

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 898 315**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

A61K 31/465 (2006.01)

A61P 25/34 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.12.2018 PCT/EP2018/085437**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.06.2019 WO19121644**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.12.2018 E 18816110 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.10.2021 EP 3728215**

54 Título: **Preparación de nicotina racémica mediante reacción de nicotinato de etilo con n-vinilpirrolidona en presencia de una base de alcoholato y etapas de proceso posteriores**

30 Prioridad:

22.12.2017 EP 17210187

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

07.03.2022

73 Titular/es:

SIEGFRIED AG (50.0%)

Untere Brühlstrasse 4

4800 Zofingen, CH y

CONTRAF-NICOTEX-TOBACCO GMBH (50.0%)

72 Inventor/es:

WEBER, BEAT;

LOTHSCHÜTZ, CHRISTIAN y

PAN, BEN

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 898 315 T3

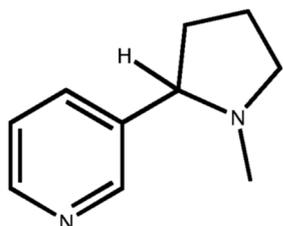
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Preparación de nicotina racémica mediante reacción de nicotinato de etilo con n-vinilpirrolidona en presencia de una base de alcoholato y etapas de proceso posteriores

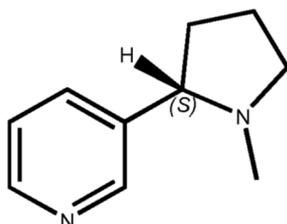
Campo de la invención

La presente invención se refiere a un método de preparación de un compuesto de fórmula I-a, incluyendo un método para separar la mezcla de enantiómeros representados por la fórmula I-a en las sustancias enantioméricamente puras representadas por la fórmula I-b y la fórmula I-c.



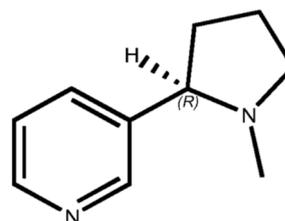
Fórmula I-a

mezcla de (R)- y (S)-nicotina



Fórmula I-b

(S)-nicotina



Fórmula I-c

(R)-nicotina

La presente invención se refiere particularmente a un método ecológico y eficiente para preparar nicotina de fórmulas I-a. La nicotina se obtiene en forma pura evitando el uso de productos químicos nocivos durante la síntesis.

La invención se refiere adicionalmente a un método de preparación de mezclas racémicas de (R/S)-nicotina, (R)-nicotina enantioméricamente pura y (S)-nicotina enantioméricamente pura, en el que los enantiómeros por lo general son difíciles de separar.

Antecedentes de la invención

La nicotina es un alcaloide natural usado en varias aplicaciones. La (S)-nicotina se usa especialmente como ingrediente farmacéutico activo para tratar el abuso de la nicotina y la dependencia de la nicotina. Se ha comunicado su éxito en el tratamiento del síndrome de Tourette, la enfermedad de Alzheimer, la esquizofrenia y otras enfermedades relacionadas con trastornos del sistema nervioso. Modos habituales de administración son gomas, cremas, parches transdérmicos, comprimidos, pulverizaciones nasales y cigarrillos eléctricos. Se usan también cantidades considerables de nicotina en la agricultura como protector de plantas o plaguicida contra áfidos.

La nicotina natural se extrae de la planta del tabaco, un proceso que requiere etapas de purificación eficaces a fin de eliminar impurezas perjudiciales no deseadas. La demanda creciente de nicotina genera la necesidad de ofrecer modos ecológicos y económicos de preparación de nicotina sintética en forma muy pura.

Estado de la técnica

La nicotina (la ((S)-3-(1-metilpirrolidin-2-il)piridina) y sus enantiómeros se han preparado durante muchos años mediante varios métodos no satisfactorios. Las síntesis conocidas normalmente son costosas y emplean agentes que son problemáticos e incluso tóxicos para el medioambiente.

Pictet A. ya comunicaron en 1904 una síntesis para la nicotina, que incluía el uso de ácido tartárico para separar los enantiómeros (*Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, vol. 37, 1904, páginas 1225-1235). El ácido tartárico se ha usado desde entonces durante décadas (véase, por ejemplo: Aceto M. D., *et al.* (*J. Med. Chem.*, 1979, vol. 22, 17 4-177)).

Más recientemente, Chavdarian C. G. *et al.* divulgaron ideas más modernas sobre la síntesis de nicotinoides ópticamente activos (*J. Org. Chem.*, 1982, vol. 41, 1069-1073).

Katsuyama A. *et al.* comunicaron un modo de sintetizar nicotina usando *tert*-butanolato de potasio para la racemización de la nicotina a fin de preparar el material de partida para la separación posterior de los enantiómeros (*Bull. Spec. CORESTA Symposium*, Winston-Salem, 1982, pág. 15, S05, ISSN.0525-6240).

Nenajdenko V.G. *et al.* analizan la síntesis y el equilibrio de ceto-enol de 2-acil lactamas (*Russian Chemical Bull*, 2003, vol. 52, 2473-2482).

Asimismo, el documento EP 4 487 172 divulga una ruta de síntesis a lo largo de 5 etapas diferentes, que proporciona un rendimiento neto del 37,7 %.

5 El documento WO 2017/117575 desvela una síntesis de nicotina usando hidruro potásico (KH) o hidruro sódico (NaH) como base fuerte en tetrahidrofurano (THF) como disolvente para obtener nicotinoil-1-vinilpirrolidin-2-ona. El rendimiento de la (R/S)-nicotina es de aproximadamente el 31 %. Se han desvelado procedimientos similares, así como procedimientos para la separación enantiomérica de la nicotina, por Wang J. et al. (Wang J. et al., E. J Med. Chem., 2017, vol. 130, 15-25), por Desai D. et al. (Desai D. et al., J. Labeled Compd. Radiopharm, 2008, vol. 51, 226-230), Aceto M.D. et al., (Aceto M.D. et al., J. Med. Chem., 1979, vol. 2, 174-177) o por Bowman E. R. et al. (Bowman E.R. et al., Synthetic Comm., 1982, vol. 12, 11, 871-879).

