recuperado se pesó y después se disolvieron 15 mg en 1,5 ml de azeótropo agua/n-propanol para el análisis del % ee por polarimetría y se diluyeron 10  $\mu\text{l}$  de esta solución en 1 ml de fase móvil para el análisis del % ee por HPLC quiral.

El filtrado recuperado se compensó añadiendo una masa de sal de Bahma racémica sustancialmente igual a la de los cristales recuperados durante la cristalización previa. El filtrado también se compensó por las pérdidas en el disolvente mediante la adición de disolvente hasta alcanzar 40 ml (volumen de disolvente inicial).

El sistema se calentó nuevamente a  $T_B$  donde se obtuvo una nueva suspensión. Después de media hora de equilibrio a esta temperatura, se aplicó el mismo programa de enfriamiento al final del cual una nueva filtración proporciona el enantiómero opuesto al anterior. El reciclaje sucesivo hace posible recuperar el mismo enantiómero que el de partida después de las cristalizaciones impares, mientras que el otro enantiómero se recupera sistemáticamente para todas las cristalizaciones pares.

Por reciclaje sucesivo, entonces es posible dividir los dos enantiómeros de una mezcla racémica de manera preparativa.

#### Ejemplos

##### Ejemplo 1: Preparación y caracterización de sales de Bahma

Las sales de Bahma (racémicas o enantiopuras) utilizadas en el método de la presente invención se prepararon por evaporación de una suspensión de baclofeno (racémico o enantiopuro) y ácido maleico (mezcla de estequiometría 1:1) en acetona.

Los cristales individuales de sal de Bahma para análisis de difracción de rayos X se obtuvieron disolviendo 50 mg de sal de Bahma racémica en un volumen dado de disolvente: agua, metanol o incluso azeótropo agua/n-propanol (para lograr una solución homogénea, la mezcla puede calentarse). Después de disolver los sólidos, puede imponerse una temperatura a la solución o dejarla a temperatura ambiente (aproximadamente  $20 \text{ }^\circ\text{C}$ ). Los cristales de sal altamente enriquecidos de Bahma se forman por evaporación del disolvente o mezcla de disolventes después de unos días para las evaporaciones más lentas, se obtuvieron así cristales individuales por evaporación de las soluciones que se dejaron a  $20$ ,  $50$  y  $70 \text{ }^\circ\text{C}$ .

Estos cristales individuales se estudiaron por difracción de rayos X para determinar su estructura completa. Los datos cristalográficos de un solo cristal obtenido a  $20 \text{ }^\circ\text{C}$  se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1

Sistema	Monoclínico
Grupo espacial	$P2_1$ (n.º 4)
a/Å	5,728 (1)
b/Å	13,774 (1)
c/Å	9,618 (9)
$\alpha$ /º	90
$\beta$ /º	106.628 (1)
$\gamma$ /º	90
Volumen/Å <sup>3</sup>	727.2 (2)
$R_1$ Final ( $I > 2\sigma(I)$ )	0.0287
$wR(F^2)$ Final ( $I > 2\sigma(I)$ )	0,0812
$R_1$ Final	0,0294
$wR(F^2)$ Final	0,0817
Parámetro de Flack	-0.02 (5)
$R_1 = \frac{\sum (  F_o  -  F_c  )}{\sum  F_o }$	
$wR(F^2) = \left[ \frac{\sum [w (F_o^2 - F_c^2)^2]}{\sum [w (F_o^2)^2]} \right]^{1/2}$	

## ES 2 799 720 T3

El grupo espacial, el número de moléculas en la unidad asimétrica, la ausencia de desorden y el valor del parámetro de Flack indican una discriminación quiral casi total en estado sólido a temperatura ambiente. Estas observaciones se correlacionaron mediante un comportamiento idéntico hasta al menos 70 °C.

- 5 La Tabla 2 a continuación muestra las coordenadas reducidas de los átomos excepto el hidrógeno ( $\times 10^4$ ) y el factor de agitación isotrópico  $U_{eq}$  ( $\text{Å}^2 \times 10^3$ ).

Tabla 2

Átomo	x	y	z	$U_{eq}$
C(1)	-5631 (3)	8817 (1)	-938 (2)	33 (1)
C(2)	-3549 (3)	9419 (1)	-1112 (2)	35 (1)
C(3)	-3199 (3)	10379 (1)	-272 (2)	31 (1)
C(4)	-1434 (3)	10998 (1)	-828 (2)	36 (1)
C(5)	-2316 (3)	10237 (1)	1357 (2)	30 (1)
C(6)	-80 (3)	9806 (1)	2015 (2)	37 (1)
C(7)	739 (3)	9687 (1)	3512 (2)	39 (1)
C(8)	-725 (4)	9994 (1)	4340 (2)	39 (1)
C(9)	-2951 (3)	10412 (1)	3718 (2)	41 (1)
C(10)	-3730 (3)	10535 (1)	2229 (2)	35 (1)
Cl(1)	289 (1)	9851 (1)	6215 (1)	58 (1)
N(1)	-1225 (3)	12006 (1)	-269 (2)	38 (1)
O(1)	-7139 (2)	9107 (1)	-380 (2)	46 (1)
O(2)	-5825 (2)	7935 (1)	-1485 (1)	39 (1)
C(1A)	2665 (3)	2546 (1)	3835 (2)	35 (1)
O(1A)	2173 (2)	2425 (1)	2502 (1)	41 (1)
O(2A)	4794 (3)	2762 (2)	4591 (2)	67 (1)
C(2A)	683 (3)	2437 (1)	4532 (2)	35 (1)
C(3A)	787 (3)	2427 (2)	5927 (2)	37 (1)
C(4A)	2891 (4)	2502 (2)	7252 (2)	40 (1)
O(3A)	5022 (3)	2668 (2)	7127 (2)	62 (1)
O(4A)	2565 (3)	2399 (1)	8443 (2)	60 (1)

- 10 La Tabla 3 a continuación muestra las coordenadas reducidas de los átomos de hidrógeno ( $\times 10^4$ ) y el factor de agitación isotrópico  $U_{eq}$  ( $\text{Å}^2 \times 10^3$ ).

Tabla 3

Átomo	x	y	z	$U_{eq}$
H(2A)	-3817	9558	-2133	41
H(2B)	-2063	9042	-787	41
H(3)	-4770	10714	-506	38
H(4A)	161	10697	-542	43
H(4B)	-1985	11014	-1880	43
H(6)	883	9593	1445	44
H(7)	2245	9406	3947	47
H(9)	-3924	10610	4290	49
H(10)	-5231	10823	1806	42
H(1A)	-2693	12278	-496	56
H(1B)	-260	12345	-665	56
H(1C)	-598	11999	690	56
H(2)	-4657	7823	-1791	58
H(2A1)	-867	2364	3894	42
H(3A)	-713	2362	6108	44
H(3A1)	4939	2737	6267	93

- 15 La Tabla 4 a continuación muestra la posición calculada y medida y la intensidad de los picos de DRX característicos de la sal racémica de Bahma. Los difractogramas de DRX correspondientes se muestran en la Figura 6.

