

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 379 181**

51 Int. Cl.:
C07C 209/62 (2006.01)
C07C 211/38 (2006.01)
C07C 233/06 (2006.01)
C07C 335/32 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06003477 .4**
96 Fecha de presentación: **21.02.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1820792**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.08.2007**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de adamantanaminas**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
23.04.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
23.04.2012

73 Titular/es:
**HEXAL AG
INDUSTRIESTRASSE 25
83607 HOLZKIRCHEN, DE**

72 Inventor/es:
Schickaneder, Christian

74 Agente/Representante:
Carvajal y Urquijo, Isabel

ES 2 379 181 T3

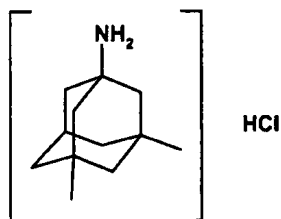
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

Procedimiento para la preparación de adamantanaminas

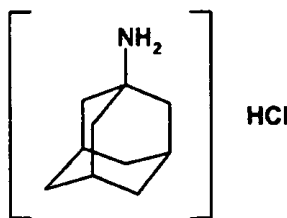
La invención se refiere a un procedimiento para preparar ciertas adamantanaminas, a productos intermedios usados en el procedimiento y a procedimientos para preparar tales productos intermedios.

- 5 Las adamantanaminas se conocen desde hace mucho como una clase de productos farmacéuticos valiosos. Por ejemplo, el hidrocloreto de memantina (hidrocloreto de 1-amino-3,5-dimetiladamantano, fórmula IVa)

**(IVa)**

- 10 es un antagonista del receptor de NMDA (N-metil-D-aspartato) no competitivo que se usa como un nuevo tratamiento para la enfermedad de Alzheimer. El hidrocloreto de memantina introducido en el mercado como Axura® es el primer compuesto terapéutico para la enfermedad de Alzheimer que actúa a través de este mecanismo de acción. La memantina se ha comercializado durante más de 20 años en Alemania para el tratamiento de la espasticidad y el síndrome de demencia.

El hidrocloreto de amantadina (1-aminoadamantano, fórmula IVb)

**(IVb)**

- 15 es un antiviral usado para tratar ciertas infecciones por influenza (tipo A). El compuesto también es un antidiscinético usado para tratar la enfermedad de Parkinson.

US 3.391.142 describe un procedimiento para preparar hidrocloreto de memantina partiendo de 1-bromo-3,5-dimetiladamantano, que se hace reaccionar con acetonitrilo en ácido sulfúrico concentrado para dar el derivado acetamídico, que a continuación se segmenta bajo condiciones de hidrólisis básica.

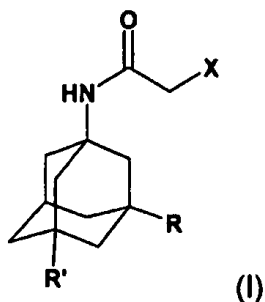
- 20 De acuerdo con WO 01/053234, el adamantano se convierte en N-(1-adamantil)acetamida en un medio de reacción que contiene acetonitrilo seco, flúor y un ácido de Lewis. Este compuesto puede segmentarse bajo condiciones ácidas o básicas dando aminoadamantano.

Para evitar una reacción con HCN altamente tóxico, varios procedimientos describen la reacción de dimetiladamantanos con urea o formamida (WO 05/023753, RU 2246482, DE 2318461, EP 0392059, CZ 288445).

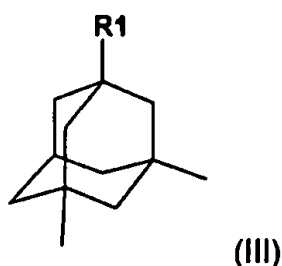
- 25 Existe un número de problemas encontrados con los procedimientos convencionales para preparar adamantanaminas. Los rendimientos de al menos alguna de las etapas son bajos, el tiempo de reacción es relativamente alto, se requieren condiciones de reacción y/o disolventes peligrosos y/o el uso de algunos disolventes provoca dificultades en la purificación del producto final.

- 30 Por lo tanto, existe una necesidad de un procedimiento mejorado para preparar adamantanaminas altamente puras, en particular hidrocloreto de memantina o hidrocloreto de amantadina, que venza los problemas susodichos y de ese modo proporcione un procedimiento que sea económico y viable a escala comercial.

Por lo tanto, la presente invención trata de un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I)



en la que X es cloro y R y R' son cada uno metilo, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III)



5 en la que R1 es bromo, con un haloacetnitrilo X-CH₂-CN, en el que X es cloro, en un medio ácido.

El medio ácido usado para la reacción del compuesto de fórmula (III) con el haloacetnitrilo, en particular cloroacetnitrilo, comprende adecuadamente un ácido mineral fuerte, en particular ácido sulfúrico. Componentes opcionales adicionales del medio ácido comprenden uno o más disolventes, por ejemplo un ácido orgánico, por ejemplo ácido propiónico o en particular ácido acético; y/o un disolvente aprótico polar, por ejemplo N,N-dimetilformamida (DMF); y un catalizador de sal metálica, por ejemplo sulfato de hierro(III).

