

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 392 550**

51 Int. Cl.:

C07C 231/08 (2006.01)

C07C 233/03 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07722859 .1**

96 Fecha de presentación: **20.02.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **1989175**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.11.2008**

54 Título: **Procedimiento para la producción de 1-formamido-3,5-dimetiladamantano**

30 Prioridad:

01.03.2006 DE 102006009279

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

11.12.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

11.12.2012

73 Titular/es:

**MERZ PHARMA GMBH & CO. KGAA (100.0%)
ECKENHEIMER LANDSTRASSE 100
60318 FRANKFURT, DE**

72 Inventor/es:

**SCHREINER, PETER, R.;
FOKIN, ANDREY, A.;
WANKA, LUKAS y
WOLFE, DEREK, M.**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 392 550 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 producción de 1-formamido-3,5-dimetiladamantano

5 El objeto de la invención es un procedimiento para la producción de 1-formamido-3,5-dimetiladamantano, que es un producto intermedio importante para la producción del 1-amino-3,5-dimetiladamantano usado contra la enfermedad de Alzheimer, que se conoce con el nombre de principio activo memantina. Se comercializa en Europa (y numerosos países extraeuropeos) bajo las marcas Axura[®] y Ebixa[®] y en los EE.UU. bajo Namenda[®].

10 La preparación del 1-formamido-3,5-dimetiladamantano a partir de 1-bromo-3,5-dimetiladamantano y formamida ya se conoce en sí (documento CN 155 60 75).

15 El 1-amino-3,5-dimetiladamantano se conoce como sustancia ya desde hace tiempo por el documento DE 2 318 461 A1. Su uso para la prevención y el tratamiento de la isquemia cerebral se describe en el documento EP 0 392 059 B1. La síntesis del 1-formamido-3,5-dimetiladamantano usado para su obtención tiene lugar por tanto hasta la fecha mediante una halogenación del 1,3-dimetiladamantano con una formamidación posterior. Después se hidroliza el 1-formamido-3,5-dimetiladamantano con ácido clorhídrico diluido para dar una amina.

20 Sin embargo, este procedimiento de síntesis requiere tres etapas de síntesis para llegar del 1,3-dimetiladamantano a la memantina: halogenación, formamidación e hidrólisis ácida. A este respecto es necesaria la utilización de cloro o bromo elemental tóxico en exceso; esto provoca costes adicionales en la eliminación de desechos y puede conducir a productos secundarios no deseados.

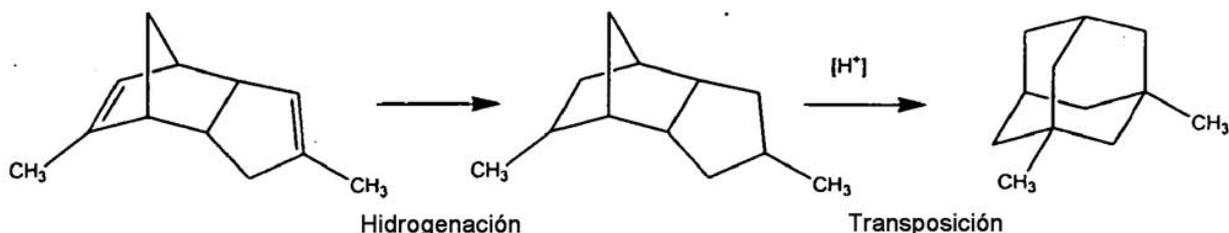
25 Se planteaba por tanto el objetivo de proporcionar un procedimiento para la formamidación del 1,3-dimetiladamantano, que fuera más sencillo y pudiera realizarse con reactivos menos tóxicos o caros.

30 En la solicitud de patente internacional WO2006/010362 A1 ya se describe un procedimiento para la producción de derivados de 1-aminoadamantano 3,5-sustituidos, en el que se suspende un derivado de adamantano 1,3-disustituido en HNO₃ y H₂SO₄, y tras la adición de óleum se hace reaccionar con un nitrilo. Por el contrario, en el procedimiento según la invención tiene lugar la producción de 1-formamido-3,5-dimetiladamantano en sólo dos etapas de reacción mediante la formamidación directa de 1,3-dimetiladamantano con formamida en ácidos concentrados, utilizándose como ácidos concentrados ácido nítrico al 30-70%, en particular al 65%, y ácido sulfúrico al 90-100%, pero sobre todo al 95-98%. La reacción tiene lugar en general a de -40°C a 50°C, sin embargo preferiblemente a 0°C. En el procedimiento según la invención se consiguen en la mayoría de los casos rendimientos del 40-95%.

40 Este procedimiento se caracteriza no sólo por su ausencia de halógenos, sino que en la mayoría de los casos presenta también un perfil de impurezas más favorable, puesto que transcurre con rendimientos elevados y con un porcentaje sólo reducido de productos secundarios y a este respecto tolera incluso impurezas en los materiales de partida. Según CG-EM, en la formamidación pudieron detectarse como productos secundarios sólo educto sin reaccionar así como 3,5-dimetiladamantan-1-ol.