15 En el documento US 2016/0326134 se describe una síntesis que comprende la condensación de 1-metilpirrolidin-2-ona y nicotinato de metilo en presencia de una base fuerte (tal como el *terc*-butóxido de K) a reflujo para dar el intermedio 1-metil-3-nicotinoil-4,5-dihidro-1H-pirrol-2-olato de potasio, el cual se puede convertir después en la mezcla racémica de *R/S*-nicotina. El ácido di-*para*-toluil-*L*-tartárico actúa como agente de resolución.

20 El documento EP 2 484 673 (US 8 378 111) se basa en rutas de síntesis bien conocidas y divulga el *D*-DBTA (éster *D*-dibenzoilo del ácido tartárico) como agente para separar los enantiómeros.

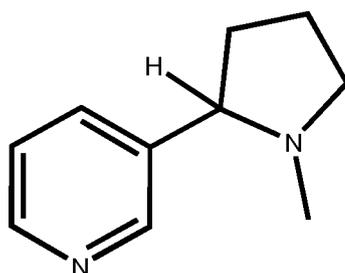
El documento WO 2016/065209 (EP 3 209 653, US 9 556 142) divulga un modo de preparación que comprende 3 etapas para dar el intermedio miosmina, que incluye la condensación de la *N*-vinilogo-pirrolidinona y el éster nicotinato en presencia de un hidruro metálico.

25 Durante los últimos años el desarrollo se ha centrado principalmente en la purificación y la optimización de la etapa de resolución de los enantiómeros ópticamente activos. Sin embargo, existe la necesidad de una mejora hacia una síntesis más eficiente y más ecológica de nicotina, y el uso de disolventes y agentes ecológicos.

30 Sumario de la invención

La presente invención proporciona un nuevo método de preparación de nicotina, que incluye un proceso específico para separar los enantiómeros fabricados. Los inventores descubrieron un método que tenía menos etapas de síntesis basado en materiales más fácilmente accesibles y menos agentes tóxicos en comparación con los divulgados en la bibliografía. La síntesis global se realiza como una síntesis de un solo recipiente, particularmente sin cambiar el disolvente en las distintas etapas. Al mismo tiempo, se han descubierto un aumento del rendimiento y una pureza elevada del informe final. Globalmente, el nuevo método es económicamente y ecológicamente superior comparado con los métodos conocidos en la técnica.

40 En un primer aspecto, la presente invención se refiere a un método para preparar un compuesto de fórmula I-a, que comprende



(I-a)

- 45 (i) hacer reaccionar nicotinato de etilo y *N*-vinilpirrolidona en presencia de una base de alcoholato para dar 3-nicotinoil-1-vinilpirrolidin-2-ona;
- (ii) hacer reaccionar la 3-nicotinoil-1-vinilpirrolidin-2-ona con un ácido para dar miosmina;
- (iii) reducir la miosmina para dar normicotina usando un agente reductor; y
- (iv) metilar la normicotina para obtener el compuesto de fórmula I-a, en donde la base de alcoholato de la etapa
- 50 (i) es un alcoholato de metal alcalino elegido entre etanolato sódico, etanolato potásico y mezclas de los mismos, y en donde el método se realiza en un proceso de un solo recipiente.

Realizaciones adicionales se divulgan en las reivindicaciones dependientes y se pueden obtener de la descripción y ejemplos siguientes, sin limitarse a los mismos.

55

Descripción detallada de la presente invención

Si no se definen de otra manera, los términos técnicos y científicos tienen el mismo significado que el que entiende generalmente un experto en la técnica del campo de la invención.

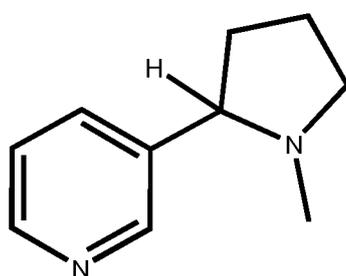
5 Todos los intervalos divulgados en el presente documento se deben considerar complementados por el término "aproximadamente", a menos que se defina claramente lo contrario o quede claro de otro modo a partir del contexto.

Todos los números o porcentajes relativos a las cantidades de una sustancia en la presente solicitud se dan en % en peso, a menos que se defina claramente lo contrario o quede claro de otro modo a partir del contexto.

10 La presente invención ofrece un nuevo método para la fabricación de nicotina de una manera conveniente.

Se describe el uso del compuesto representado por la fórmula I-a, fórmula I-b o fórmula I-c obtenido por el método de acuerdo con la invención en una formulación farmacéutica.

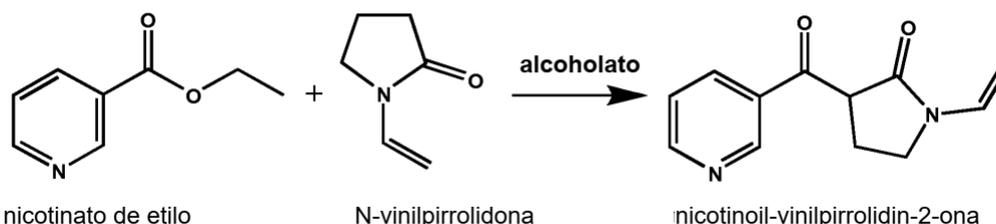
15 En un primer aspecto, la presente invención se refiere a un método para preparar un compuesto de fórmula I-a, que comprende



(I-a)

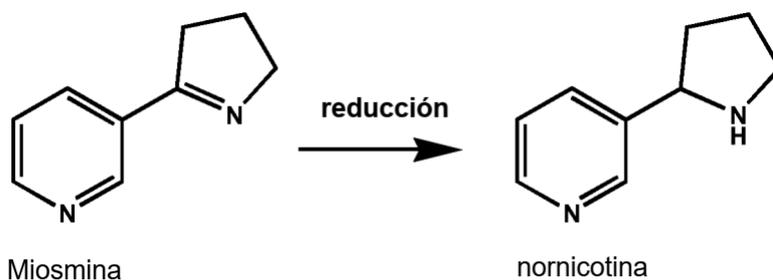
- 20 (i) hacer reaccionar nicotinato de etilo y N-vinilpirrolidona (NVP) en presencia de una base de alcoholato para dar 3-nicotinoil-1-vinilpirrolidin-2-ona;
- (ii) hacer reaccionar la 3-nicotinoil-1-vinilpirrolidin-2-ona con un ácido para dar miosmina;
- (iii) reducir la miosmina para dar normicotina usando un agente reductor; y
- 25 (iv) metilar la normicotina para obtener el compuesto de fórmula I-a, en donde la base de alcoholato de la etapa (i) es un alcoholato de metal alcalino elegido entre etanolato sódico, etanolato potásico y mezclas de los mismos, y en donde el método se realiza en un proceso de un solo recipiente.

