



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 355 922**

51 Int. Cl.:  
**C07C 231/10** (2006.01)  
**C07C 233/08** (2006.01)  
**C07D 221/20** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05776192 .6**  
96 Fecha de presentación : **22.06.2005**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1765770**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **28.03.2007**

54 Título: **Procedimiento de preparación de gabapentina.**

30 Prioridad: **24.06.2004 IT MI04A1271**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.04.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.04.2011**

73 Titular/es: **ZACH SYSTEM S.p.A.**  
**Via Lillo del Duca, 10**  
**20091 Bresso, Milano, IT**

72 Inventor/es: **Villa, Marco;**  
**Paiocchi, Maurizio;**  
**Arrighi, Katiuscia;**  
**Corcella, Francesco;**  
**Cannata, Vincenzo;**  
**Soriato, Giorgio y**  
**Verzini, Massimo**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

**ES 2 355 922 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).

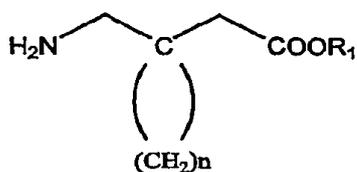
## DESCRIPCIÓN

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de gabapentina y, más en particular a un procedimiento de síntesis de monoamida del ácido 1,1- ciclohexanoico acético, un intermedio usado en la preparación de gabapentina.

5 Gabapentina, ácido 1-(aminometil)-ciclohexano acético (The Merck Index, XII ed., página 733, no. 4343) es un fármaco conocido con actividad antiepiléptica, descrita la primera vez por Warner-Lambert Co. En la patente de Estados Unidos 4.024.175.

10 En la bibliografía, se reseñan varios procedimientos para la preparación de gabapentina; véase por ejemplo las patentes de Estados Unidos 4.024.175, mencionada anteriormente US 5,068,413, y US 5.091.567, ambas a nombre de Goedecke AG.

La patente de Estados Unidos 4.024.175 describe varios procedimientos para la preparación de gabapentina o compuestos análogos de fórmula



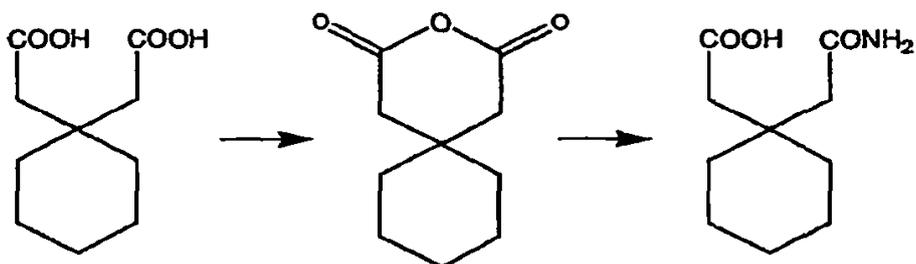
en la que R<sub>1</sub> es un átomo de un alquilo inferior y n es 4, 5 ó 6;

15 caracterizada por el uso de procedimientos convencionales para la preparación de aminas primarias o aminoácidos tales como, por ejemplo, la disposición de Curtius, Hofmann y Lossen.

20 En particular, la patente anteriormente mencionada en el nombre de Warner Lambert Co., ejemplo 4 variante A, columna 5, describe la síntesis del derivado de homólogos cíclicos de gabapentina, ácido 1-(metilamino)-1-ciclopentano acético, mediante la preparación de monoamida del ácido ciclopentano diacético, llevada a cabo mediante reacción de los anhídridos correspondientes con una solución acuosa al 20% de NH<sub>3</sub>, la transposición de Hofmann de la monoamida así obtenida, acidificación y extracción seguido de una etapa de purificación final que consta de la elución a través de una resina de intercambio iónico básica y en recristalización en alcoholes.

25 Sustancialmente, los procedimientos para la preparación de monoamida del ácido 1,1-ciclohexano diacético descritos en la bibliografía proporcionan la síntesis del ácido correspondiente y la posterior conversión mediante anhídrido de acuerdo con procedimientos convencionales.