Una realización de la invención comprende la reacción de 1-bromo-3,5-dimetiladamantano (compuesto de fórmula (III), en la que R es bromo) con cloroacetnitrilo en una solución que comprende ácido sulfúrico, DMF, sulfato de hierro(III), y opcionalmente un ácido orgánico, en particular ácido acético.

La reacción del compuesto de fórmula (III) con el haloacetnitrilo se lleva a cabo ventajosamente bajo condiciones suaves, por ejemplo a una temperatura de 0 a 70°C, preferiblemente de 0°C a temperatura ambiente y en particular de 0 a 10°C. En general, el ácido mineral fuerte se añade a la mezcla de los reaccionantes, el disolvente o los disolventes y el catalizador opcional de modo que la temperatura no supere los límites dados anteriormente. Después de la adición del ácido mineral, la mezcla de reacción, si es necesario, puede mantenerse a temperatura ambiente o a una temperatura elevada, por ejemplo a una temperatura de 50 a 100°C, preferiblemente de 70 a 80°C, durante un tiempo adecuado para completar la reacción, por ejemplo durante hasta 120 minutos y preferiblemente durante de 30 a 90 minutos. Finalmente, la mezcla de reacción se trata de modo habitual, por ejemplo al hidrolizar la mezcla de reacción con agua a condiciones ambientales, lavar, separar y secar el residuo orgánico, obteniendo así el compuesto de fórmula (I), en la que R y R' son cada uno metilo.

Los compuestos de fórmula (I) en la que R y R' con cada uno hidrógeno se conocen, por ejemplo, de A. Jirgensons et ál., Synthesis 2000, 12, 1709, y pueden obtenerse, por ejemplo, según se describe allí.

En un aspecto adicional de la presente invención, el compuesto de fórmula (I) se hace reaccionar con tiourea de acuerdo con el procedimiento de la reivindicación 9.

Los compuestos de fórmula (II) se tratan subsiguientemente en un medio ácido.

Un medio ácido preferido es, por ejemplo, un medio ácido acuoso o una mezcla de un alcohol C₁-C₄ y un ácido o una mezcla de un alcohol C₁-C₄, agua y un ácido. Un ácido adecuado en la etapa de conversión del compuesto de fórmula (II) es, por ejemplo, un ácido carboxílico C₁-C₄ orgánico, por ejemplo ácido acético, ácido propiónico o ácido butanoico, en particular ácido acético. Alcoholes útiles son como los definidos anteriormente, por ejemplo etanol o isopropanol. En general, el compuesto de fórmula (II) se trata en el medio ácido bajo reflujo durante un período de tiempo suficiente para completar la conversión, que es, por ejemplo, un período de tiempo de hasta 12 horas y

preferiblemente de 4 a 8 horas.

La reacción de los compuestos de fórmula (I) con tiourea se lleva a cabo ventajosamente en un disolvente apropiado a una temperatura de, por ejemplo, 60 a 120°C, preferiblemente a la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción, dentro de un período de tiempo de, por ejemplo, aproximadamente 4 horas a aproximadamente 10 horas.

5 Un disolvente adecuado es, por ejemplo, un alcohol C₁-C₄, por ejemplo metanol, etanol o n- o isopropanol, en particular etanol o isopropanol. Los compuestos resultantes de fórmula (II) pueden aislarse de modo convencional, por ejemplo mediante retirada del disolvente, lavado, cristalización y/o secado.

10 La etapa de aislamiento del compuesto de fórmula (II) puede omitirse, y los compuestos de fórmula (I) pueden convertirse directamente en la adamantanamina deseada o un hidrohlogenuro de la misma mediante un tratamiento del compuesto de fórmula (I) con tiourea, por ejemplo, bajo reflujo en un medio de reacción según se describe anteriormente, en particular en un medio de reacción que comprende un ácido según se describe anteriormente, agua y/o un alcohol C₁-C₄.

15 La adamantanamina resultante puede aislarse en cada caso de la mezcla de reacción en forma de su base libre, por ejemplo, al alcalinizar la solución de reacción y aislar y purificar el producto resultante de modo conocido. Por ejemplo, la mezcla de reacción se trata con un hidróxido alcalino tal como hidróxido sódico. Después de la adición de un disolvente orgánico adecuado, puede realizarse una separación de fases, y la capa orgánica puede someterse a continuación a etapas de acabado típicas tales como etapas de concentración, cristalización y/o secado.

20 La adamantanamina en forma de su base libre puede convertirse fácilmente en el hidrohlogenuro respectivo mediante un tratamiento con el ácido hidrohlogénico respectivo en un medio que comprende, por ejemplo, un alcohol C₁-C₄ y opcionalmente agua. Las adamantanaminas, hidrocloreuro de memantina o hidrocloreuro de amantadina, se obtienen ventajosamente al tratar memantina o amantadina en una solución que comprende un alcohol C₁-C₄, en particular etanol o isopropanol, y ácido clorhídrico acuoso. Preferiblemente, se añade lentamente ácido clorhídrico concentrado a la solución de memantina o amantadina en un alcohol C₁-C₄.