Aquí, la etapa (i) es como se indica a continuación:



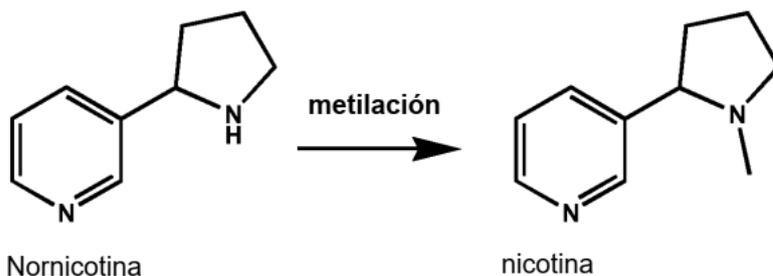
30 La base de alcoholato de la etapa (i) es un alcoholato de metal alcalino elegido entre etanolato sódico, etanolato potásico y mezclas de los mismos. Se describe adicionalmente un alcoholato (también conocido como alcóxido) que tiene de 1 a 20 átomos de carbono que puede obtenerse a partir de un alquil, alqueniil y/o alquiniil alcohol primario, secundario o terciario y/o de un alcohol aromático. Teniendo en cuenta que materiales de partida como N-vinilpirrolidona son bases medias fuertes (valores típicos de pKa entre 20 y 26, en algunos casos hasta 35), los inventores descubrieron sorprendentemente que los alcoholatos básicos relativamente suaves (valores de pKa típicos entre 15 y 17) permiten la misma reacción química selectiva que bases más agresivas como, por ejemplo, NaH o KH (valores de pKa de aproximadamente 35). Se describe una base de alcoholato obtenida a partir de un alquil alcohol que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono, de 1 a 6 átomos de carbono, de 1 a 4 átomos de carbono, en el que el alquilo puede ser lineal o ramificado. Puede ser un metanolato, etanolato, n-propanolato, iso-propanolato, n-butanolato, iso-butanolato, sec-butanolato, *terc*-butanolato, etc., por ejemplo, metanolato y etanolato, por ejemplo, etanolato (también conocido como etóxido). Se describe un alcoholato que tiene un catión adecuado que puede elegirse, por ejemplo, entre cationes monovalentes y divalentes, por ejemplo, entre cationes de metales alcalinos y alcalinotérreos, por ejemplo, cationes de metales alcalinos, por ejemplo, Li⁺, Na⁺, K⁺ y mezclas de los mismos. Como alcoholatos, se describen alcoholatos de metales alcalinos, por ejemplo, etanolatos de metales alcalinos. En el presente método, el alcoholato de metal alcalino se elige entre etanolato sódico, etanolato potásico y mezclas de los mismos. En un aspecto, se ha descubierto que el etanolato sódico es

La etapa (iii) es como se indica a continuación:



5 En la etapa (iii), el anillo de 1-pirrolina de miosmina se reduce con un agente reductor adecuado que no está particularmente limitado. De acuerdo con determinadas realizaciones, la reducción del anillo de 1-pirrolina se realiza usando un método convencional. De acuerdo con determinadas realizaciones, la etapa (iii) se realiza usando NaBH₄ como agente reductor. Como hay distintos métodos, los inventores descubrieron que, de acuerdo con algunos aspectos de la invención, NaBH₄, particularmente en iso-propanol, ofrece una oportunidad de seguir un concepto de reacción en un solo recipiente. El uso de este agente reductor es, por lo tanto, particularmente preferido si el presente método se realiza en un proceso de un solo recipiente sin ninguna etapa de purificación adicional de los intermedios. De acuerdo con determinadas realizaciones, la reacción se realiza a temperaturas comprendidas entre 18 °C y 30 °C, preferentemente a temperaturas comprendidas entre 20 °C y 25 °C.

15 La etapa (iv) es como se indica a continuación:



20 En la etapa (iv), el anillo de pirrolidina se metila en el átomo de N con un agente de metilación adecuado, que tampoco está particularmente limitado. En esta etapa, la nicotina puede formarse como una mezcla de sus enantiómeros *R* y *S*.

25 De acuerdo con determinadas realizaciones, la etapa (iv) se realiza usando ácido fórmico y paraformaldehído, o ácido fórmico y formaldehído, preferentemente a una temperatura comprendida entre 40 y 95 °C, ambas incluidas, más preferentemente entre 60 y 85 °C, ambas incluidas, aún más preferentemente a una temperatura de 60 a 70 °C, incluso más preferentemente a 65 ± 2 °C.

30 Un aspecto de la invención es que no es necesario añadir ningún disolvente adicional a la mezcla de reacción en esta etapa, ni aumentar la cantidad del disolvente que ya está presente en la mezcla, y/o tampoco añadir un disolvente diferente.

35 De acuerdo con determinadas realizaciones, la reacción se realiza preferentemente a temperaturas elevadas, temperaturas por encima de la temperatura ambiente. Se ha descubierto que las temperaturas están preferentemente entre 40 y 95 °C, más preferentemente entre 60 °C y 85 °C, aún más preferentemente entre 60 °C y 70 °C y lo más preferentemente la temperatura es de 65 °C ± 2 °C para conseguir los resultados deseables.

40 El presente método se realiza en un proceso de un solo recipiente. Esto, por supuesto, ahorra más etapas de separación, disolventes, energía y tiempo. Particularmente, un proceso de un solo recipiente puede conseguirse con las etapas preferidas dadas anteriormente. Sorprendentemente, se ha descubierto que toda la síntesis puede realizarse como un proceso de un solo recipiente sin ninguna etapa de purificación de los intermedios en tales realizaciones. Una ventaja específica adicional de la invención es la síntesis en un solo recipiente que permite una secuencia de reacción directa y utiliza cantidades y tipos mínimos de disolventes. De acuerdo con determinadas realizaciones, no es necesario ningún cambio de disolvente en dicho proceso de un solo recipiente.