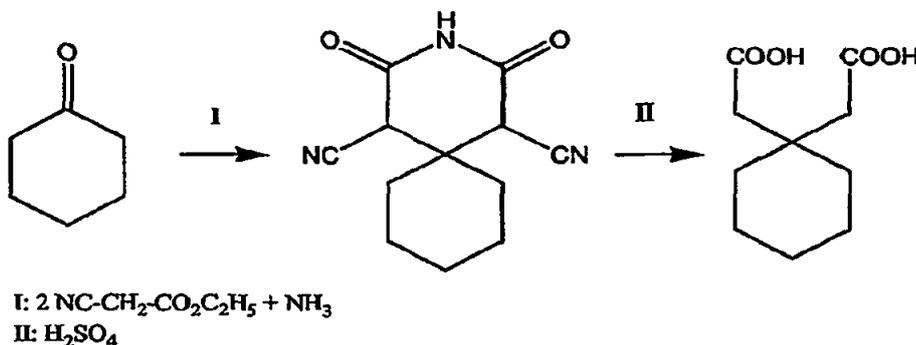
El esquema de síntesis se puede resumir como sigue:



30 La solicitud de patente internacional WO 03/002517 a nombre de Bromine Compounds describe un procedimiento para la síntesis de monoamida del ácido 1,1-ciclohexano diacético que comprende la aminación del anhídrido del ácido 1,1- ciclohexano diacético con amoníaco acuoso.

35 La patente CN 1297885 (Hangzhou Shouxin Fine Chem) describe la preparación de monoamida del ácido 1,1-ciclohexil oxálico mediante la reacción del anhídrido correspondiente con amoníaco acuoso o gaseoso en la presencia de un disolvente orgánico. Por lo tanto ácido ciclohexano diacético es un sustrato clave para la preparación de la monoamida y, por lo tanto, indirectamente en la preparación del producto final de gabapentina. ácido ciclohexano diacético se prepara de acuerdo a técnicas conocidas que se refieren a artículos de la bibliografía desde el comienzo del siglo último.

El esquema de síntesis se puede resumir como sigue:



Thorpe, J. Chem. Soc. 1919, 115, 686 - 704, describe la síntesis of  $\alpha,\alpha'$ -dician- $\beta,\beta$ - pentameten glutarimida (de aquí en adelante, "dinitrilo") a partir de ciclohexanona, cianoacetato de etilo y amoníaco en solución alcohólica.

5 Thorpe, J. Chem, Soco 1911, 99, 445 - 446 describe la hidrólisis del intermedio dinitrilo a ácido ciclohexano diacético mediante disolución en ácido sulfúrico concentrado.

10 El mismo esquema de síntesis se describe por A.1. Vogel, J. Chem. Soc. 1934, 1768 - 1765 y en las patentes FR 1.248.764 a nombre del Centro de Liofilización Farmacéutica, GB 898.692 a nombre de Warner-Lambert Pharmaceutical y en las patentes chinas anteriormente mencionadas CN 1297885 (Hangzhou Shouxin Fine Chem). La Patente de Estados Unidos 6.613.904 describe un procedimiento para la preparación del compuesto intermedio dinitrilo que comprende la reacción de una cetona tal como, por ejemplo, ciclohexanona con etiletanoacetato en la presencia de hidróxido amónico.

Una solicitud de patente internacional reciente WO 03/002504 describe un procedimiento para la preparación de ácido 1,1-ciclohexano diacético a partir de 1,5- dicarbonitril-2,4-dioxo-3-azaspiro[5,5]-undecano (imida) mediante reacción con ácido sulfúrico en dos etapas a temperatura diferente.

15 La solicitud de Patente de Estados Unidos US 2004/0063997 describe un procedimiento para la síntesis de clorhidrato de gabapentina que comprende la reacción de una mezcla de anhídrido acético/acetato de amonio con ácido ciclohexano diacético para producir 3,3-pentameten-glutarimida, el tratamiento de dicha imida con hidróxido de sodio hasta disolución, el filtrado de la solución así obtenida en una mezcla de hidróxido de sodio/hipoclorito de sodio y acidificación con ácido clorhídrico.

20 Por lo tanto, de acuerdo con la bibliografía, la preparación de monoamida del ácido 1,1- ciclohexano diacético está subordinada al aislamiento y a la conversión del ácido correspondiente.

Por consiguiente, se hace necesario estudiar procedimientos alternativos que permitan preparar monoamida del ácido 1,1-ciclohexano diacético con un número reducido de etapas de síntesis y, por lo tanto, en condiciones más favorables desde el punto de vista de la aplicación industrial del procedimiento.