Tabla 4

Índices de Miller			Bahma calculado			Bahma medido			
h	k	l	$2\theta/\text{grad os}$	d/Å	I/rel.	$2\theta/\text{grad os}$	d/Å	Intensidad (impactos)	Intensidad (I/I <sub>0</sub> %)
0	0	1	9,59	9,22	2,41	9,58	9,223	344	1.8

(continuación)

Índices de Miller			Bahma calculado			Bahma medido			
h	k	l	2θ/grad os	d/Å	I/rel.	2θ/grad os	d/Å	Intensidad (impactos)	Intensidad (I/I <sub>0</sub> %)
0	1	1	11,54	7.66	2.72	11,51	7.679	1116	5.8
0	2	0	12.83	6.89	5.77	12.81	6.904	2266	11.8
0	2	1	16,04	5,52	4.96	16,03	5.525	2047	10.6
1	0	0	16,12	5,49	5.4				
-1	0	1	16,24	5,45	54.44	16,21	5.462	8893	46.2
1	1	0	17,36	5.1	33.95	17,35	5.108	6557	34
-1	1	1	17,47	5,07	19.97	17,45	5.078	3944	20.5
0	1	2	20.3	4,37	6,49	20,28	4.375	1874	9.7
1	2	0	20.66	4.3	51.05	20.64	4.3	8915	46.3
-1	2	1	20.75	4,28	44.13	20.7	4.288	8204	42.6
1	0	1	21,04	4,22	3.14	21,02	4.224	1696	8.8
0	3	1	21,59	4,11	22.72	21,56	4.119	5218	27.1
1	1	1	22,02	4,03	29.17	21,99	4.039	6216	32.3
-1	1	2	22,28	3,99	17.94	22,24	3.993	2895	15
0	2	2	23.2	3.83	2,46	23,16	3.837	1381	7.2
1	2	1	24.72	3.6	14.87	24.69	3.603	3047	15.8
-1	2	2	24.95	3,57	13,08	24.92	3,57	2218	11.5
1	3	0	25.24	3,53	78.2	25.22	3.528	9331	48.4
-1	3	1	25.32	3,51	7,46				
0	4	0	25.82	3,45	100	25.79	3.452	19184	100
0	3	2	27.38	3,25	11,56	27.35	3.258	2470	12.8
0	4	1	27.61	3,23	34.09	27.57	3.233	5707	29.6
1	0	2	28.6	3,12	2.89	28.55	3.124	1238	6.4
1	3	1	28.7	3,11	6.3	28.68	3,11	1618	8.4
-1	3	2	28.9	3,09	4,41	28.87	3,09	1396	7.2
-1	0	3	28.93	3,08	2,51				
1	1	2	29.34	3,04	27.72	29.29	3.047	5113	26.5
-1	1	3	29.66	3,01	4,39				
0	1	3	29.77	3	17,51	29.71	3.005	3125	16.2

**Ejemplo 2: Duplicación en la mezcla azeotrópica de n-propanol/agua por cristalización autosembrada preferente**

- 5 La solubilidad de la sal racémica de Bahma a diferentes temperaturas se determinó en la mezcla azeotrópica n-propanol/agua ( $\rho = 0,870 \text{ g.ml}^{-1}$ ). Los valores calculados se presentan en la tabla a continuación.

Temperatura	Solubilidad
20 °C	1,49 %
35 °C	2,80 %
50 °C	4,81 %

- 10 Se realizaron varias sesiones de preparación en este disolvente a partir de una solución racémica saturada a 50 °C siguiendo el dispositivo experimental descrito anteriormente.

- 1ª serie:

Sistema inicial:	40 ml saturados a 50 °C (1,7583 g de Bahma rac. en 34,796 g de Disolvente) y 0,2505 g de Bahma-100 % ee				
	Temperatura (°C)	Tiempo (min)	Solución	Cosechas Brutas	
			ee (%)	Masa (g)	ee (%)
<b>Ensayo 1</b>	53	0	-4.71		
	50	6	-4.44		
	45	16	-0.40		
	40	26	4,54		
	35	36	11.69		
	32.5	41	15,30		
	30	46	19.92		
<b>4h a 53 °C</b>			<b>Compensación 0,6895 g de Bahma rac. y 2 ml de disolvente</b>		

ES 2 799 720 T3

(continuación)

Sistema inicial: 40 ml saturados a 50 °C (1,7583 g de Bahma rac. en 34,796 g de Disolvente) y 0,2505 g de Bahma-100 % ee					
	Temperatura (°C)	Tiempo (min)	Solución	Cosechas Brutas	
			ee (%)	Masa (g)	ee (%)
Ensayo 2	53	0	6,43		
	35	36	-9.89		
	30	46	-18.08	0,6587 g	+84.29
12h a 53 °C			Compensación 0,6718 g de Bahma rac. y 2 ml de disolvente		
Ensayo 3	53	0	-5.47		
	35	36	-3.37		
	30	46	10,02	0,4971 g	-91.03
2h a 53 °C			Compensación 0,4955 g de Bahma rac. y 2 ml de disolvente		
Ensayo 4	53	0	5,14		
	35	36	-2.38		
	30	46	-11.27	0,4156 g	+82.72
1h a 53 °C			Compensación 0,4153 g de Bahma rac.		
Ensayo 5	53	0	-3.07		
	35	36	12.84		
	30	46	20.93	0.5608 g	-93.78
30 min a 53 °C			Compensación 0,555 g de Bahma rac. y 1,5 ml de disolvente		
Ensayo 6	53	0	9.76		
	35	36	-5.35		
	30	46	-13.76	0,5339 g	+96.59

- 2ª serie:

Sistema inicial: 40 ml saturados a 50 °C (1,7583 g de Bahma rac. en 34,796 g de Disolvente) y 0,2445 g de Bahma-100 % ee					
	Temperatura (°C)	Tiempo (min)	Solución	Cosechas brutas	
			ee (%)	Masa (g)	ee (%)
Ensayo 1	53	0	-11.88		
	35	36	-3.47		
	30	46	9.75	0.5012 g	-94.04 %
60min a 53 °C			Compensación 0.5120 g de Bahma rac. y 1.2 ml de disolvente		
Ensayo 2	53	0	5.70		
	35	36	-9.90		
	30	46	-17.87	0.4679 g	+84.61 %
30 min a 53 °C			Compensación 0.4621 g de Bahma rac. y 1 ml de disolvente		
Ensayo 3	53	0	-8.86		
	35	36	6.62		
	30	46	15,26	0.5496 g	-95.07 %
30 min a 53 °C			Compensación 0,5469 g de Bahma rac. y 1,5 ml de disolvente		
Ensayo 4	53	0	8,16		
	35	36	-8.64		
	30	46	-17.34	0.6465 g	+92.52 %
30 min a 53 °C			Compensación 0.5122 g de Bahma rac. y 1.5 ml de disolvente		
Ensayo 5	53	0	-8.02		
	35	36	9.69		
	30	46	19,47	0.6463 g	-88.51 %
30 min a 53 °C			Compensación 0.5136 g de Bahma rac. y 1.75 ml de disolvente		
Ensayo 6	53	0	11,09		
	35	36	-5.15		
	30	46	-17.59	0.6124 g	+91.71 %

(continuación)

Sistema inicial:	40 ml saturados a 50 °C (1,7583 g de Bahma rac. en 34,796 g de Disolvente) y 0,2445 g de Bahma-100 % ee				
	Temperatura (°C)	Tiempo (min)	Solución ee (%)	Cosechas brutas	
				Masa (g)	ee (%)
30 min a 53 °C			Compensación 0.4975 g de Bahma rac. y 1.5 ml de disolvente		
Ensayo 7	53	0	-12.35	0.5378 g	-91.71 %
	35	36	-2.47		
	30	46	12.65		
30 min a 53 °C			Compensación 0.5306 g de Bahma rac. y 2 ml de disolvente		
Ensayo 8	53	0	7,46	0.5254 g	+88.90 %
	35	36	-4.89		
	30	46	-14.73		
30 min a 53 °C			Compensación 0.5238 g de Bahma rac. y 0.5 ml de disolvente		
Ensayo 9	53	0	-6.25	0.6444 g	-89.51 %
	35	36	10,26		
	30	46	19,42		
30 min a 53 °C			Compensación 0.5183 g de Bahma rac. y 1 ml de disolvente		
Ensayo 10	53	0	8,00	0.7194 g	+87.05 %
	35	36	-7.59		
	30	46	-16.49		

**Ejemplo 3: Duplicación en agua acidificada por cristalización autosembrada preferente**

5 La solubilidad de la sal racémica de Bahma a diferentes temperaturas se determinó en agua pura ( $p = 1 \text{ g.ml}^{-1}$ ), en una solución acuosa de HCl 1 M ( $p = 1,017 \text{ g.ml}^{-1}$ ) y en una solución acuosa 2 M de HCl ( $p = 1,030 \text{ g.ml}^{-1}$ ). Los valores calculados se presentan en la tabla a continuación.