45 De acuerdo con determinadas realizaciones, el compuesto de fórmula I-a o el compuesto de fórmula I-c, es decir, la mezcla de enantiómeros de nicotina o la nicotina en la forma (*R*) enantiopura, se hace reaccionar adicionalmente

con una base orgánica a una temperatura comprendida entre 140 y 160 °C. De esta manera, puede tener lugar una "racemización" de la mezcla obtenida, es decir, puede cambiarse en la dirección de una mezcla racémica. De acuerdo con determinadas realizaciones, la (R)-nicotina puede cambiarse a (S)-nicotina en esta etapa. Esta reacción puede tener lugar con la mezcla formada, el compuesto de fórmula I-a, pero también, por ejemplo, con (R)-nicotina básicamente pura, que puede obtenerse, por ejemplo, después de separar (S)-nicotina de la mezcla de enantiómeros de nicotina, como se describe a continuación.

La base orgánica no está particularmente limitada. Puede ser un alcoholato que tiene de 1 a 20 átomos de carbono y puede obtenerse a partir de un alquil, alqueniil y/o alquinil alcohol primario, secundario o terciario y/o de un alcohol aromático. De acuerdo con determinadas realizaciones, se obtiene a partir de un alquil alcohol que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 10 átomos de carbono, más preferentemente de 1 a 6 átomos de carbono, particularmente de 1 a 4 átomos de carbono, en el que el alquilo puede ser lineal o ramificado. Por ejemplo, puede ser un metanolato, etanolato, *n*-propanolato, iso-propanolato, *n*-butanolato, iso-butanolato, sec-butanolato, *terc*-butanolato, etc., preferentemente butanolato, más preferentemente *terc*-butanolato. El alcoholato puede tener un catión adecuado que no está particularmente limitado y puede elegirse, por ejemplo, entre cationes monovalentes y divalentes, por ejemplo, entre cationes de metales alcalinos y alcalinotérreos, preferentemente cationes de metales alcalinos, más preferentemente Li⁺, Na⁺, K⁺ y mezclas de los mismos. Son alcoholatos preferidos adecuados preferentemente alcoholatos de metales alcalinos, preferentemente *terc*-butanolatos de metales alcalinos. Preferentemente, el alcoholato de metal alcalino se elige entre *terc*-butanolato sódico, *terc*-butanolato potásico y mezclas de los mismos. En un aspecto, se ha descubierto que el *terc*-butanolato potásico es una base adecuada en esta etapa que es particularmente preferida.

La base orgánica puede suministrarse pura, es decir, sin disolvente adicional - particularmente si el disolvente de un proceso de un solo recipiente aún está contenido, o en un disolvente adecuado que no está particularmente limitado. Son preferentes disolventes aromáticos como benceno y tolueno, y es preferente particularmente tolueno como disolvente. También son adecuados disolventes aromáticos que contienen disolventes no aromáticos.

De acuerdo con determinados aspectos de la invención, se ha descubierto que la "racemización" puede tener lugar a temperaturas moderadas, es decir, sin calentamiento a reflujo de la nicotina. Los inventores descubrieron que, usando *terc*-butóxido en tolueno, la racemización de la (R)-nicotina en una mezcla de 45:55 a 55:45 mezcla de (S)- y (R)-nicotina puede realizarse a una temperatura comprendida entre 130 y 180 °C, preferentemente de 140 a 170 °C, más preferentemente de 140 a 160 °C.

De acuerdo con determinadas realizaciones, la mezcla de enantiómeros de nicotina, por ejemplo nicotina racémica, puede separarse por un método inventivo usando agentes económica y ecológicamente ventajosos.

De acuerdo con determinadas realizaciones, por tanto, el presente método comprende adicionalmente separar los enantiómeros del compuesto de fórmula I-a mediante la adición de un ácido tartárico O,O'-disustituido quiral, preferentemente ácido dibenzoil tartárico o ácido ditoluoil tartárico o mezclas de los mismos.

La nicotina de fórmula I-a no está particularmente limitada y puede obtenerse por el método anterior. Es una mezcla de los enantiómeros R y S de la nicotina que no está particularmente limitada y que puede comprender los dos enantiómeros en cualquier relación, siempre que estén contenidos ambos enantiómeros. Puede ser una mezcla racémica, es decir, una mezcla con una relación molar de 50:50, aunque puede ser también una mezcla con una relación entre el enantiómero S y el enantiómero R en el intervalo de, por ejemplo, 1:99 a 99:1, por ejemplo 10:90 a 90:10, por ejemplo 20:80 a 80:20, por ejemplo 30:70 a 70:30, por ejemplo 40:60 a 60:40, por ejemplo 45:55 a 55:45, o cualquier otra relación intermedia entre estas relaciones. El presente método permite la separación del enantiómero S de esta mezcla.

El ácido tartárico O,O'-disustituido quiral no está particularmente limitado siempre que sea quiral, es decir, ópticamente activo, y no tiene que ser enantiopuro. Los dos sustituyentes del oxígeno de los grupos hidroxilo no están limitados en particular y pueden ser iguales o diferentes. De acuerdo con determinadas realizaciones, estos se seleccionan entre grupos alquilo con de 1 a 20 átomos de C, grupos alqueniilo y/o alquinilo con de 2 a 20 átomos de C, grupos arilo con de 6 a 20 átomos de C; y/o grupos alquil arilo y/o aril alquilo con de 7 a 20 átomos de C que pueden estar todos sustituidos o no sustituidos con grupos funcionales tales como grupos halógeno, grupos nitro, grupos amina, grupos éster, grupos amida, etc.; y que, preferentemente, están todos no sustituidos. Los sustituyentes preferentes en el ácido tartárico O,O'-disustituido quiral son grupos arilo con de 6 a 20 átomos de C; y/o grupos alquil arilo y/o aril alquilo con de 7 a 20 átomos de C que no están sustituidos.

De acuerdo con determinadas realizaciones, el ácido tartárico O,O'-disustituido quiral se elige entre ácido O,O'-dibenzoil-tartárico y ácido O,O'-ditoluoil-tartárico, por ejemplo ácido O,O'-di-*o*-toluoil-tartárico, ácido O,O'-di-*m*-toluoil-tartárico y/o ácido O,O'-di-*p*-toluoil-tartárico, y/o mezclas de los mismos, preferentemente O,O'-dibenzoil ácido tartárico. De acuerdo con determinadas realizaciones, se añade en etanol como disolvente.