25 En lugar de aislar memantina o amantadina en forma de su base libre, la mezcla de reacción anterior que comprende la memantina o amantadina en bruto puede convertirse directamente en el hidrohlogenuro de memantina o amantadina respectivo son el aislamiento de la base libre al añadir el ácido hidrohlogénico directamente a la mezcla de reacción y aislando el hidrohlogenuro de memantina o amantadina, por ejemplo, según se describe anteriormente.

Los ejemplos ilustran adicionalmente la presente invención.

30 Ejemplos

Ejemplo Comparativo 1

Preparación de 2-Cloro-N-(3,5-dimetil-adamantan-1-il)-acetamida (Método 1)

35 Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 0,50 l, equipado con condensador de reflujo, tubo de ventilación para el aceite, agitador mecánico, termómetro y embudo de goteo, se carga con 1-hidroxi-dimetil-adamantano (10,00 g, 55,47 mmol), cloroacetónitrilo (8,38 g, 110,94 mmol) y ácido acético (17,74 ml, 307,48 mmol). La suspensión resultante se enfría hasta 0°C con agitación vigorosa. Se añade ácido sulfúrico (96%, 17,74 ml, 332,80 mmol) a la mezcla de reacción fría, manteniendo la temperatura por debajo de 10°C. Después de la terminación de la adición se deja que la mezcla de reacción transparente alcance temperatura ambiente. La suspensión resultante se trata lentamente con agua (0°C, 100 ml) y se agita durante 30 min más a 0-5°C. Después de la separación, el sólido cristalino incoloro se lava en una corriente de agua (0°C, 100 ml, 2 veces) y se seca bajo presión reducida (40°C, 72 h, 25 mbar) para dar 13,25 g (51,80 mmol, 93,4%) de 2-cloro-N-(3,5-dimetil-adamantan-1-il)-acetamida. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 7,66 (a, 1H, NH), 3,93 (s, 2H, RCH₂Cl), 2,08 (m, 1H, R₃CH), 1,75 (m, 2H, RCH₂R), 1,57 (m, 4 H, RCH₂R), 1,28 (m, 4H, RCH₂R), 1,11 (s, 2H, RCH₂R), 0,82 (s, 6H, RCH₃). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 164,82 (CO), 52,73, 50,12, 46,69, 43,42, 42,17, 31,81, 29,43. MS (EI, m/z): 255 [M]⁺, 220 [M-Cl]⁺, 163 [M-C₂H₃CINO]⁺. IR (KBr, cm⁻¹): 1661 s (ν_{RCONHR}, Amida I), 1574 s (Amida II). A. E. (C H N, %): calc. para C₁₄H₂₂CINO · 0,1 HAc: C, 65,15; H, 8,00; N 5,15. Encontrado: C 65,15, H 8,62, N 5,35. pf.: 106,8°C.

Ejemplo Comparativo 2

Preparación de 2-Cloro-N-(3,5-dimetil-adamantan-1-il)-acetamida (Método 2)

50 Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 4,0 l, equipado con condensador de reflujo, tubo de ventilación para el aceite, agitador mecánico, termómetro y embudo de goteo, se carga con 1-hidroxi-dimetil-adamantano (47,50 g, 263,48 mmol), dimetilformamida (42,13 ml), cloroacetónitrilo (39,81 g, 526,97 mmol) y ácido acético (84,27 ml, 1,46

mol). La suspensión resultante se trata lentamente con ácido sulfúrico (96%, 84,27 ml, 1,58 mol) a temperatura ambiente con agitación vigorosa durante la cual la mezcla de reacción alcanza aproximadamente 70°C. Después de la terminación de la adición la mezcla de reacción transparente se deja enfriar hasta temperatura ambiente. La suspensión resultante se trata lentamente con agua (0°C, 475 ml) y se agita durante 60 min más a 0-5°C. Después de la separación, el sólido cristalino incoloro se lava en una corriente de agua (0°C, 475 ml, 2 veces) y se seca bajo presión reducida (40°C, 72 h, 25 mbar) para dar 62,18 g (243,09 mmol, 92,26%) de 2-cloro-N-(3,5-dimetiladamantan-1-il)-acetamida.

Ejemplo Comparativo 3

Preparación de 2-Cloro-N-(3,5-dimetiladamantan-1-il)-acetamida (Método 3)

10 Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 0,50 l, equipado con condensador de reflujo, tubo de ventilación para el aceite, agitador mecánico, termómetro y embudo de goteo, se carga con 1-hidroxi-dimetiladamantano (10,00 g, 55,47 mmol), cloroacetnitrilo (8,38 g, 110,94 mmol), dimetilformamida (8,87 ml) y ácido acético (17,74 ml, 307,48 mmol). La suspensión resultante se trata lentamente con ácido sulfúrico (96%, 17,74 ml, 332,80 mmol) a temperatura ambiente con agitación vigorosa durante la cual la mezcla de reacción alcanza aproximadamente 70°C.