25 Los inventores han encontrado sorprendentemente procedimiento de síntesis de monoamida de ácido ciclohexano diacético, intermedio en la preparación de gabapentina a nivel industrial, que permite superar los inconvenientes de los procedimientos descritos por la técnica anterior.

30 Por lo tanto, el objeto de la presente invención es un procedimiento para la preparación de monoamida de ácido ciclohexano diacético que comprende la reacción de hidrólisis básica de  $\alpha,\alpha'$ - diaminocarbonil- $\beta,\beta$ -pentameten glutarimida.

La preparación de  $\alpha,\alpha'$ -diaminocarbonil- $\beta,\beta$ -pentameten glutarimida (de aquí en adelante, "diamida") se lleva a cabo mediante reacción de una solución de dinitrilo con ácido sulfúrico a una temperatura comprendida entre 65 y 85°C como se describe en la solicitud de patente internacional WO 03/002504 mencionada anteriormente.

35 En la solicitud de patente anteriormente dicha, la diamida se describe como in intermedio en la preparación de ácido 1,1ciclohexano diacético, pero ni se ha aislado ni caracterizado, como se prueba por el hecho de que no se ha atribuido un número de registro a por el servicio de Chemical Abstract.

Por lo tanto, un objeto adicional la presente invención es el compuesto  $\alpha,\alpha'$ - diaminocarbonil- $\beta,\beta$ -pentameten glutarimida en forma sólida.

40 En una realización preferida, la diamida se prepara mediante hidrólisis de dinitrilo con una solución de ácido sulfúrico seguido de neutralización de la solución obtenida y mediante precipitación del producto.

La reacción de hidrólisis en general se lleva a cabo mediante la adición de dinitrilo a una solución acuosa de

ácido sulfúrico.

La adición de dinitrilo a la solución de agua/ácido sulfúrico preferiblemente se lleva a cabo por partes.

Cada parte se añade preferiblemente después de la solubilización de la parte anterior a una temperatura alrededor de 60°C con el fin de controlar la exotermia de la reacción.

5 La reacción de hidrólisis se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 25 and 70°C y temperatura entre 50 y 60°C. Manteniendo la temperatura por debajo de 70°C y preferiblemente alrededor de 50°C en la fase que precede a la neutralización permite minimizar de subproductos.

10 La reacción de hidrólisis de dinitrilo tiene lugar mediante reacción con ácido sulfúrico en general usado en solución a una concentración comprendida entre 75% y 85% y preferiblemente con ácido sulfúrico en solución acuosa a una concentración alrededor de 85%.

La relación molar entre ácido sulfúrico y dinitrilo está generalmente comprendida entre 4,4 y 9,3 y preferiblemente entre 6,1 y 7,5 con el fin de optimizar el rendimiento (de promedio alrededor de 90 - 95%) y recortes de límite.

15 La reacción de neutralización se lleva a cabo con una mezcla de agua/ácido sulfúrico, preferiblemente en una relación de peso comprendida entre 0,65 y 1,8 e incluso más preferiblemente alrededor de 1, con el fin de optimizar las condiciones de reacción que promueven la precipitación de diamida.

Para obtener un producto fácilmente filtrable, es preferible que la mezcla de reacción se añada al agua usada en la neutralización y no vice versa.

Además, dicho procedimiento permite mejor control del desarrollo térmico de la reacción.

20 Mediante este procedimiento, se obtiene un producto altamente puro.

Por lo tanto, un objeto adicional la presente invención es el compuesto  $\alpha,\alpha'$ -diaminocarbonil- $\beta,\beta$ -pentametilén glutarimida en forma sólida con una pureza mayor que 95%.

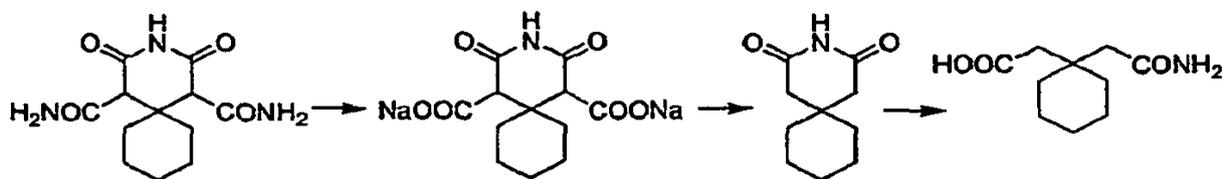
La reacción de hidrólisis básica de diamida, objeto de la presente invención, para producir la monoamida del ácido 1,1-ciclohexano diacético en general se lleva a cabo mediante reacción con una solución de hidróxido de sodio.