En el presente método, el ácido tartárico O,O'-disustituido quiral comprende preferentemente el enantiómero L. En este caso, el ácido tartárico O,O'-disustituido puede consistir en el enantiómero L o comprender el enantiómero L y el

enantiómero *D* en forma de una mezcla. En este último caso, es preferente que el enantiómero *L* esté contenido en exceso con respecto al enantiómero *D*, por ejemplo a una relación molar de enantiómero *L* con respecto a enantiómero *D* de al menos 80:20, preferentemente al menos 90:10, en donde esta relación también puede describirse como un exceso enantiomérico (ee) de al menos un 60 %, preferentemente al menos un 80 %.

5 De acuerdo con determinadas realizaciones, el ácido tartárico O,O'-disustituido quiral es ácido O,O'-dibenzoil-L-tartárico, es decir, tiene un ee del 100 %. De acuerdo con determinadas realizaciones, se añade en etanol como disolvente.

10 Si bien se ha descubierto que la separación de la (*R*)- y la (*S*)-nicotina se puede conseguir con un agente de separación que es un enantiómero puro, es decir, el enantiómero *L* del ácido tartárico O,O'-disustituido quiral, si se ha de obtener la (*S*)-nicotina, se ha descubierto también de modo sorprendente que se puede lograr lo mismo cuando no se usa un agente de separación, denominado también agente de resolución, puro, sino cuando se usa una mezcla de enantiómeros del ácido tartárico O,O'-disustituido quiral, que consiguió de manera sorprendente el efecto de separación. Incluso aunque estén disponibles agentes de separación/agentes de resolución, es ventajoso el uso de agentes económicamente y ecológicamente más fácilmente accesibles en forma de mezclas con un exceso de un enantiómero, por ejemplo el enantiómero *L*, si se ha de obtener la (*S*)-nicotina (compuesto de fórmula I-b).

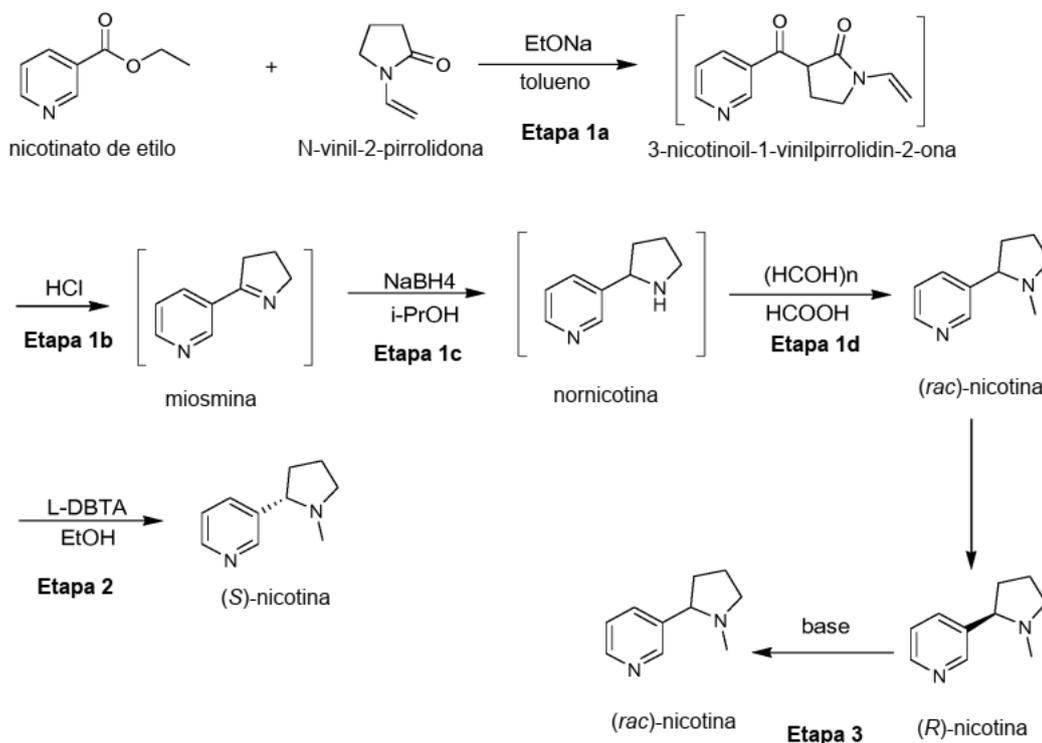
20 De acuerdo con determinadas realizaciones, el ácido tartárico O,O'-disustituido es una mezcla del enantiómero *L* y el enantiómero *D*, en donde el enantiómero *L* está contenido en exceso con respecto al enantiómero *D*, preferentemente en donde la relación molar del enantiómero *L* con respecto al enantiómero *D* es 80:20 o más, preferentemente 90:10 o más. De acuerdo con determinadas realizaciones, se añade en etanol como disolvente.

25 De acuerdo con determinadas realizaciones, el ácido tartárico O,O'-disustituido es una mezcla de ácido O,O'-dibenzoil-L-tartárico (L-DBTA) y ácido O,O'-dibenzoil-D-tartárico (D-DBTA) con una relación molar de L-DBTA con respecto a D-DBTA de 80:20 o más, preferentemente 90:10 o más. De acuerdo con determinadas realizaciones, se añade en etanol como disolvente.

30 En el presente método, el disolvente usado para añadir el ácido tartárico O,O'-disustituido no está particularmente limitado y puede ser cualquier disolvente adecuado en el que se pueda disolver el ácido tartárico O,O'-disustituido. De acuerdo con determinadas realizaciones, el disolvente es etanol. Para la separación, la mezcla obtenida mediante adición del ácido tartárico O,O'-disustituido al compuesto de fórmula I-a se puede someter a reflujo, por ejemplo, durante un período de tiempo dado para hacer reaccionar la mezcla.