15 Después de la terminación de la adición la mezcla de reacción transparente se trata lentamente con agua (15°C, 100 ml) a 70°C. Al cesar la reacción exotérmica el producto cristaliza. La suspensión resultante se enfría hasta 0-5°C y se agita durante 60 min. más a esta temperatura. Después de la filtración, el sólido cristalino incoloro se lava en una corriente de agua (20°C, 50 ml, 4 veces) y se seca bajo presión reducida (40°C, 72 h, 25 mbar) para proporcionar 13,71 g (53,59 mmol, 96,61%) de 2-cloro-N-(3,5-dimetiladamantan-1-il)-acetamida.

Ejemplo Comparativo 4

Preparación de 2-Cloro-N-(3,5-dimetiladamantan-1-il)-acetamida (Método 4)

25 Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 0,50 l, equipado con condensador de reflujo, tubo de ventilación para el aceite, agitador mecánico, termómetro y embudo de goteo, se carga con 1-hidroxi-dimetiladamantano (10,00 g, 55,47 mmol), cloroacetnitrilo (8,38 g, 110,94 mmol) y ácido acético (17,74 ml, 307,48 mmol). La suspensión resultante se trata lentamente con ácido sulfúrico (96%, 17,74 ml, 332,80 mmol) a temperatura ambiente con agitación vigorosa durante la cual la mezcla de reacción alcanza aproximadamente 70°C. Después de la terminación de la adición la mezcla de reacción transparente se trata lentamente con agua (15°C, 100 ml) a 70°C. Al cesar la reacción exotérmica el producto cristaliza. La suspensión resultante se enfría hasta 0-5°C y se agita durante 60 min más a esta temperatura. Después de la filtración, el sólido cristalino incoloro se lava en una corriente de agua (20°C, 50 ml, 4 veces) y se seca bajo presión reducida (40°C, 72 h, 25 mbar) para proporcionar 13,61 g (53,19 mmol, 95,89%) de 2-cloro-N-(3,5-dimetiladamantan-1-il)-acetamida.

30

Ejemplo 5

Preparación de 2-Cloro-N-(3,5-dimetiladamantan-1-il)acetamida (Método 5)

35 Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 0,25 l, equipado con condensador de reflujo, tubo de ventilación para el aceite, agitador mecánico, termómetro y embudo de goteo, se carga con compuesto de 1-bromo-3,5-dimetiladamantano (5,00 g, 20,56 mmol), sulfato de hierro(III) (84 mg, 0,21 mmol), dimetilformamida (6,00 ml), cloroacetnitrilo (4,19 g, 55,50 mmol) y ácido acético (9,23 g, 153,73 mmol). La mezcla de reacción se enfría hasta 5-10°C con agitación. Se añade gota a gota ácido sulfúrico (96%, 8,87 ml, 166,4 mmol), manteniendo la temperatura a 5-10°C. Después de la terminación de la adición la suspensión resultante se calienta hasta 80°C durante aproximadamente 90 min. La mezcla de reacción se deja enfriar hasta temperatura ambiente y se hidroliza con agua (50 ml). Después de enfriar hasta 5°C y agitar durante 30 min. más, el residuo se separa y se lava en una corriente de agua (150 ml) y se seca bajo presión reducida (40°C, 72 h, 25 mbar) para proporcionar 3,23 g (12,63 mmol, 61,4%) de 2-cloro-N-(3,5-dimetiladamantan-1-il)-acetamida como un polvo incoloro según se describe anteriormente.

40

Ejemplo 6

Preparación de 2-Cloro-N-(3,5-dimetiladamantan-1-il) acetamida (Método 6)

50 Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 0,25 l, equipado con condensador de reflujo, tubo de ventilación para el aceite, agitador mecánico, termómetro y embudo de goteo, se carga con 1-bromo-3,5-dimetiladamantano (5,00 g, 20,56 mmol), sulfato de hierro(III) (84 mg, 0,21 mmol) y dimetilformamida (6,00 ml). La mezcla de reacción se enfría hasta 5-10°C con agitación. Se añade gota a gota ácido sulfúrico (96%, 8,87 ml, 166,4 mmol), manteniendo la temperatura a 5-10°C. Después de la terminación de la adición la suspensión resultante se trata con cloroacetnitrilo (4,19 g, 55,50 mmol) a 5°C y a continuación se calienta hasta 70-80°C durante 30 min. La mezcla de reacción se

deja enfriar hasta temperatura ambiente y se hidroliza con agua (50 ml). Después de enfriar hasta 5°C y agitar durante 30 min. más, el residuo se separa y se lava en una corriente de agua (150 ml) y se seca bajo presión reducida (40°C, 72 h, 25 mbar) para proporcionar 3,52 g (13,76 mmol, 66,9%) de 2-cloro-N-(3,5-dimetiladamantan-1-il)-acetamida según se describe anteriormente.