Temperatura	Solubilidad en agua	Solubilidad en HCl 1 M	Solubilidad en HCl 2 M
20 °C	0.75 %	4.51 %	6.48 %
35 °C	1.00 %	6.86 %	11.44 %
50 °C	1.78 %	12.54 %	22.24 %

10 Por tanto, El uso de una solución acuosa acidificada permite ventajosamente aumentar la solubilidad de la sal racémica de Bahma, permitiendo mejorar la productividad de la cristalización preferente. Para concentraciones de HCl 1 M y 2 M a estas temperaturas, las fases sólidas no contienen clorhidrato.

15 La preparación se realizó en HCl 1 M a partir de una solución racémica saturada a 50 °C siguiendo el dispositivo experimental descrito anteriormente.

Sistema inicial:	40 ml saturados a 50 °C (5,8326 g de Bahma rac. y 40,68 g de HCl 1 M) y 0,1735 g de Bahma-100 % ee				
	Temperatura (°C)	Tiempo (min)	Solución ee (%)	Cosechas Brutas	
				Masa (g)	ee (%)
Ensayo 1	50.25	0	-2.89	0.8885	-90.56 %
	47.5	6	-2.81		
	45	11	-2.03		
	42.5	16	-0.90		
	40	21	3.76		
	37.5	26	11,55		

La preparación se realizó en HCl 2 M a partir de una solución racémica saturada a 50 °C siguiendo el dispositivo experimental descrito anteriormente.

Sistema inicial:	40 ml saturados a 50 °C (11,7835 g de Bahma rac. en 41,2 g de HCl 2 M) y 0,2501 g de Bahma-100 % ee				
	Temperatura (°C)	Tiempo (min)	Solución ee (%)	Cosechas brutas	
				Masa (g)	ee (%)
Ensayo 1	50.5	0	-3.53		

20



(continuación)

Sistema inicial:	40 ml saturados a 50 °C (11,7835 g de Bahma rac. en 41,2 g de HCl 2 M) y 0,2501 g de Bahma-100 % ee				
	Temperatura (°C)	Tiempo (min)	Solución	Cosechas brutas	
			ee (%)	Masa (g)	ee (%)
	47.5	6	-2.66		
	45.0	11	-2.09		
	42.5	16	-5.98		
	40.0	21	3.74		
	37.5	26	10,52		
60 min a 50.5 °C			Compensación: 1,7457 g de Bahma rac. y 2 ml de HCl 2 M		
Ensayo 2	50.5	0	/		
	40.0	21	-2.77		
	37.5	26	-11.80		
				2.1713 g	+98.37 %

**Ejemplo 4: Método de purificación enantiomérica según la invención**

5 El método de purificación enantiomérica según la invención se realizó utilizando 0,4239 g de sal de Bahma a -50,43 % ee, es decir una mezcla de 0,2138 g de (R)-Bahma y 0,2101 g de mezcla racémica de Bahma, a la cual se añadió una masa de 27,0787 g de agua ( $m_{H_2O} = 26,7258$  g de agua, es decir, un exceso de  $\Delta m = 1,32$  % de agua).

Después el sistema se dejó bajo agitación magnética a 20 °C durante la noche y se filtró la suspensión.

10 El sólido se lavó dos veces con agua y, por tanto, el cultivo se pudo analizar. Se obtienen 0,1905 g de sal sólida (R)-Bahma a -98,59 % ee y el filtrado tiene una pureza medida de -11,56 % ee.

**Ejemplo 5: Método para obtener baclofeno puro a partir de la sal de hidrogenomaleato de Baclofeno**

15 1 g de sal enantiopura de hidrogenomaleato de Baclofeno (correspondiente a una masa de 0,6480 g de baclofeno y 0,3520 g de ácido maleico) se disuelve en 10 ml de una solución de NaOH 1 M a 25 °C y con agitación.

20 El pH de la solución se ajusta después añadiendo un volumen conocido de una solución de ácido clorhídrico al 37 % en masa. La temperatura se controla simultáneamente. La adición de ácido clorhídrico conduce a la precipitación de la forma B de baclofeno que después se filtra, se seca, se pesa y se analiza por difracción de rayos X y por análisis de RMN (resonancia magnética nuclear).

Después se realizaron tres ensayos para verificar que el método fuera viable a diferentes valores finales de pH y diferentes temperaturas.

25

## Ensayo 1:

Ensayo	Volumen de HCl añadido	Temperatura final	pH final	Masa cosechada
Ensayo 1	230 $\mu$ l	25 °C	9,02	0.5485 g

## Ensayo 2:

Ensayo	Volumen de HCl añadido	Temperatura final	pH final	Masa cosechada
Ensayo 2	320 $\mu$ l	25 °C	7.90	0.5546 g

30

## Ensayo 3:

Ensayo	Volumen de HCl añadido	Temperatura final	pH final	Masa cosechada
Ensayo 3	240 $\mu$ l	10 °C	9,29	0,5786 g

Para cada uno de los ensayos, se realizan análisis de difracción de rayos X de los sólidos obtenidos, así como análisis de RMN (véanse las figuras 8 a 16).

35 Conclusión:

Los análisis de difracción de rayos X de los sólidos obtenidos demuestran que todos los sólidos obtenidos consisten en baclofeno enantiopuro en su forma polimórfica B (véanse las figuras 8, 10 y 12).

40 Los análisis de RMN confirman que las muestras recuperadas consisten principalmente en baclofeno con algunas posibles trazas de ácido maleico restante (pico a 6 ppm) (véanse Figuras 9, 11, 13, 14, 15 y 16).

Las masas recogidas y la pureza indican un buen rendimiento del método (en comparación con la masa inicial de baclofeno disuelto). Los ensayos 2 y 3 indican que este rendimiento puede optimizarse sin afectar la pureza.

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Sal racémica de hidrogenomaleato de Baclofeno (Bahma) **caracterizado por que** tiene un punto de fusión/descomposición de  $164 \pm 1$  °C.
2. Uso de una sal de hidrogenomaleato de Baclofeno como se define en la reivindicación 1 para resolver los enantiómeros (S) y (R) del Baclofeno.
- 10 3. Método para la resolución de los enantiómeros (S) y (R) del Baclofeno, **caracterizado por que** el Baclofeno racémico se transforma en sal racémica del hidrogenomaleato de Baclofeno en presencia de ácido maleico, después por que dicha sal se resuelve por cristalización preferente para separar los dos enantiómeros (S) y (R).
- 15 4. Método según la reivindicación 3, **caracterizado por que** la resolución de la sal racémica se realiza por cristalización preferente autosembrada o por cristalización preferente sembrada, preferentemente por cristalización autosembrada preferente.
- 20 5. Método según la reivindicación 3 o 4, **caracterizado por que** la cristalización preferente se realiza con un disolvente elegido entre un solvente alcohólico, una solución acuosa, una solución acuosa ácida y sus mezclas.
6. Método según la reivindicación 3 o 4, **caracterizado por que** la cristalización preferente se realiza con una solución acuosa ácida, siendo el ácido elegido entre ácido clorhídrico, ácido acético, ácido nítrico, preferentemente una solución acuosa de ácido clorhídrico, más preferentemente una solución acuosa de ácido clorhídrico a 2 mol/l.
- 25 7. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 6, **caracterizado por que** la cristalización preferente es autosembrada y **por que** incluye las siguientes etapas:
- a) preparar un volumen V de una solución saturada de sal de Bahma racémica en el disolvente a una temperatura  $T_L$ ;
- 30 b) añadir al menos 5 % en peso del primer enantiómero Bahma que se recupera en relación con el peso de la sal de Bahma racémica;
- c) la mezcla se calienta a una temperatura  $T_B = T_L + 3$  °C;
- d) se aplica una ley de programación de enfriamiento a la mezcla de  $T_B$  a  $T_F$ , siendo  $T_F$  inferior a  $T_B$ , de modo que la mezcla retiene una baja sobresaturación que favorece el crecimiento del primer enantiómero Bahma presente en forma de cristales, mientras se impide la nucleación espontánea del segundo enantiómero Bahma disuelto en la solución;
- 35 e) los cristales del primer enantiómero Bahma se cosechan a temperatura  $T_F$ ;
- f) añadir a la mezcla sustancialmente la misma masa de sal racémica de Bahma que la masa de la cosecha realizada en la etapa anterior, completar con disolvente para alcanzar el volumen V y llevar el nuevo conjunto a la temperatura  $T_B$ ;
- 40 g) la temperatura  $T_B$  se mantiene durante un tiempo t para permitir que el sistema regrese al equilibrio termodinámico;
- h) se aplica la misma ley de programación de enfriamiento que en la etapa (d) a la mezcla preparada en la etapa (g) que contiene el segundo enantiómero Bahma, de modo que la mezcla mantenga una baja sobresaturación durante la cristalización para favorecer el crecimiento del segundo enantiómero Bahma presente en forma de cristales al tiempo que evita la nucleación espontánea del primer enantiómero Bahma presente en la solución;
- 45 i) los cristales del segundo enantiómero Bahma se cosechan a temperatura  $T_F$ ;
- j) añadir a la mezcla sustancialmente la misma masa de sal racémica de Bahma que la masa de la cosecha realizada en la etapa anterior, completar con disolvente para alcanzar el volumen V y llevar el nuevo conjunto a la temperatura  $T_B$ ;
- 50 k) la temperatura  $T_B$  se mantiene durante un tiempo t para permitir que el sistema regrese al equilibrio termodinámico;
- l) repetir las etapas (d) a (k) para obtener sucesivamente uno y después el otro de los dos enantiómeros.
8. Método según la reivindicación 7, **caracterizado por que** la temperatura  $T_L$  varía de 30 a 70 °C, preferentemente  $T_L$  varía de 40 a 60 °C, más preferentemente  $T_L$  es 50 °C.
- 55 9. Un método de purificación enantiomérica de sales de Bahma que comprende la recristalización de sales de Bahma en un disolvente.