35 Después de esta etapa, el compuesto de fórmula I-b puede obtenerse a partir de esta mezcla reaccionada. La obtención del compuesto de fórmula I-b no está particularmente limitada y puede realizarse por métodos adecuados, por ejemplo mediante hidrólisis de la sal obtenida de la (*S*)-nicotina con el agente de separación con agua en medio alcalino, extracción con un disolvente orgánico tal como tolueno y destilación del disolvente. Para obtener la sal de la (*S*)-nicotina con el agente de separación, se puede precipitar previamente, filtrar y lavar opcionalmente, por ejemplo, con etanol. Las etapas de precipitación, filtración y lavado se pueden llevar a cabo repetidas veces, por ejemplo dos, tres, cuatro o más veces.

45 A continuación se presenta un esquema de reacción a modo de ejemplo para el presente método:



De acuerdo con este esquema, una mezcla de enantiómeros de nicotina puede sintetizarse en un proceso de un solo recipiente (etapas 1a-d) partiendo con una condensación de nicotinato de etilo y 1-vinil-2-pirrolidona en presencia de una base, por ejemplo EtONa (etapa 1a). En presencia de un ácido fuerte como HCl, por ejemplo HCl_{ac}, se desprotege el nitrógeno de la amida y tiene lugar la descarboxilación (etapa 1b). Se realiza la reducción del anillo de pirrolina para dar un anillo de pirrolidina, por ejemplo con NaBH₄ en iso-propanol (etapa 1c), seguido de metilación para dar la nicotina, por ejemplo con ácido fórmico y paraformaldehído (etapa 1d), o ácido fórmico y formaldehído. La mezcla racémica de enantiómeros de nicotina, por ejemplo una mezcla racémica, puede resolverse con un agente de resolución como L-DBTA para obtener el producto diana (S)-nicotina (etapa 2). La (R)-nicotina obtenida puede reciclarse por racemización usando una base (etapa 3) y experimentando una etapa de resolución adicional.

Las realizaciones anteriores se pueden combinar arbitrariamente, si es apropiado. Otras realizaciones e implementaciones de la invención comprenden también combinaciones no citadas explícitamente de características mencionadas previamente o a continuación con respecto a los ejemplos de la invención. En particular, un experto en la técnica puede añadir también aspectos individuales como mejoras o complementos de la forma básica respectiva de la presente invención.

20 Ejemplos

La presente invención se describirá a continuación con detalle con referencia varios ejemplos de la misma.

Ejemplo 1:

Procedimiento General 1 para preparar nicotina racémica

Se calentaron 1,0 eq de nicotinato de etilo, tolueno (50,0 g o 4,4 partes en peso con respecto a nicotinato de etilo) y opcionalmente etanol (1 g, 0,09 partes en peso con respecto a nicotinato de etilo) y 1,3 eq de etóxido sódico con agitación de 80 °C a 85 °C. Se cargaron 1,2 eq de 1-vinil-2-pirrolidona (NVP) en la mezcla de reacción de 80 °C a 85 °C durante 1,5 a 2,0 horas en condiciones anhidras. La reacción se llevó a cabo de 95 °C a 100 °C durante 3 horas. Después, la reacción se completó y la mezcla de reacción se destiló durante 2 horas para eliminar algunos de los disolventes (azeótropo que contenía etanol al 68 % en peso y tolueno al 32 % en peso). La mezcla de reacción restante se vertió en HCl (ac., al 30 % en agua; 58,0 g o 4,4 eq). Los componentes de bajo punto de ebullición como acetaldehído (del componente "vinilo"), etanol y CO₂ gaseoso se eliminaron mediante destilación. Cuando la temperatura de reacción alcanzó 105 °C, la destilación se detuvo y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura comprendida entre 90 °C y 94 °C durante una noche. Después de que se completara la reacción, el pH se ajustó a un valor comprendido entre 9,5 y 10,0 usando NaOH (al 30 % en peso en agua). Se cargaron en porciones iso-propanol (29,0 g, como se da en la tabla 1a) y 1,0 eq de NaBH₄ (con respecto al nicotinato de etilo) durante 1 hora

en el recipiente de reacción. La reacción se llevó a cabo a aproximadamente 10 °C durante más de 3 horas (en ese momento, el contenido de miosmina estaba por debajo del 3,0 % en peso). Se añadió ácido fórmico (HCOOH), la mezcla de reacción se calentó, se añadió lentamente formaldehído (H₂CHO) y la mezcla se agitó a 60 °C. Después de que finalizara la reacción (en ese momento, el contenido de miosmina estaba por debajo del 0,5 % en peso), el pH de la mezcla se ajustó lentamente a un valor de 10,5 a 11,0 usando NaOH (al 30 % en peso en agua) y se realizó la agitación a 55 °C durante 30 minutos hasta que se observó una separación de las fases. La mezcla se extrajo dos veces con tolueno. Las fases orgánicas combinadas se concentraron para obtener el producto en bruto. Mediante destilación del producto bruto, se obtuvo nicotina racémica en forma de un aceite incoloro, como se muestra en la tabla 1a.

Procedimiento General 2 para preparar nicotina racémica

Se cargaron 1,0 eq de nicotinato de etilo, tolueno, 1,6 eq de etóxido de sodio y 1,2 eq de 1-vinil-2-pirrolidona (NVP) en un matraz a temperatura ambiente de aproximadamente 20 °C en condiciones anhidras. Después la reacción se llevó a cabo a 100 °C durante 3 horas. La reacción se completó y después de enfriar la mezcla hasta 30 °C, se añadió gota a gota HCl (36 % en peso en agua). Los componentes de baja temperatura de ebullición como acetaldehído (del "vinilo"), etanol y CO₂ gaseoso, se eliminaron mediante destilación, junto con parte del tolueno y el agua. Cuando la temperatura de reacción alcanzó los 105 °C, la destilación se detuvo y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura entre 100 °C y 105 °C durante la noche. Una vez completada la reacción, el pH se ajustó a un valor de entre 9,5 y 10,5 usando NaOH (30 % en peso en agua). Se cargaron iso-propanol y 1,0 eq de NaBH₄ (con respecto al nicotinato de etilo) en el recipiente de reacción. La reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente (aproximadamente 20 °C) durante más de 3 horas (en ese momento, el contenido de miosmina era inferior al 3,0 % en peso). Se añadieron ácido fórmico (HCOOH) y paraformaldehído ((HCHO)_n) y la mezcla se agitó a 65 °C durante al menos 3 horas. Una vez finalizada la reacción (en ese momento el contenido de miosmina era inferior al 0,5 % en peso), se ajustó el pH de la mezcla a un valor de 13 a 14 usando NaOH (30 % en peso en agua). Se añadió agua hasta que se disolvieron todos los sólidos inorgánicos. La mezcla se extrajo dos veces con tolueno. Las fases orgánicas combinadas se concentraron para obtener el producto bruto. Mediante destilación del producto bruto, se obtuvo nicotina racémica en forma de un aceite incoloro, como se muestra en la tabla 1b.