25 En una realización preferida, hidrólisis se lleva a cabo de acuerdo con un procedimiento en el que estas tres fases distintas se identifican:

- a) hidrólisis de  $\alpha,\alpha'$ -diaminocarbonil- $\beta,\beta$ -pentametilén glutarimida para obtener sal disódica de  $\alpha,\alpha'$ -diácido
- b) descarboxilación para obtener pentametilén-glutarimida;
- c) hidrólisis de pentametilén-glutarimida y precipitación del producto.

30 Es preferible proceder de acuerdo con este procedimiento con el fin de limitar la formación de sales tales como, por ejemplo, carbonato de amonio que podría ocasionar problemas técnicos en la ejecución del procedimiento.

El procedimiento de este modo tiene lugar de acuerdo con el siguiente esquema de síntesis, donde solamente se muestran los intermedios principales:



35 **diamida** **sal di sódica** **Imida** **mono-amida**

Es evidente que las tres etapas identificadas por los inventores no son de unión de manera procedimental.

Los intermedios del procedimiento de preparación de monoamida se pueden aislar o no, con la consiguiente reducción del número de etapas requerido para obtener el producto.

40 La primera etapa consta de hidrólisis de diamida para producir la sal disódica de diácido y se lleva a cabo mediante la adición de la diamida seca a baja temperatura en una solución de hidróxido de sodio, preferiblemente con un concentración alrededor de 30%, y calentando durante unas pocas horas a reflujo a una temperatura alrededor de 105 - 110°C.

La adición de diamida preferiblemente se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre -5 y 5°C para mejor control de la reacción, considerando la liberación masiva de amoníaco gaseoso.

Una vez que se ha completado el calentamiento, se ha completado la formación de la sal disódica diácido y aproximadamente la eliminación completa de amoníaco que se libera por la propia reacción.

5 La relación molar de hidróxido de sodio/diamida está preferiblemente comprendida entre 3,5 y 4, a la luz de su influencia en la velocidad de reacción.

El compuesto di-sal di-sódica de  $\alpha,\alpha'$ -diaminocarbonil- $\beta,\beta$ -pentametilen glutarimida es nuevo y constituye un objeto adicional la presente invención .

10 La segunda etapa comprende la descarboxilación de la sal disódica de di-ácido para producir la imida del ácido 1,1-ciclo hexano diacético.

15 Para optimizar la etapa de descarboxilación mientras se mantiene el desarrollo de dióxido de carbono bajo control, el procedimiento preferiblemente se lleva a cabo mediante la adición de una solución formada por agua ácido clorhídrico de síntesis a una parte de 15 - 20% en peso de la solución de sal disódica de diácido mantenida a una temperatura alrededor de 50°C y calentar la mezcla de reacción hasta aproximadamente 95°C. La imida cristaliza para producir una suspensión y además se añade después, en aproximadamente una hora, la solución remanente de sal disódica de diácido manteniendo temperatura alrededor de 95°C. Al fin de la adición, la suspensión se mantiene a temperatura hasta que se completa la reacción. La tercera etapa comprende la hidrólisis de la imida y la precipitación del producto de reacción, es decir monoamida del ácido ciclohexano diacético, por acidificación. La reacción de hidrólisis se lleva a cabo añadiendo hidróxido de sodio preferiblemente a una concentración comprendida entre 10 y 20 30% llevándola a reflujo.

La relación molar entre hidróxido de sodio y diamida está preferiblemente comprendida entre 3,8 y 4,7, considerando los moles totales usados, e incluso más preferiblemente alrededor de un valor de 4,3, con el fin de optimizar la reacción de hidrólisis y promover la precipitación posterior del producto.

La precipitación en general se lleva a cabo por adición de ácido clorhídrico, preferiblemente de síntesis.

25 Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo en la presencia de un codisolvente de precipitación, por ejemplo, isopropanol y acetato de etilo.

Incluso más preferiblemente, se lleva a cabo en la presencia de isopropanol.