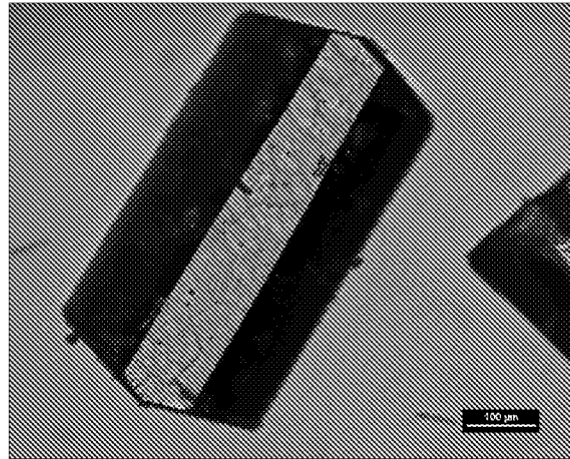
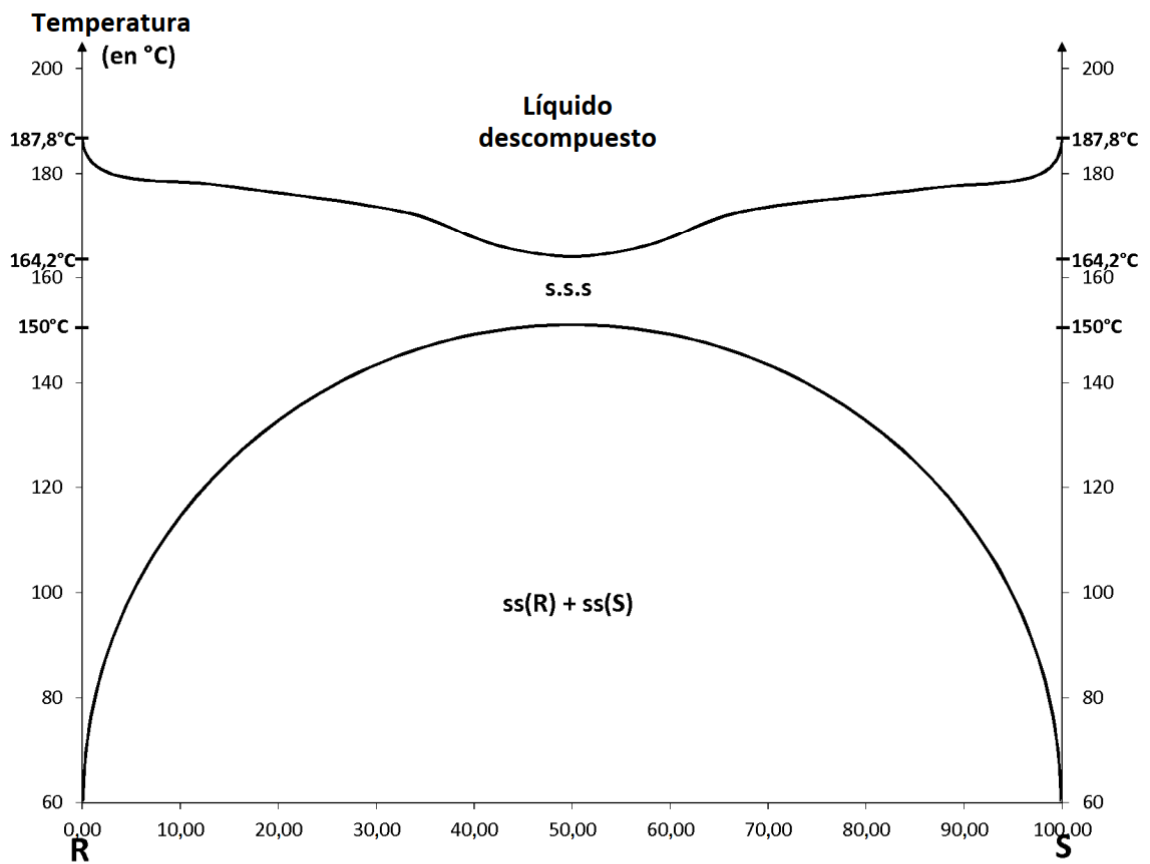