Tabla 1a: Resultados de una serie de ejemplos con cantidades variables de ácido fórmico y formaldehído siguiendo el procedimiento general 1.

nicotinato de etilo g	HCl (aq al 30%) g	i-prop. g	NaBH ₄ g	HCOOH (aq al 35%) g	(H ₂ CO) (aq al 35%) g	Rdto %	Pureza %
11,4 (1,0 eq)	68,0	29,0	2,86 (1,0 eq)	10,3 (3,0 eq)	3,1 (1,0 eq)	63,2	97,2
22,8 (1,0 eq)	120,0	60,0	5,72 (1,0 eq)	8,6 (2,5 eq)	6,2 (1,0 eq)	63,2	97,0
34,2 (1,0 eq)	205,0	88,0	8,58 (1,0 eq)	34,0 (3,3 eq)	9,4 (1,0 eq)	64,2	96,4
11,4 (1,0 eq)	68,0	29,0	2,86 (1,0 eq)	10,3 (3,0 eq)	3,1 (1,0 eq)	67,0	95,8

Tabla 1b: Resultados de una serie de ejemplos con cantidades variables de ácido fórmico y paraformaldehído siguiendo el procedimiento general 2.

nicotinato de etilo g	HCl g	i-prop. g	NaBH ₄ g	HCOOH g	(HCHO) _n g	Rdto %	Pureza %
11,4 (1,0 eq)	36,0	20,0	2,86 (1,0 eq)	10,3 (3,0 eq)	4,5 (2,0 eq)	46,0	99,7
11,4 (1,0 eq)	36,0	20,0	2,86 (1,0 eq)	10,3 (3,0 eq)	4,5 (2,0 eq)	46,0	98,9
68,4 (1,0 eq)	216,0	48,0	17,2 (1,0 eq)	61,8 (3,0 eq)	13,5 (1,0 eq)	51,8	99,8

(continuación)

nicotinato de etilo g	HCl g	i-prop. g	NaBH ₄ g	HCOOH g	(HCHO) _n g	Rdto %	Pureza %
68,4 (1,0 eq)	216,0	48,0	17,2 (1,0 eq)	61,8 (3,0 eq)	13,5 (1,0 eq)	49,6	98,7
68,4 (1,0 eq)	216,0	48,0	17,2 (1,0 eq)	31,0 (1,5 eq)	16,2 (1,2 eq)	45,5	99,2
205,2 (1,0 eq)	648,0	360,0	51,6 (1,0 eq)	124,0 (2,0 eq)	48,6 (1,2 eq)	47,0	95,6
205,2 (1,0 eq)	695,0	360,0	51,6 (1,0 eq)	124,0 (2,0 eq)	48,6 (1,2 eq)	66,0	98,9
205,2 (1,0 eq)	840,0	360,0	51,6 (1,0 eq)	124,0 (2,0 eq)	48,6 (1,2 eq)	47,0	99,1
1436,4 (1,0 eq)	4125,0	2500,0	432,0 (1,2 eq)	1312,0 (3,0 eq)	285,0 (1,0 eq)	56,0	99,1
1437 (1,0 eq)	4125,0	2500,0	432,0 (1,2 eq)	875,0 (2,0 eq)	313,0 (1,1 eq)	59,7	97,5

En todos los casos se usaron exactamente 1,2 eq de NVP con respecto al nicotinato de etilo, y 60,0 g de tolueno por 11,4 g de nicotinato de etilo.

5 En la séptima muestra del procedimiento general 2 con un rendimiento del 66,0 % indicado en la tabla 1b, debe apreciarse que la mezcla obtenidas haciendo reaccionar nicotinato de etilo y NVP en tolueno y etóxido sódico añadió por goteo al HCl acuoso, y no como se ha indicado anteriormente.

10 Ejemplo 2: Etapa de resolución

Se mezcló 1,0 g de nicotina racémica, obtenida mediante los ejemplos anteriores, a temperatura ambiente con etanol (1) y 2,2 g de ácido tartárico (DBTA) (1 equivalente). La mezcla se calentó a reflujo durante unos minutos y se enfrió a temperatura ambiente (aproximadamente 20 °C). Se inició la precipitación y la mezcla se agitó durante una noche (de 10 a 12 horas) a 20 °C. El precipitado formado se filtró y se lavó con etanol (2). El producto bruto se disolvió en etanol (3). La mezcla se calentó a reflujo durante unos minutos y se enfrió a temperatura ambiente. Se inició la precipitación y la mezcla se agitó durante una noche (de 10 a 12 horas) a 20 °C. El precipitado se filtró y se lavó con etanol (4). El producto se secó y se obtuvo el producto puro.

20 Se suspendieron 3,2 g de nicotina-L-DBTA producida en el ejemplo 1b, muestra 1, en 7,2 g de agua y 7,2 g de tolueno. Se añadió amonio acuoso (al 25 % en peso) hasta que el valor del pH fue de 9,8 a 10,4. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con 2,4 g de tolueno. Las fases de tolueno se combinaron y el tolueno se eliminó por destilación. El residuo se destiló al vacío, dando 0,93 g de (S)-nicotina pura. La pureza enantiomérica se determinó mediante HPLC quiral.

25 Usando cantidades diferentes como las que se dan en la tabla 2, se realizaron experimentos de resolución/separación similares.