30 Para obtener un mayor rendimiento y productividad, una relación de peso isopropanol/diamida comprendida entre 0,5 y 1 se usa preferiblemente, e incluso más preferiblemente alrededor de 0,5. La acidificación de la mezcla de reacción en general se lleva a cabo hasta que se obtiene un pH comprendido entre 2 y 6 e incluso más preferiblemente alrededor de un valor de 4,0 - 4,5.

La consecución de la precipitación óptima pH se puede efectuar en dos etapas, por ejemplo, por una primera adición de ácido hasta que se obtenga un pH alrededor de 6,5, seguido de una segunda hasta que se obtenga el pH predeterminado.

35 Es preferible que la temperatura al final de la precipitación se mantenga a valores por debajo de 60°C para la optimización del rendimiento del procedimiento.

Preferiblemente, la temperatura se mantiene a alrededor de 50°C.

40 La monoamida del ácido 1,1-ciclohexano diacético así obtenida se transforma en gabapentina por procedimientos conocidos, por ejemplo, por transposición de Hofmann, acidificación, extracción, purificación de una solución acuosa de clorhidrato de gabapentina sobre una resina de intercambio iónico catiónica fuerte seguido de recristalización como se describe en la solicitud de patente internacional WO 02/34709 en el nombre del mismo solicitante. Por lo tanto, un objeto adicional la presente invención es un procedimiento para la preparación de gabapentina que comprende la preparación de monoamida del ácido 1,1- ciclohexano diacético por hidrólisis básica de  $\alpha,\alpha'$ -diaminocarbonil- $\beta,\beta$ -pentametilen glutarimida.

45 El procedimiento objeto de la presente invención permite obtener monoamida del ácido 1,1-ciclohexano diacético directamente a partir del intermedio dinitrilo, evitando el aislamiento de ácido ciclohexano diacético.

Las etapas de preparación conocidas, que provocan la conversión del ácido a la monoamida mediante anhídrido, están por lo tanto eliminadas.

50 El procedimiento objeto de la presente invención permite obtener la monoamida del ácido 1,1-ciclohexano diacético mediante pocas etapas de síntesis y, por consiguiente, con tiempo y costes reducidos.

Operando de acuerdo con el procedimiento objeto de la presente invención, se obtiene un producto que tiene

características similares al obtenido con procedimientos conocidos, puro y adecuado para las etapas posteriores de preparación de gabapentina.

5 Una realización práctica del procedimiento objeto de la presente invención comprende la preparación de una solución agua/ácido sulfúrico; adición de dinitrilo por partes de manera que se añade una parte después de solubilizar la parte precedente; una comprobación del final de la reacción; neutralización de la solución y el aislamiento posterior de diamida. Adición de la diimida a baja temperatura en una solución de hidróxido de sodio y calentar la suspensión así obtenida durante unas pocas horas a reflujo mientras se mantiene la liberación de amoníaco bajo control; descarboxilación del diácido formado mediante la adición de una solución de agua y ácido clorhídrico de síntesis a una parte de aproximadamente 15 - 20% en peso de la solución de diácido mantenida a una temperatura alrededor de 50°C y calentar la mezcla de reacción hasta aproximadamente 95°C; adición de la solución de diácido remanente manteniendo la temperatura alrededor de 95°C hasta que se completa la reacción; hidrólisis de la imida mediante la adición de hidróxido de sodio, llevándolo posteriormente a reflujo y la precipitación del producto mediante acidificación.

Para la mayor ilustración de la invención se proporcionan ahora los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1

### 15 Síntesis de $\alpha,\alpha'$ -diaminocarbonil- $\beta,\beta$ -pentametileno glutarimida

Se añadió un reductor básico a un reactor A, después 16,0 kg de agua desmineralizada se cargaron y posteriormente, manteniendo la temperatura por debajo de 60°C, 135,8 kg (74,0 l) de ácido sulfúrico (96% p/p) se añadieron con una bomba de regulación.

La línea de carga y la bomba de regulación se lavaron con 1,6 kg de agua desmineralizada.

20 Los lavados se añadieron a la solución ya contenida en el reactor A.

La solución de ácido sulfúrico se enfrió hasta 25 - 30°C, después se cargaron por una escotilla 12,5 kg de dinitrilo seco.

Se obtuvo una suspensión, que se había calentado hasta 60°C.

25 Esta temperatura se mantuvo hasta obtener una solución en aproximadamente una hora y se añadieron de nuevo 12,5 kg de dinitrilo seco.