Figura 1

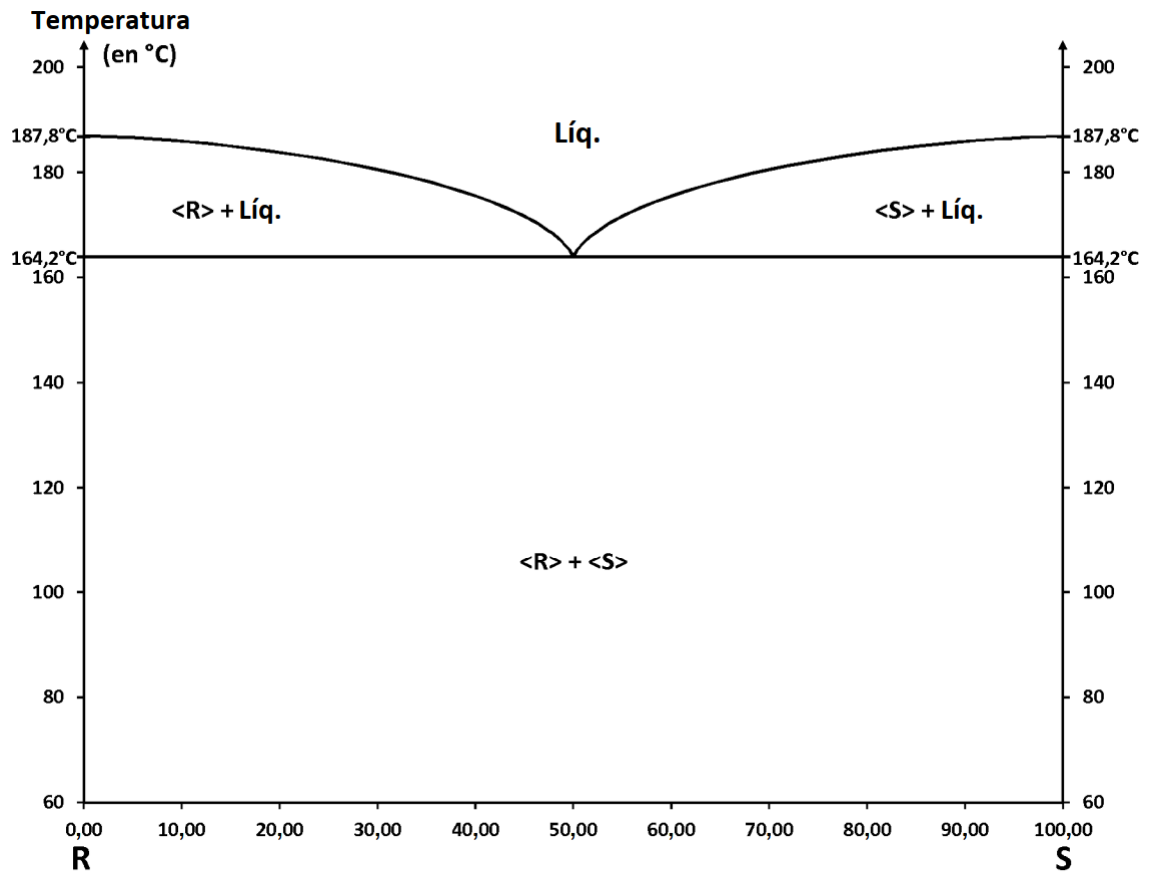


sss: solución de sólido total de sustitución

ss(S): solución de sólido parcial enriquecida en enantiómero (S) de Bahma

ss(R): solución de sólido parcial enriquecida en enantiómero (R) de Bahma

Figura 2

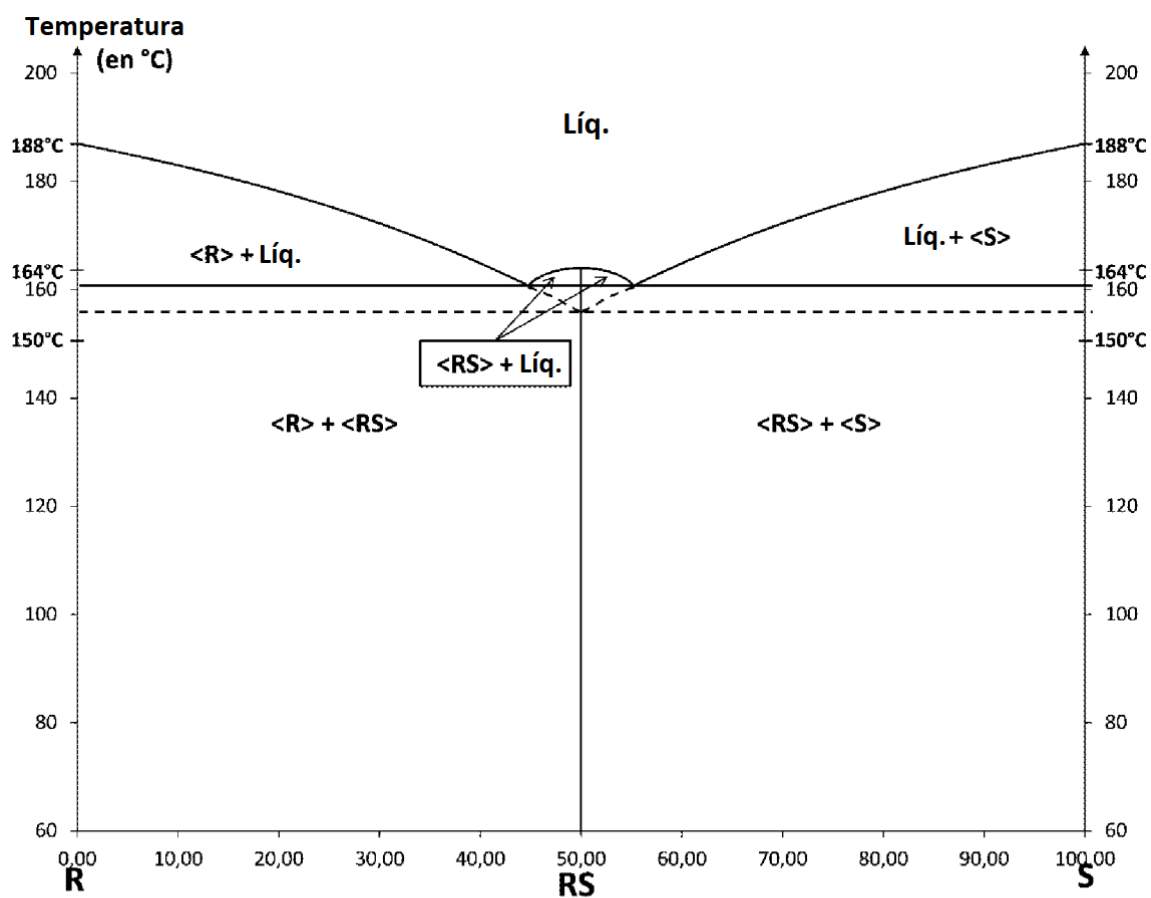


Líqu.: líquido

<S>: enantiómero (S) en forma sólida

<R>: enantiómero (R) en forma sólida

Figura 3



Líqu.: líquido

<S>: enantiómero (S) en forma sólida

<R>: enantiómero (R) en forma sólida

<RS>: compuesto racémico en forma sólida

Figura 4