5 Ejemplo 7

Preparación de 2-Carbamimidossulfanil-N-(3,5-dimetiladamantan-1-il)acetamida

Un matraz de fondo redondo de dos bocas de 0,25 l, equipado con condensador de reflujo, tubo de ventilación para el aceite y barra de agitación magnética se carga con 2-cloro-N-(3,5-dimetiladamantan-1-il)-acetamida (2,00 g, 7,82 mmol), etanol (16 ml) y tiourea (718 mg, 9,43 mmol). La suspensión se calienta hasta reflujo con agitación. Después de 10 min., el disolvente se retira bajo presión reducida dando como resultado un aceite incoloro. Durante la adición de acetonitrilo (76 ml) con agitación, el residuo cristaliza. La suspensión resultante se enfría hasta 0°C y la agitación se continúa durante 60 min. más. El precipitado incoloro se separa, se lava con acetonitrilo (10 ml, 3 veces) y se seca bajo presión reducida (40°C, 60 mbar, 8 h) para proporcionar 1,96 g (5,90 mmol, 75,5%) de 2-carbamimidossulfanil-N-(3,5-dimetiladamantan-1-il)acetamida como un polvo incoloro. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm): 9,52 (a, 1H, NH), 9,27 (a, 1H, NH), 3,90 (s, 2H, RCH₂S), 2,08 (m, 1H, R₃CH), 1,73 (m, 2H, RCH₂R), 1,57 (m, 4H, RCH₂R), 1,28 (m, 4H, RCH₂R), 1,09 (s, 2H, RCH₂R), 0,80 (s, 6H, RCH₃). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 170,13, 166,69 (CO), 53,21, 50,05, 46,49, 42,09, 34,07, 31,77, 29,92, 29,35. MS (ESI, m/z): 296,0 [M-Cl]⁺. IR (KBr, cm⁻¹): 1663 s (ν_{RCONHR}, Amida I), 1553 s (Amida II). p.f.: 212,3°C (desc.). A. E. (C, H, N;%): calc. para C₁₅H₂₆ClN₃OS: C, 54,18; H, 7,90; N, 12,66. Encontrado: C 54,11, H 6,94, N 12,56.

20 Ejemplo 8

Preparación de 1-Amino-3,5-dimetiladamantano (base de memantina)

Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 0,50 l, equipado con condensador de reflujo, tubo de ventilación para el aceite, agitador mecánico, termómetro y embudo de goteo, se carga con 2-cloro-N-(3,5-dimetiladamantan-1-il)-acetamida (10,00 g, 39,10 mmol), etanol (77,52 ml), ácido acético (15,5 ml) y tiourea (3,57 g, 46,92 mmol). La suspensión resultante se calienta hasta reflujo (70°C) y se mantiene a esta temperatura durante 6 h con agitación. La solución turbia se alcaliniza con hidróxido sódico (50%, 15,5 ml) y se trata con tolueno a aproximadamente 60°C. Se realiza una separación de fases, la capa acuosa se descarta. La capa orgánica se concentra bajo vacío, se disuelve en iso-propanol (5 ml) y se filtra. El residuo se seca para dar 5,22 g (29,12 mmol, 74,5%) de 1-amino-3,5-dimetiladamantano como un líquido, que cristaliza durante el almacenamiento. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 2,04 (m, 1H, R₃CH), 1,45 (a, 1,5 H, RNH₂), 1,33 (m, 2H, RCH₂R), 1,25-0,98 (m, 10 H, RCH₂R), 0,80 (s, 6H, RCH₃). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 52,31, 50,39, 48,39, 44,43, 42,37, 32,16, 30,13, 30,00. MS (EI, m/z): 179 [M]⁺. IR (película, cm⁻¹): 3342, 3268 cm⁻¹ (m, ν_{NH}), 1593 (m, δ_{NH}).

Ejemplo 9

Preparación de Hidrocloruro de 1-Amino-3,5-dimetiladamantano (hidrocloruro de memantina)

35 (Método 1)

En un matraz de fondo redondo de 0,05 l equipado con barra de agitación magnética, entrada de nitrógeno y tubo de ventilación para el aceite se disuelve 1-amino-3,5-dimetiladamantano (2,69 g, 15,00 mmol) en iso-propanol (2,7 ml). A la solución transparente se añade gota a gota ácido clorhídrico acuoso (31%, 2 ml) a temperatura ambiente. La suspensión resultante se enfría hasta 0°C y se agita durante 60 min. más. El sólido cristalino incoloro se recoge mediante filtración, se lava con iso-propanol (0,5 ml, 3 veces) y se seca bajo presión reducida (48 h, 30°C, 50 mbar) para dar 2,24 g (10,38 mmol, 69,2%) of hidrocloruro de memantina. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 8,24 (s, 3H, NH), 2,11 (m, 1H, R₃CH), 1,65 (m, 2H, RCH₂R), 1,46 (m, 4H, RCH₂R), 1,28 (s, 4H, RCH₂R), 1,10 (m, 2H, RCH₂R), 0,83 (s, 6H, RCH₃). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 52,81, 49,96, 46,31, 41,96, 38,91, 32,37, 30,05, 29,54. MS (EI, m/z, base libre): 179 [M]⁺. IR (KBr, cm⁻¹): 3435 (m, ν_{NH}). p.f.: > 300 (subl.). A. E. (C, H, N;%): calc. para C₁₂H₂₂ClN·H₂O: C, 66,25; H, 10,28; N, 6,44. Encontrado: C, 66,31%; H, 9,40; N, 6,20. GC (Ar. rel.): 99,85%.