La suspensión así obtenida se llevó hasta aproximadamente 60°C y se mantuvo a esa temperatura hasta disolución en aproximadamente 2 horas.

Después se añadieron 12,5 kg adicionales de dinitrilo seco.

La suspensión así obtenida se llevó y se mantuvo a aproximadamente 60°C.

30 Después de aproximadamente 4 horas, se llevó a cabo la comprobación de la reacción

Si la comprobación de la reacción estaba dentro de límites, la mezcla se enfrió hasta aproximadamente 50°C.

En un reactor B, se cargaron 102,0 kg de agua desmineralizada.

35 El agua se calentó hasta aproximadamente 40 - 45°C, después, dejando que la temperatura subiera espontáneamente hasta 50 - 55°C, la solución de 5 diamida contenida en el reactor A se añadió en aproximadamente 2-3 horas a través de la línea de carga.

Se obtuvo una solución densa, pero adecuada para agitación.

En el reactor A se cargaron 11,1 kg de agua desmineralizada y posteriormente dejando que la temperatura subiera hasta 50 - 55°C, 11,1 kg (6,0 l) de ácido sulfúrico (96% p/p) se cargaron con una bomba antiácido.

40 La solución se mantuvo durante aproximadamente 10 minutos a 50 - 55°C y después se añadió a la suspensión formada en el reactor B a través de la línea de carga.

En el reactor A se cargaron 14,0 kg de agua desmineralizada, que después de aproximadamente 10 minutos a 50 - 55°C se añadieron a la suspensión presente en el reactor B a través de la línea de carga.

La suspensión en el reactor B se mantuvo a 50 - 55°C durante aproximadamente 30 minutos, después se enfrió hasta 15 - 20°C en aproximadamente 1,5 horas.

45 Después de al menos una hora a 15 - 20°C, se llevaron a cabo varias operaciones de centrifugado, lavando el panel múltiples veces con agua desmineralizada.

De manera indicativa, un total de 180,0 kg de agua desmineralizada se usaron para lavados en la centrífuga.

Los licores madre estaban constituidos por 50% de ácido sulfúrico y se colocaron en bidones de plástico o de metal, revestidos con materiales antiácidos.

5 Aproximadamente 60,5 kg de producto húmedo se obtuvieron que, se secó a vacío a 50°C, producción aproximadamente 55,5 kg de producto seco. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d6): δ 1,34 - 1,88 (m, 10H), 4,00 (s, 2H), 7,20 (s, 2H, NH<sub>2</sub>) y 7,85 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 10,94 (s, 1H).

<sup>13</sup>C RMN (DMSO-d6): δ 20,55 (t, 2C), 25,29 (t, 1C), 31,06 (t, 2C), 38,22 (s, 1C), 54,16 (d, 2C), 168,83 (s, 2C), 170,50 (s, 2C).

10 EM (E,I, modo): *miz* 250 (M-NH<sub>3</sub>), 222 ((M-NH<sub>3</sub>)-C=O), 122 ((M-NH<sub>3</sub>)-NH<sub>2</sub>COCHCONHCO). I. R. (KBr): 3409, 3188 (tramo NH, 2937 - 2865 (tramo C-H de CH y CH<sub>2</sub>), 1735, 1696, 1638 (tramo C=O), 1417, 1391, 1361 (flexión C-H de CH y CH<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>,

Ejemplo 2

#### Síntesis de disal disódica de α,α'-dicarboxi-β,β-pentameten glutarimida

En un reactor C, se cargaron 170,8 kg (128,4 l) de sosa electrolítica a vacío interceptado.

15 La línea de carga se lavó con 1,5 kg de agua desmineralizada que se cargó en el reactor C.

El reactor se purgó con nitrógeno, y después se conectó a un reductor de ácido. La solución de sosa electrolítica se enfrió hasta aproximadamente 0°C, después 90,0 kg de diamida seca se cargaron a través de la escotilla.

20 La suspensión se calentó en aproximadamente una hora hasta 55°C y se mantuvo a temperatura hasta que el sólido se disolvió completamente (aproximadamente 10 minutos), después la solución se llevó hasta aproximadamente 105°C en aproximadamente cuatro horas. La solución se mantuvo a temperatura durante aproximadamente una hora y media, después se enfrió hasta aproximadamente 50°C.