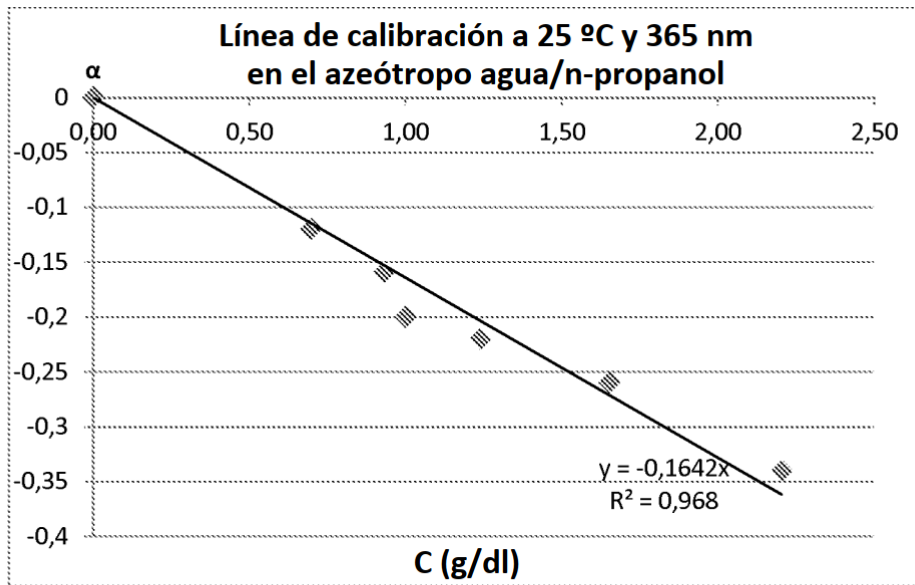


Figura 5

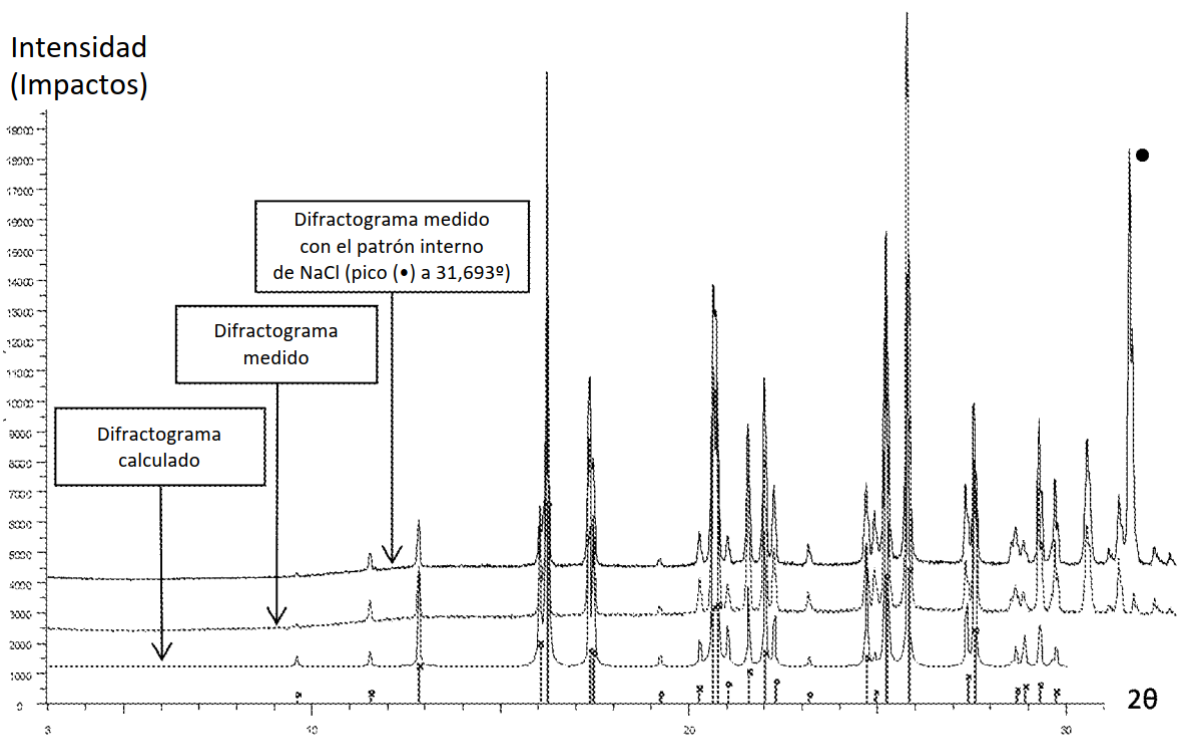
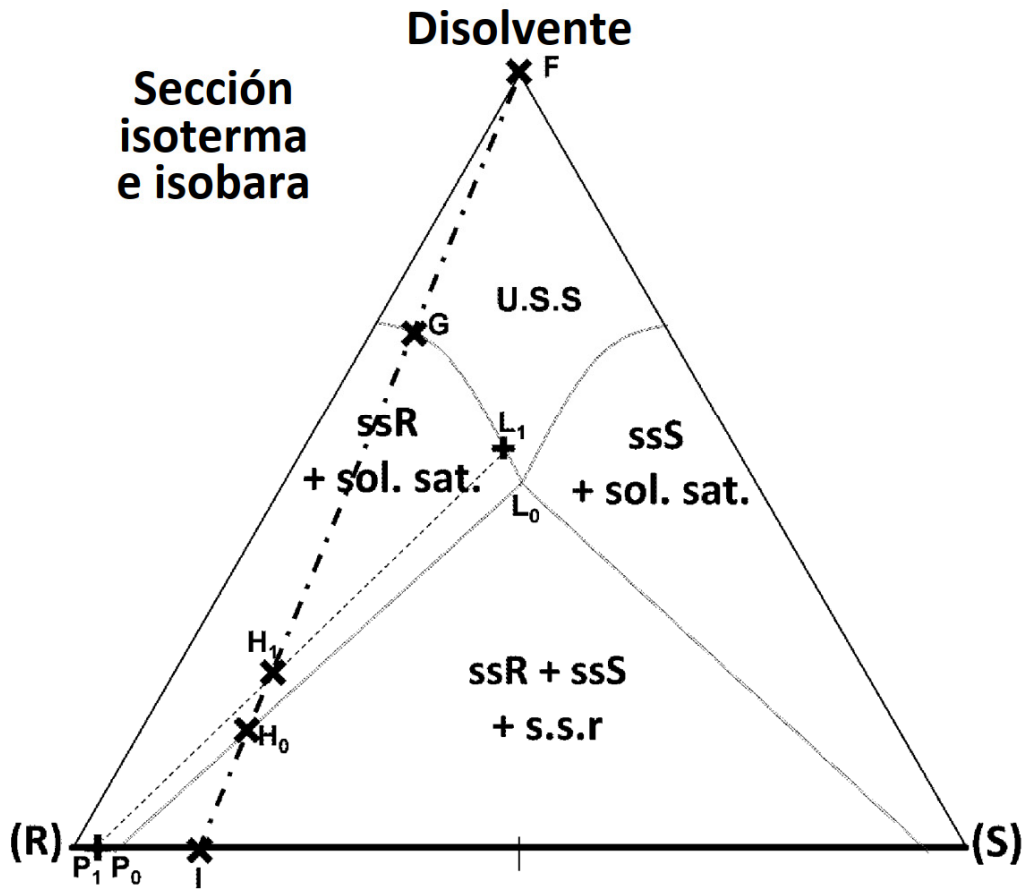


Figura 6



- s.s.r. : solución saturada de sal de Bahma racémica
- sol. sat. : Solución saturada enriquecida en enantiómero (S) o (R) de Bahma
- U.S.S.: Solución subsaturada
- ssS: solución de sólido parcial enriquecida en enantiómero (S) de Bahma
- ssR: solución de sólido parcial enriquecida en enantiómero (R) de Bahma
- - - - - : corte de isopletas
- $L_0$  = solución racémica saturada
- $P_0L_0$  et  $P_1L_1$ : separaciones