Ejemplo 10

Preparación de Hidrocloruro de 1-Amino-3,5-dimetiladamantano (hidrocloruro de memantina)

(Método 2)

50 Un matraz de fondo redondo de 0,50 l, equipado con condensador de reflujo, tubo de ventilación para el aceite, agitador mecánico, termómetro y embudo de goteo, se carga con 2-cloro-N-(3,5-dimetiladamantan-1-il)-acetamida

(10,00 g, 39,10 mmol), tiourea (3,571 g, 46,92 mmol), agua (77,5 ml) y ácido acético (15,5 ml), se calienta hasta reflujo y se mantiene a esta temperatura durante 6 h con agitación. La mezcla de reacción se deja enfriar hasta aproximadamente 60°C y se trata gota a gota con ácido clorhídrico acuoso (31%, 25 ml). La suspensión resultante se enfría hasta temperatura ambiente. El precipitado se recoge mediante filtración, se lava con agua (10 ml) y se seca bajo presión reducida (30°C, 25 mbar, 12 h) para dar 5,78 g (26,87 mmol, 68,7%) de hidrocloreto de memantina como un sólido cristalino incoloro según se describe en el ejemplo 9.

Ejemplo 11 Preparación de Hidrocloreto de 1-Amino-3,5-dimetiladamantano (hidrocloreto de memantina)

(Método 3)

Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 4,0 l, equipado con condensador de reflujo, tubo de ventilación para el aceite, agitador mecánico, termómetro y embudo de goteo, se carga con 2-cloro-N-(3,5-dimetil-adamantan-1-il)-acetamida (106,7 g, 0,42 mol), tiourea (38,1 g, 0,50 mol), ácido acético (165,4 ml) y etanol (827,1 ml). La mezcla de reacción se calienta hasta reflujo con agitación y se mantiene durante 8 h a esta temperatura. Después de la terminación de la reacción se deja que el contenido del recipiente alcance temperatura ambiente. La solución turbia se filtra y el filtrado transparente se trata en primer lugar con agua (1070 ml), a continuación con hidróxido sódico acuoso (50%, 165,4 ml) sin enfriamiento externo en un periodo de 15 min. La temperatura puede alcanzar hasta 60°C. Se añade tolueno (215 ml) y la mezcla se agita vigorosamente durante 15 min. Se realiza una separación de fases. La fase acuosa se extrae una vez con tolueno (220 ml) a 45-55°C. Las fases se separan, las capas orgánicas se combinan, las capas acuosas se descartan. Se añade hidróxido sódico (50%, 100 ml) a las fases orgánicas combinadas y el sistema bifásico se agita vigorosamente a 45-55°C durante 15 min. Las fases se separan, la capa acuosa se descarta. La capa orgánica se trata con agua (100 ml), asegurando que la temperatura se mantenga entre 45-55°C. Las fases se separan, la capa acuosa se descarta. La capa orgánica se trata con cloruro sódico (ac., conc., 100 ml) con agitación, manteniendo la temperatura entre 45-55°C. Se realiza una separación de fases, la capa acuosa se desecha. La fase orgánica se filtra y se transfiere a un matraz de fondo redondo de tres bocas de 2,0 l, equipado con condensador de reflujo, tubo de ventilación para el aceite, agitador mecánico, termómetro y embudo de goteo. El contenido del recipiente se enfría hasta 0-5°C con agitación. Se añade ácido clorhídrico acuoso (31%, 53 ml), manteniendo la temperatura por debajo de 20°C. Después de la terminación de la adición, la suspensión resultante se enfría hasta 0-5°C y se agita durante 30 min. más. El sólido microcristalino incoloro se recoge mediante filtración, se lava con tolueno (100 ml, 3 veces) y se seca bajo presión reducida (40°C, 30 mbar, 18,5 h) para dar 71,25 g (0,33 mol, 71,16%) de hidrocloreto de memantina como un sólido cristalino según se describe en el ejemplo 9.