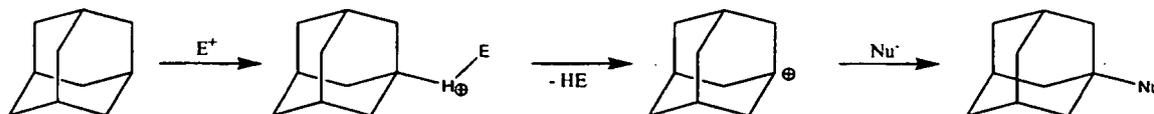
45 Incluso es posible una producción *in situ* del material de partida a partir de precursores baratos, de modo que el producto final deseado puede obtener en un procedimiento "en un solo recipiente". A este respecto, el 1,3-dimetiladamantano que debe hacerse reaccionar con formamida se obtiene *in situ* a partir de un hidrocarburo de fórmula elemental C₁₂H₂₀ mediante transposición catiónica en condiciones de reacción comparables, como las que se emplearían también para la formamidación. Los precursores se obtienen por ejemplo mediante la perhidrogenación de acenafteno, acenaftaleno o dímero de metilciclopentadieno. A continuación se realiza en el mismo recipiente de reacción la formamidación del dimetiladamantano generado en condiciones ácidas.

50 El tratamiento de dímero de metilciclopentadieno perhidrogenado con ácidos concentrados posibilita la preparación del material de partida 1,3-dimetiladamantano *in situ* antes de la formamidación según la siguiente reacción:



55 El procedimiento descrito en la solicitud internacional WO 2006/020362 A1 se basa en la generación de carbocationes en ácidos concentrados, que se captan por un nucleófilo, tal como por ejemplo un nitrilo, y que con un reacondicionamiento acuoso se transforman en los derivados de 1-amidoadamantano correspondientes según la

siguiente reacción:



5 Por el contrario, el procedimiento según la invención para la síntesis de 1-formamido-3,5-dimetiladamantano permite condiciones de reacción más suaves evitando completamente el empleo de óleum o ácido nítrico al 100%. Además, como nucleófilo se usa formamida, generándose como producto de reacción 1-formamido-3,5-dimetiladamantano, que con respecto a otras amidas puede hidrolizarse en condiciones claramente más suaves. Así, por ejemplo, se
 10 desdobla 1-acetamido-3,5-dimetiladamantano mediante el calentamiento durante varias horas de NaOH en una base acuosa o alcohólica o ácido clorhídrico concentrado (al 36-37%) para dar 1-amino-3,5-dimetiladamantano libre, mientras que el desdoblamiento de la formamida se consigue con ácido clorhídrico diluido ya en el plazo de dos horas a 100°C.

La invención se explica más detalladamente mediante los siguientes ejemplos:

15

Ejemplo 1 – Preparación de 1-formamido-3,5-dimetiladamantano

A 6,572 g (40 mmol) de 1,3-dimetiladamantano se le añaden a 0°C sucesivamente 4 ml de ácido nítrico comercial al 65% y después de ello en el plazo de tres horas 50 ml de ácido sulfúrico comercial al 98%. Se agita durante la noche
 20 a 0°C y se vierte la mezcla a 0°C en 100 ml de formamida en un matraz de fondo redondo, que se dota de un tubo secador. Se agita adicionalmente esta mezcla durante 30 minutos a 0°C y durante 90 minutos a temperatura ambiente y se le añaden 200 ml de diclorometano y 200 ml de agua. Tras la separación de las fases se lava la fase orgánica con agua y disolución de NaHCO₃ al 2%, se seca con Na₂SO₄ y se libera de disolventes en un evaporador rotatorio. Se purifica cromatográficamente el aceite restante (SiO₂, CHCl₃/acetona (20:1), R_f = 0,39). Se obtienen
 25 7,41 g (89,3%) de la formamida como sólido prácticamente incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃, TMS, 400,13 MHz): δ = 0,87 ppm, s, 6 H; 1,15 ppm, s, 2 H; 1,2 - 1,35 ppm, m, 4 H; 1,35 - 1,55 ppm, m, 4 H; 1,65 - 1,78 ppm, m, 2 H; 2,10 - 2,27 ppm, m 1H; 5,90 y 7,21 ppm; en cada caso s a, 1H; 8,02, 8,20 y 8,27 ppm, en cada caso s, 1H.

30

¹³C-RMN (CDCl₃, TMS, 100,61 MHz): δ = 29,46, 30,01, 32,00, 40,21, 41,85, 47,63, 49,94, 51,83, 160,15/162,24 ppm. EM: m/z = 207 (M⁺), 192, 150, 136, 106, 91, 79.

35 Ejemplo 2 – Hidrólisis del 1-formamido-3,5-dimetiladamantano para dar clorhidrato de 1-amino-3,5-dimetiladamantano (memantina)

Se calientan 0,02 mmol de 1-formamido-3,5-dimetiladamantano (4,14 g) en 100 ml de ácido clorhídrico al 15% durante 24 horas hasta reflujo. Tras el enfriamiento se separa mediante filtración el sedimento, se disuelve en metanol y se hace precipitar mediante la adición de éster etílico del ácido acético (rendimiento del 80%).

40

REIVINDICACIONES

- 5 1. Procedimiento para la producción de 1-formamido-3,5-dimetiladamantano mediante la formamidación directa de 1,3-dimetiladamantano, caracterizado porque se hace reaccionar el 1,3-dimetiladamantano con formamida en ácidos concentrados, pero evitando ácido sulfúrico que contiene SO_3 o ácido nítrico al 100%, utilizándose como ácidos concentrados ácido nítrico al 30-70% y ácido sulfúrico al 90-100%.
- 10 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se produce el 1,3-dimetiladamantano antes de la formamidación directa a partir de un precursor hidrocarbonado de fórmula elemental $\text{C}_{12}\text{H}_{20}$ mediante transposición catiónica en una reacción separada o *in situ*.
3. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque se transforma el 1-formamido-3,5-dimetiladamantano mediante hidrólisis en el 1-amino-3,5-dimetiladamantano.
- 15 4. Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque la hidrólisis tiene lugar con ácido clorhídrico acuoso.