Figura 7

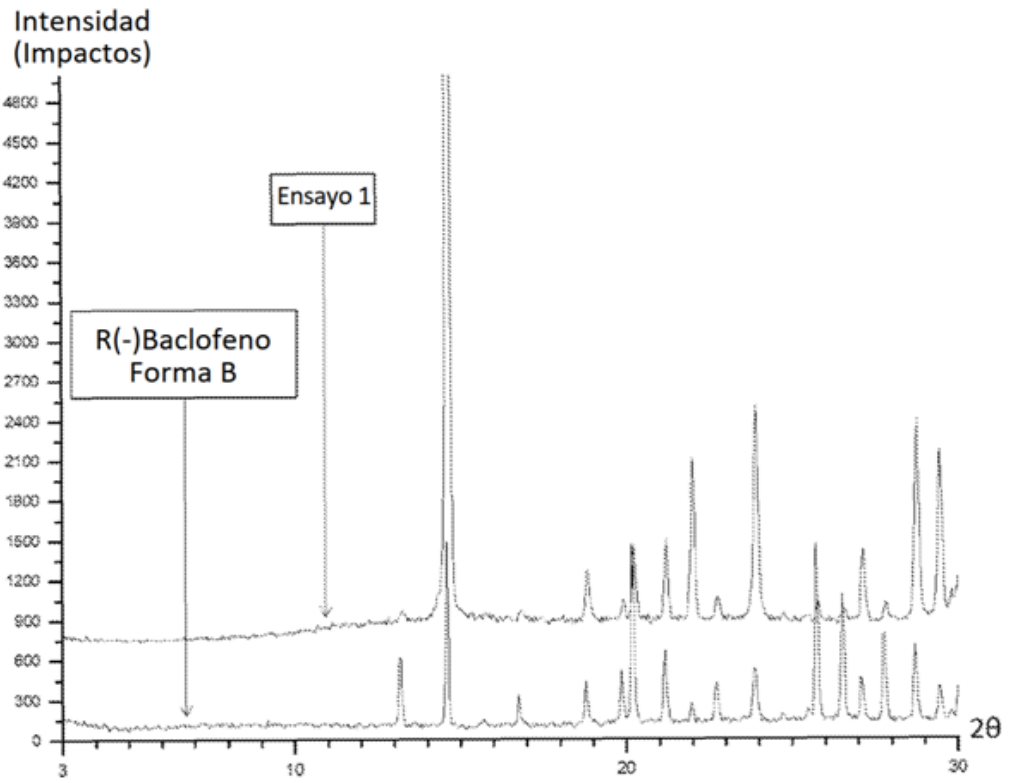


Figura 8

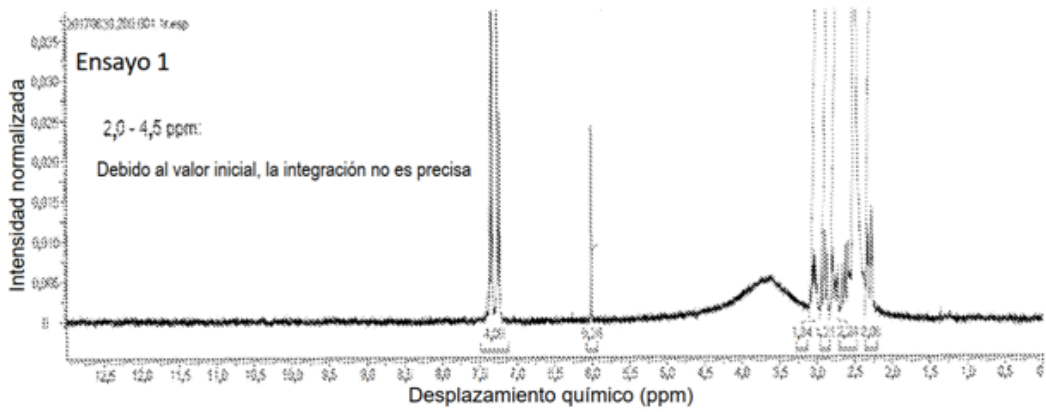


Figura 9



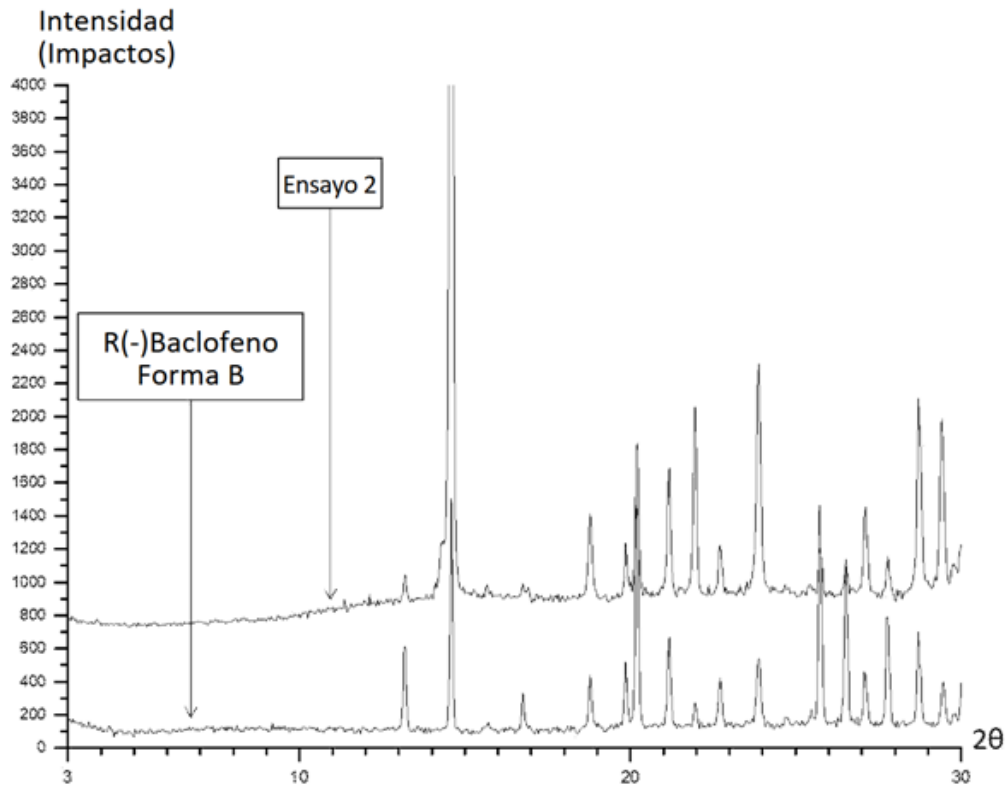


Figura 10

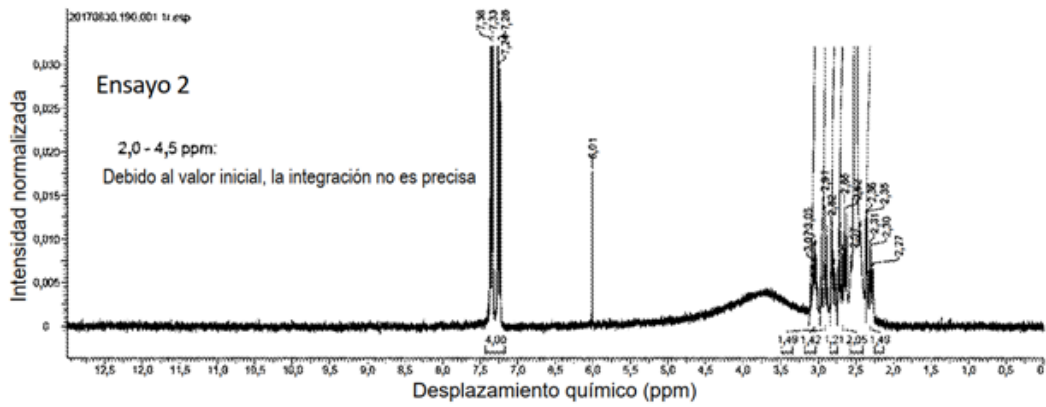


Figura 11