Ejemplo Comparativo 12

Síntesis de N-Adamantan-1-il-2-cloro-acetamida

Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 0,50 l, equipado con condensador de reflujo, tubo de ventilación para el aceite, agitador mecánico, termómetro y embudo de goteo, se carga con 1-hidroxiadamantano (10,00 g, 65,69 mmol), cloroacetamida (9,92 g, 131,38 mmol), dimetilformamida (11 ml) y ácido acético (21 ml, 363,96 mmol). La suspensión resultante se trata lentamente con ácido sulfúrico (96%, 21 ml) a temperatura ambiente con agitación vigorosa durante la cual la mezcla de reacción alcanza aproximadamente 80°C. Después de la terminación de la adición la mezcla de reacción transparente se trata lentamente con agua (15°C, 118 ml) a 70°C. Al cesar la reacción exotérmica, el producto cristaliza. La suspensión resultante se enfría hasta 0-5°C con agitación. Después de la filtración, el sólido cristalino incoloro se lava en una corriente de agua y se seca bajo presión reducida (40°C, 19 h, 25 mbar) para proporcionar 14,90 g (65,43 mmol, 99,60%) de N-adamantan-1-il-2-cloroacetamida. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): 6,24 (a, 1H, NH), 3,94 (s, 2H, RCH₂Cl), 2,10 (m, 3H, R₃CH), 2,03 (m, 6H, RCH₂R), 1,70 (m, 6H, RCH₂R). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 164,61 (CO), 52,39, 42,89, 41,37, 36,22, 29,38. MS (EI, m/z): 227 [M]⁺. IR (KBr, cm⁻¹): 1662 s (ν_{CONHR}, Amida I), 1569 s (Amida II). pf.: 123,4°C.

Ejemplo Comparativo 13

Prep. de Hidrocloreto de N-Adamantan-1-il-2-carbamimidatoilsulfanilacetamida

Un matraz de fondo redondo de 0,25 l, equipado con condensador de reflujo, tubo de ventilación para el aceite y barra de agitación magnética, se carga con N-adamantan-1-il-2-cloroacetamida (2,00 g, 8,78 mmol), etanol (16 ml) y tiourea (802 mg, 10,54 mmol). La suspensión se calienta hasta reflujo con agitación. Después de 15 min., el disolvente se retira bajo presión reducida. Se añade acetonitrilo (76 ml) al residuo oleoso con agitación. La suspensión resultante se agita durante 30 min. más. El precipitado incoloro se separa a temperatura ambiente, se lava con acetonitrilo (10 ml, 3 veces) y se seca bajo presión reducida (40°C, 60 mbar, 19 h) para proporcionar 2,18 g (7,16 mmol, 81,6%) del compuesto del epígrafe como un polvo microcristalino incoloro. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm): 9,42 (a, 3H, NH), 8,32 (s, 1H, NH), 3,95 (s, 2H, RCH₂S), 2,07-1,81 (m, 9H, R₃CH, RCH₂R), 1,61 (s, 6H, RCH₂R). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 170,18, 166,65 (CO), 51,67, 40,57, 35,84, 34,14, 28,70. MS (ESI,

m/z): 298,0 [MH-Cl]⁺. IR (KBr, cm⁻¹): 1662 s (ν_{RCONHR}, Amida I), 1555 s (Amida II). pf: 180°C (desc.). A. E. (C, H, N;%): calc. para C₁₅H₂₆ClN₃OS·0,1 H₂O: C, 51,08; H, 7,32; N 13,75. Encontrado: C 51,07, H 7,22, N 13,65.