Tabla 2: muestras del ejemplo 2 usando cantidades variables de disolventes en las etapas 1, 2, 3 y 4

	DBTA	Etanol (1)	Etanol (2)	Etanol (3)	Etanol (4)	Rdto	Pureza quiral
1	100%	10,0	2,5	5,0	2,5	67,6%	99,8%
	L-DBTA						isómero S
2	100%	10,0	2,5	10,0	2,5	70,8%	99,6%
	L-DBTA						isómero S

30

(continuación)

	DBTA	Etanol (1)	Etanol (2)	Etanol (3)	Etanol (4)	Rdto	Pureza quiral
3	90%						
	L-DBTA 10%	7,5	2,5	5,0	2,5	65,3%	99,6%
	D-DBTA						isómero S

Se han usado equivalentes molares del agente de resolución y de la nicotina racémica. La cantidad de etanol se selecciona como múltiplo del peso de la nicotina racémica.

5

Además, se ha descubierto que podrían obtenerse un mayor rendimiento y pureza con el sembrado a 40 °C.

Ejemplo 3

10 Se disolvieron cantidades equivalentes de ácido dibenzoil-*D*-tartárico (23,2 g) y nicotina racémica (10,0 g) en etanol y se agitaron durante 1 hora, se calentaron a reflujo durante 15 minutos, se enfriaron a temperatura ambiente y se agitaron durante una hora más. Se obtuvo el dibenzoil-*D*-tartrato de (*R*)-nicotina. Después de recristalizarla en una mezcla isopropanol-etanol (1,0:0,3), se obtuvo (*R*)-nicotina. Los resultados se dan en la tabla 3 siguiente.

15

Tabla 3: cantidades para las muestras del ejemplo 3

DBTA	Etanol	Rdto	Pureza quiral
100% D-DBTA	10,0	60,0%	87,9%
			isómero S

Ejemplo 4: Etapa de racemización

20 La nicotina reciclada de las aguas madre, obtenida en el ejemplo 2 después de la separación de la (*S*)-nicotina, era rica en (*R*)-nicotina y normalmente mostraba una relación molar de 70:30 (*R*:*S*), y por lo tanto estaba "racemizada" como se describe a continuación.

25 Sin embargo, el procedimiento de racemización que se describe en el siguiente párrafo puede aplicarse para cualquier mezcla de (*R*)-nicotina y (*S*)-nicotina (nicotina *R*:*S*). La cantidad de nicotina puede determinarse mediante métodos analíticos (por ejemplo, HPLC cuantitativa) o estimarse mediante el balance de masa de (*S*)-nicotina pura frente a entrada de nicotina en el experimento de resolución racémica, como se ha descrito anteriormente.

30 Se recogen todas las aguas madre del experimento de resolución y el disolvente se elimina por destilación al vacío. El residuo se hace alcalino (pH normalmente >12) mediante la adición de NaOH acuoso (al 30 % en peso).

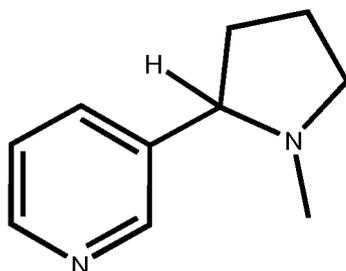
La mezcla se extrae con tolueno - dos veces con 7 volúmenes con respecto a la entrada de nicotina. Las fases de tolueno se combinan y el disolvente se elimina por destilación a presión ambiental.

35 Después, se añade un 5 % en peso de KO-*t*Bu (con respecto a la entrada de nicotina) y la mezcla se calienta a 160 °C durante 1 h. Después de esto, la nicotina sometida a tratamiento de calor se elimina por destilación al vacío. La nicotina recuperada muestra un exceso enantiomérico >90 %, es decir, tiene una relación molar o de (*R*)-nicotina con respecto a (*S*)-nicotina de 55:45 a 45:55.

40 La mezcla de la (*R*)- y (*S*)-nicotina puede resolverse de nuevo usando métodos como los descritos en los ejemplos correspondientes.

REIVINDICACIONES

1. Un método de preparación de un compuesto de fórmula I-a, que comprende



(I-a)

- 5
- (i) hacer reaccionar nicotinato de etilo y N-vinilpirrolidona en presencia de una base de alcoholato para dar 3-nicotinoil-1-vinilpirrolidin-2-ona;
- 10 (ii) hacer reaccionar la 3-nicotinoil-1-vinilpirrolidin-2-ona con un ácido para dar miosmina;
- (iii) reducir la miosmina para dar normicotina usando un agente reductor; y
- (iv) metilar la normicotina para obtener el compuesto de fórmula I-a.
- en donde la base de alcoholato de la etapa (i) es un alcoholato de metal alcalino elegido entre etanolato sódico, etanolato potásico y mezclas de los mismos, y en donde el método se realiza en un proceso de un solo recipiente.
- 15
2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la etapa (i) se realiza en presencia de un disolvente aromático.
- 20
3. El método de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el disolvente aromático es benceno, tolueno o una mezcla de los mismos.
4. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la base de alcoholato se añade en la etapa (i) en una cantidad de entre 1,4 y 2 equivalentes, basado en 1 equivalente del nicotinato de etilo.
- 25
5. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la etapa (ii) se realiza usando un ácido inorgánico a una temperatura comprendida entre 90 y 115 °C, preferentemente entre 100 y 105 °C.
- 30
6. El método de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el ácido inorgánico es HCl.
7. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la etapa (iv) se realiza usando ácido fórmico y paraformaldehído, o ácido fórmico y formaldehído, preferentemente a una temperatura comprendida de entre 40 a 95 °C, ambas inclusive, más preferentemente de entre 60 y 85 °C, ambas inclusive, aún más preferentemente a una temperatura de 60 a 70 °C, incluso más preferentemente a 65 ± 2 °C.
- 35
8. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la etapa (iii) se realiza usando NaBH₄ como agente reductor.
9. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende adicionalmente hacer reaccionar el compuesto de fórmula I-a con una base orgánica a una temperatura comprendida entre 140 y 160 °C.
- 40
10. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende adicionalmente separar los enantiómeros del compuesto de fórmula I-a mediante la adición de un ácido tartárico O,O'-disustituido quiral, preferentemente ácido dibenzoil tartárico.
- 45
11. El método de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el ácido dibenzoil tartárico es ácido O,O'-dibenzoil-L-tartárico.
- 50
12. El método de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el ácido dibenzoil tartárico es una mezcla de ácido O,O'-dibenzoil-L-tartárico (L-DBTA) y ácido O,O'-dibenzoil-D-tartárico (D-DBTA) con una relación molar de L-DBTA con respecto a D-DBTA de 80:20 o más.