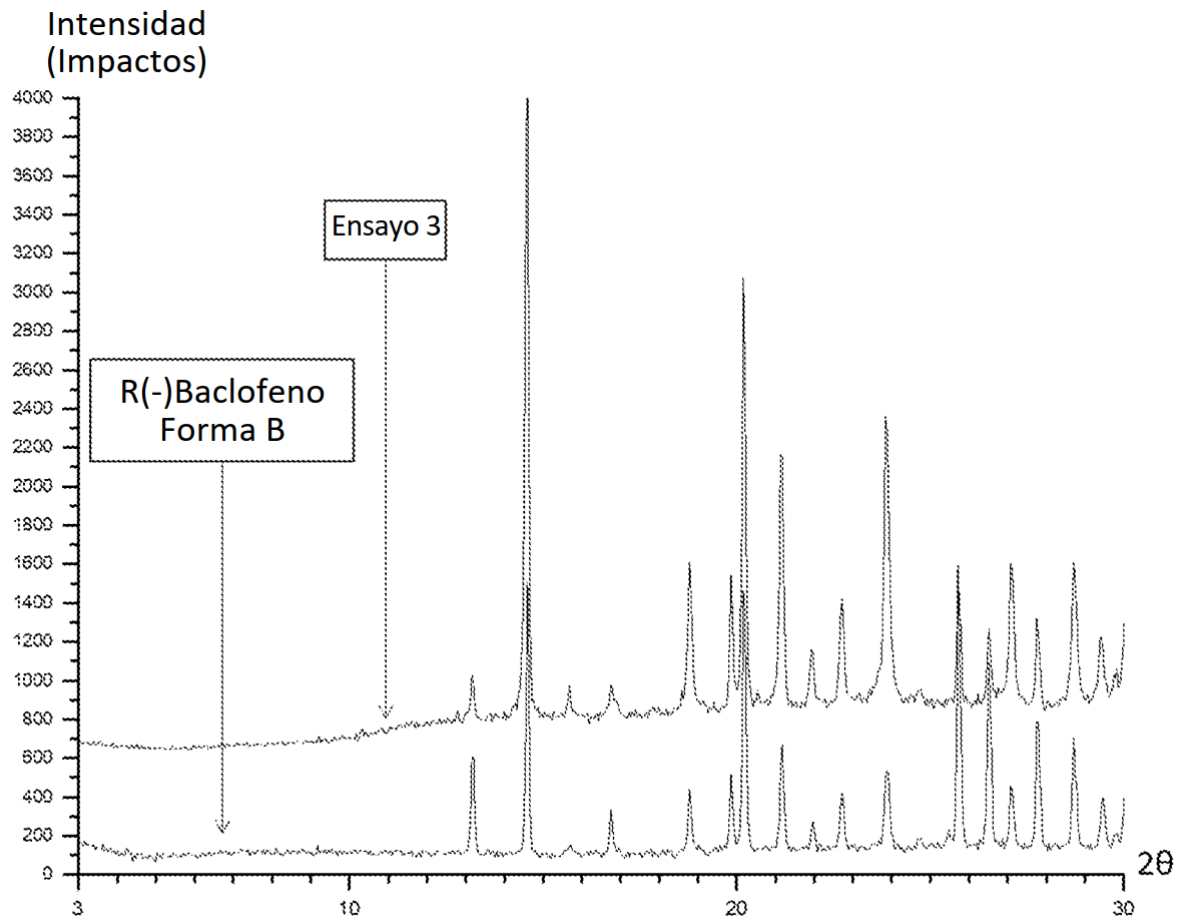


Figura 12

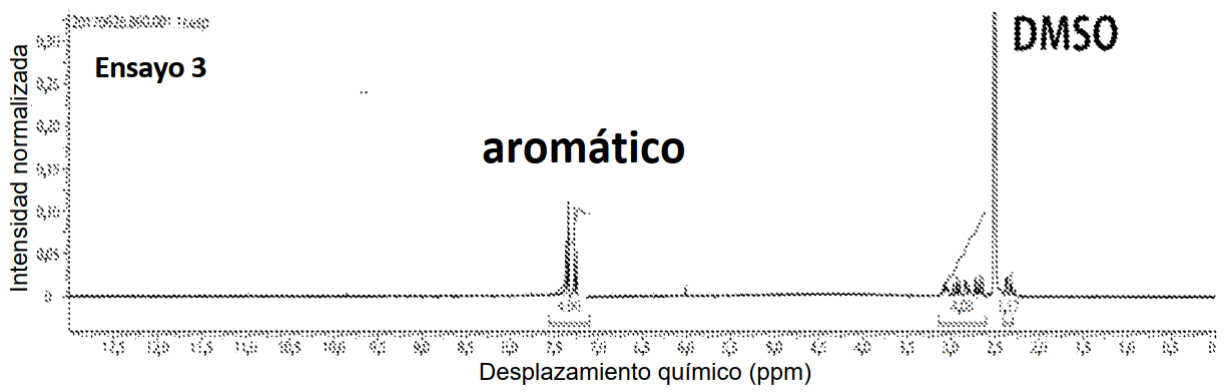


Figura 13

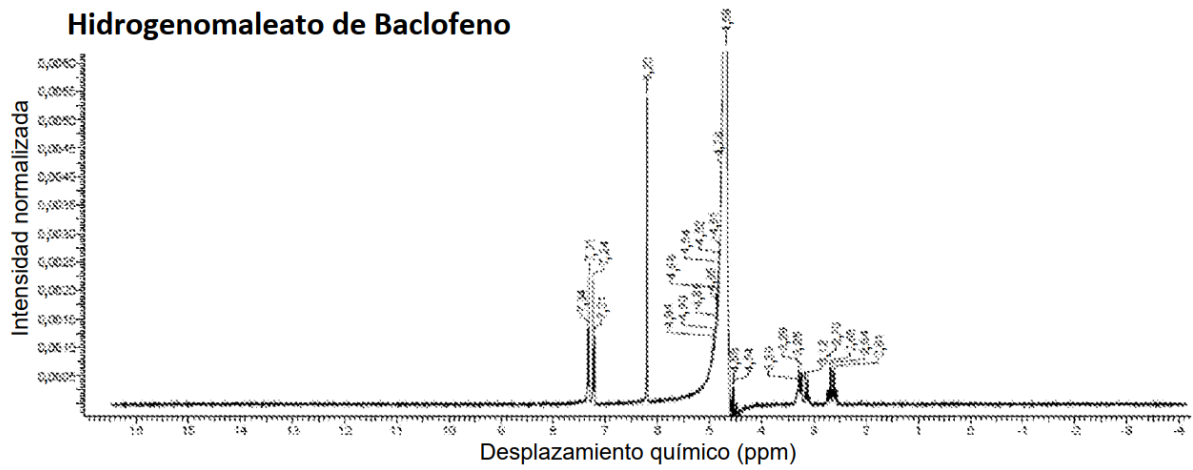


Figura 14

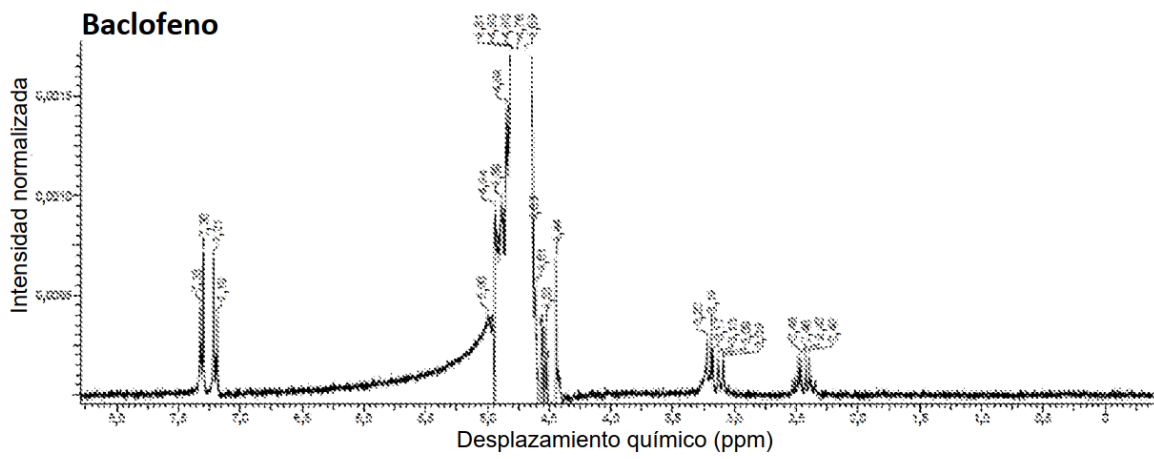


Figura 15

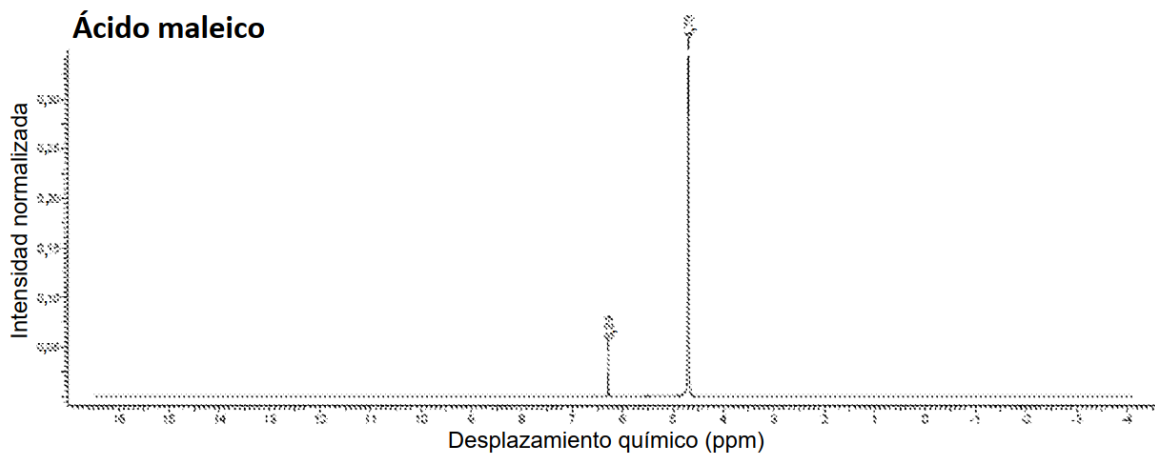


Figura 16