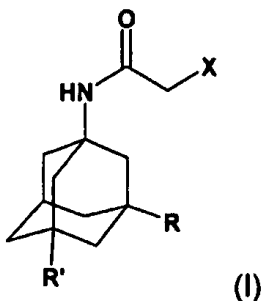
Ejemplo Comparativo 14

Síntesis de HCl de Amantadina

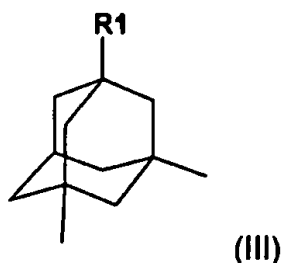
- 5 Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 2,0 l, equipado con condensador de reflujo, tubo de ventilación para el aceite, agitador mecánico, termómetro y embudo de goteo, se carga con N-adamantan-1-il-2-cloro-acetamida (71,0 g, 0,31 mol), tiourea (28,5 g, 0,37 mol), ácido acético (123,6 ml) y etanol (550,2 ml). La mezcla de reacción se calienta hasta reflujo con agitación y se mantiene durante 8 h a esta temperatura. Después de la terminación de la reacción se deja que el contenido del recipiente alcance temperatura ambiente. La suspensión se filtra sobre celitas
- 10 y el filtrado transparente se trata en primer lugar con agua (710 ml), a continuación con hidróxido sódico acuoso (50%, 124 ml) sin enfriamiento externo en un período de 10 min. La temperatura puede alcanzar hasta 50°C. Se añade tolueno (142 ml) y la mezcla se agita vigorosamente durante 15 min. Se realiza una separación de fases. La fase acuosa se extrae una vez con tolueno (142 ml) a 45-55°C. Las fases se separan, las capas orgánicas se combinan, las capas acuosas se descartan. Se añade hidróxido sódico (50%, 71 ml) a las fases orgánicas combinadas y el sistema bifásico se agita vigorosamente a 45-55°C durante 15 min. Las fases se separan, la capa acuosa se descarta. La capa orgánica se diluye con tolueno (20 ml) y se lava con hidróxido sódico (50%, 71 ml) a 50-60°C, las capas acuosas se descartan. La capa orgánica se trata con agua (71 ml), asegurando que la temperatura se mantenga entre 50-60°C. Las fases se separan, la capa acuosa se descarta. La capa orgánica se trata con cloruro sódico (ac., sat., 71 ml) con agitación, manteniendo la temperatura entre 45-55°C. Se realiza una
- 20 separación de fases, la capa acuosa se descarta. La fase orgánica se filtra sobre celita y se transfiere a un matraz de fondo redondo de tres bocas de 2,0 l, equipado con condensador de reflujo, tubo de ventilación para el aceite, agitador mecánico, termómetro y embudo de goteo. Los conductos de transferencia se barren con tolueno (20 ml, 2 veces). El contenido del recipiente se enfría hasta 0-5°C con agitación. Se añade ácido clorhídrico acuoso (31%, 53 ml), manteniendo la temperatura por debajo de 20°C. Después de la terminación de la adición, la suspensión
- 25 resultante se enfría hasta 0-5°C y se agita durante 60 min. más. El sólido microcristalino incoloro se recoge mediante filtración, se lava con tolueno y se seca bajo presión reducida (40°C, 30 mbar, 18,5 h) para dar 47,34 g (0,25 mol, 80,89%) de HCl de amantadina como un sólido microcristalino. pf. > 300°C (subl.). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 7,24 (a, 3H, NH), 2,06 (m, 3H, R₃CH), 1,82 (s, 6H, RCH₂R), 1,60 (m, 6H, RCH₂R).

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I)

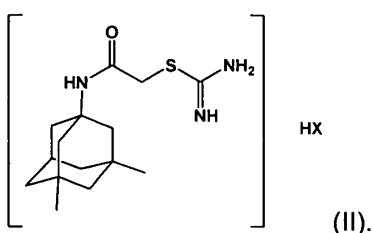


5 en la que X es cloro y R y R' son cada uno metilo, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III)

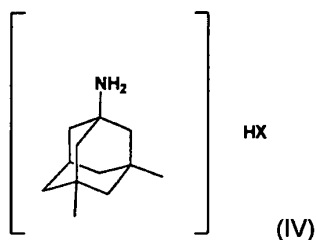


en la que R1 es bromo, con un haloacetnitrilo XCH_2-CN , en el que X es cloro, en un medio ácido.

2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el medio ácido comprende un ácido mineral fuerte.
3. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el ácido mineral fuerte es ácido sulfúrico.
- 10 4. El procedimiento de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que el medio ácido comprende un catalizador de sal metálica.
5. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, en el que el catalizador de sal metálica es sulfato de hierro (III).
- 15 6. El procedimiento de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que el medio ácido comprende uno o más disolventes seleccionados de un ácido orgánico y un disolvente aprótico polar.
7. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el ácido orgánico se selecciona de ácido propiónico y ácido acético.
8. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el disolvente aprótico polar es N,N-dimetilformamida.
- 20 9. El procedimiento de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que el compuesto de fórmula (I) se hace reaccionar con tiourea para formar un compuesto de fórmula (II)



10. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el compuesto de fórmula (II) se somete a un tratamiento ácido y la adamantanamina resultante de fórmula (IV)



en la que X es cloro, se aísla.

- 5 11. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el tratamiento ácido comprende tratar el compuesto de fórmula (II) en un medio que comprende un ácido carboxílico C₁-C₄ y uno o más disolventes seleccionados del grupo que consiste en agua y un alcohol C₁-C₄.
12. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el ácido carboxílico C₁-C₄ es ácido acético.
- 10 13. El procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 10 a 12, en el que la adamantanamina se aísla como la base libre al alcalinizar la solución de reacción.
14. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 13, que comprende, como una etapa adicional, la conversión de la base de adamantanamina libre en un hidrohalegeno de adamantanamina mediante un tratamiento con un ácido hidrohalegénico, en particular con ácido clorhídrico.
- 15 15. El procedimiento de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que el compuesto de fórmula (I) se convierte directamente en la adamantanamina sin aislamiento del compuesto de fórmula (II) mediante reacción con tiourea en un medio que comprende un ácido carboxílico C₁-C₄ y uno o más disolventes seleccionados del grupo que consiste en agua y un alcohol C₁-C₄.
- 20 16. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 15, en el que la adamantanamina se convierte directamente en el hidrohalegeno de adamantanamina sin aislamiento de la base libre al añadir el ácido hidrohalegénico a la mezcla de reacción que comprende la adamantanamina en bruto.