Ejemplo 3

#### Síntesis de pentameten glutarimida

25 La solución obtenida como se describe en el ejemplo previo se transfirió a 50°C en un reactor D, entonces después de haber pesado solución aproximadamente 37,9 kg (aproximadamente 28,5 l) de solución de sal sódica de diácido, correspondiente a una parte de aproximadamente 15% en peso de la mezcla de reacción, se cargaron en el reactor C, mientras que el resto de la solución se mantuvo a 50°C en el reactor D.

30 En el reactor C se cargaron 70 kg de agua desmineralizada dejando que la temperatura cayera espontáneamente, y posteriormente se cargaron 2,8 kg (2,4 l) de ácido clorhídrico de síntesis por medio de una bomba antiácido.

La línea de carga y la bomba antiácido se lavaron con 11,5 kg de agua desmineralizada y los lavaron se añadieron a la solución contenida en el reactor C.

35 La temperatura en el interior del reactor A se llevó hasta aproximadamente 95°C y se mantuvo hasta la transformación de la solución de sal sódica diácida a la suspensión de imida. Manteniendo la temperatura a aproximadamente 95°C, aproximadamente 215 kg (aproximadamente 161,5 l) de solución de sal sódica diácida, es decir, toda la solución que quedaba en el reactor D, se cargaron in reactor C en aproximadamente una hora.

Reactor D y la línea de carga se lavaron con 12,0 kg de agua desmineralizada.

El lavado se añadió a la reacción en el reactor C.

40 La temperatura se mantuvo durante aproximadamente dos horas, después de lo cual la suspensión se enfrió hasta aproximadamente 80°C.

Ejemplo 4

#### Síntesis de monoamida del ácido ciclohexano diacético

25,7 kg (19,3 l) de sosa electrolítica se cargaron en el reactor C por medio de una bomba de regulación.

45 La temperatura se llevó hasta aproximadamente 95°C y se mantuvo hasta la completa completa disolución del sólido, después la mezcla se llevó hasta reflujo (101 - 105°C).

- 5 El reflujo se mantuvo durante aproximadamente seis horas , después la reacción se comprobó que se había llevado a cabo A la finalización de la reacción, la solución se enfrió hasta aproximadamente 20°C con precipitación de un floculado sólido de color blanco, después, a temperatura 45,0 kg (57,3 l) de isopropanol se cargaron y posteriormente en aproximadamente una hora, manteniendo la temperatura por debajo de 25°C, aproximadamente 125 kg (107,7 l) de ácido clorhídrico de síntesis se cargaron hasta alcanzar un pH de  $6,5 \pm 0,2$ , medido con un medidor de pH.
- Una vez que se alcanzó el pH deseado, la suspensión se calentó hasta 35 - 40°C y se mantuvo a esta temperatura hasta la disolución del sólido.
- A la finalización de la disolución, la solución se transfirió al reactor E y posteriormente 20 kg de agua desmineralizada se cargaron en el reactor.
- 10 El lavado se mantuvo en agitación durante 5 - 10 minutos, después se transfirió al reactor E.
- La temperatura interna del reactor E se reguló hasta aproximadamente 35 - 40 °C después, manteniendo la temperatura, 40 kg (34,5 l) de ácido clorhídrico de síntesis se añadieron en aproximadamente una hora hasta que se alcanzó un pH de 4,0 - 4,5, medido con papel.
- 15 El pH de la suspensión se comprobó que era estable durante al menos 10 - 15 minutos, después la temperatura interna del reactor E se llevó hasta aproximadamente 50°C y se mantuvo durante aproximadamente 30 minutos.
- En aproximadamente una y una hora y media horas la suspensión se enfrió aproximadamente 15 - 20°C y después de aproximadamente una hora se llevaron a cabo varias operaciones de centrifugado. El panel se lavó dos veces con una mezcla formada por isopropanol y agua.
- 20 En total, se usaron 23,6 kg (30 l) de isopropanol y 30 kg de agua desmineralizada. Después de un lavado con la mezcla alcohólica, el panel se sometió a seis lavados con agua.
- En total, 270 kg de agua desmineralizada se usaron de manera indicativa.
- Se obtuvieron 78,0 kg de producto húmedo, que después de secar a aproximadamente 50°C a vacío produjo aproximadamente 59,0 kg del producto seco deseado.
- 25 Ejemplo 5
- Síntesis de ácido 1 -(aminometil)-ciclohexano acético
- 30 La monoamida del ácido 1,1-ciclohexano diacético así obtenida se transformó en gabapentina mediante procedimientos conocidos, por ejemplo, mediante transposición de Hofmann, acidificación, extracción, purificación de una solución acuosa de clorhidrato de gabapentina en una resina de intercambio iónico catiónica fuerte seguido de recristalización como se describe en la solicitud de patente internacional WO 02/34709 a nombre del propio Solicitante.

## REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de monoamida del ácido 1,1-ciclohexano diacético que comprende la reacción de hidrólisis básica de  $\alpha,\alpha'$ -diaminocarbonil- $\beta,\beta$ -pentameten glutarimida.
- 5 2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 en el que la reacción de hidrólisis básica se lleva a cabo por reacción con una solución de hidróxido de sodio.
3. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende las siguientes etapas:
  - a) hidrólisis de  $\alpha,\alpha'$ -diaminocarbonil- $\beta,\beta$ -pentameten glutarimida para obtener sal disódica de  $\alpha,\alpha'$ -di-ácido;
  - b) descarboxilación para obtener pentameten- glutarimida;
  - c) hidrólisis de pentameten-glutarimida y precipitación del producto.
- 10 4. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3 en el que la etapa a) se lleva a cabo por adición de  $\alpha,\alpha'$ -diaminocarbonil- $\beta,\beta$ -pentameten glutarimida a una solución de hidróxido de sodio y llevar a reflujo.
5. Un procedimiento de acuerdo con reivindicación 4 en el que la solución de hidróxido de sodio tiene una concentración de aproximadamente el 30%.
- 15 6. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4 en el que la adición de  $\alpha,\alpha'$ - diaminocarbonil- $\beta,\beta$ -pentameten glutarimida se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre -5 and 5°C.
7. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4 en el que la relación molar de hidróxido de sodio/ $\alpha,\alpha'$ -diaminocarbonil- $\beta,\beta$ -pentameten glutarimida está comprendida entre 3,5 y 4.
- 20 8. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3 en el que la etapa b) se lleva a cabo por adición de una solución de ácido clorhídrico en una parte de la solución obtenida de la etapa a), calentamiento, formación de una suspensión y adición de la solución remanente obtenida de la etapa a).
9. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8 en el que el calentamiento de la mezcla de reacción tiene lugar hasta que se alcanza una temperatura de aproximadamente el 95°C.
10. Un procedimiento de acuerdo con reivindicación 3 en el que la etapa c) se lleva a cabo por adición de una solución de hidróxido de sodio, llevar a reflujo y precipitar el producto por adición of ácido clorhídrico.
- 25 11. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10 en el que la solución de hidróxido de sodio tiene una concentración comprendida entre 10 y 30%.
12. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10 en el que la relación molar de hidróxido de sodio/ $\alpha,\alpha'$ -diaminocarbonil- $\beta,\beta$ -pentameten glutarimida está comprendida entre 3,8 y 4,7.
- 30 13. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10 en el que la relación molar de hidróxido de sodio/ $\alpha,\alpha'$ -diaminocarbonil- $\beta,\beta$ -pentameten glutarimida tiene aproximadamente un valor de 4,3.
14. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10 en el que la precipitación del producto se lleva a cabo en la presencia de un codisolvente de precipitación.
15. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 14 en el que el codisolvente de precipitación es isopropanol.
- 35 16. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende además la preparación de  $\alpha,\alpha'$ -diaminocarbonil- $\beta,\beta$ - pentameten glutarimida por hidrólisis de  $\alpha,\alpha'$ -dician- $\beta,\beta$ -pentameten glutarimida con una solución de ácido sulfúrico.
17. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 16 en el que la reacción de hidrólisis se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 25 y 70°C.
18.  $\alpha,\alpha'$ -diaminocarbonil- $\beta,\beta$ -pentameten glutarimida en forma sólida.
- 40 19.  $\alpha,\alpha'$ -diaminocarbonil- $\beta,\beta$ -pentameten glutarimida en forma sólida con una pureza mayor que 95%.
20. Disal disódica de  $\alpha,\alpha'$ -diaminocarbonil- $\beta,\beta$ -pentameten glutarimida.
21. Un procedimiento para la preparación de gabapentina que comprende la preparación de monoamida de ácido 1,1 ciclohexano diacético por hidrólisis básica de  $\alpha,\alpha'$ -diaminocarbonil- $\beta,\beta$ - pentameten glutarimida.