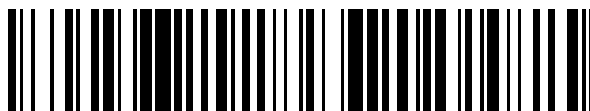


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 409 692**

51 Int. Cl.:

C07C 209/62 (2006.01)

C07C 211/38 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.12.2009** **E 09796625 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.04.2013** **EP 2373612**

54 Título: **Método para la producción de memantina**

30 Prioridad:

17.12.2008 EP 08021951

17.12.2008 US 201986 P

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

27.06.2013

73 Titular/es:

MERZ PHARMA GMBH & CO. KGAA (100.0%)
Eckenheimer Landstrasse 100
60318 Frankfurt am Main, DE

72 Inventor/es:

GOLD, MARKUS-RENE;
JIRGENSONS, AIGARS y
HUBER, FLORIAN, ANTON, MARTIN

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 409 692 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Método para la producción de memantina

Campo de la invención

- 5 La invención se refiere a un método para la producción de 1-amino-3,5-dimetiladamantano o una sal del mismo. Concretamente, la invención se refiere a un método para la producción de 1-amino-3,5-dimetiladamantano o una sal del mismo por calentamiento de 1-formamido-3,5-dimetiladamantano con una base en un disolvente prótico. La invención también se refiere a la conversión de 1-amino-3,5-dimetiladamantano a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Antecedentes de la invención

- 10 La sal hidroclicuro del 1-amino-3,5-dimetiladamantano es un importante ingrediente activo y también se conoce con el nombre "Memantina". La memantina se comercializa en Europa y en numerosos países no europeos con las marcas registradas Axura® y Ebixa® y en USA con la marca registrada Namenda®. La memantina es un medicamento eficaz contra, entre otras, la enfermedad de Alzheimer.

- 15 La DE 1 197 091 describe la hidrólisis de 1-formamidoadamantano con hidróxido sódico en dietilenglicol a reflujo (punto de ebullición: 245° C) a 1-aminoadamantano en un rendimiento de 70%. El tiempo de hidrólisis que conduce al aminoadamantano insustituido es de 10 horas.

En los procedimientos conocidos por el estado de la técnica, la memantina (es decir, un 1-formamidoadamantano sustituido) se obtiene habitualmente por hidrólisis de compuestos intermedios de N-acetamido o N-formamido.

- 20 A partir de Be 646.581 se conoce la preparación de 1-aminoadamantano por calentamiento de 1-acetamidoadamantano con hidróxido sódico en dietilenglicol a una temperatura de 180° C y con un tiempo de hidrólisis de 5 horas. No se describe rendimiento alguno.

La WO 2006/076562 A1 describe la hidrólisis alcalina de 1-acetamido-3,5-dimetiladamantano a 1-amino-3,5-dimetiladamantano que requiere temperaturas de reacción muy elevadas, normalmente de 190° C a 225° C.

- 25 La hidrólisis básica de compuestos N-acetamido requiere condiciones de reacción rigurosas, es decir, altas temperaturas (>180° C), condiciones alcalinas fuertes y tiempos de hidrólisis relativamente largos.

- 30 En otro procedimiento para la producción de memantina, la WO 2007/101536 A1 sugiere hidrolizar 1-formamido-3,5-dimetiladamantano a 1-amino-3,5-dimetiladamantano bajo condiciones ácidas. Como ácido se emplea ácido clorhídrico acuoso, en donde el material de partida y el ácido necesitan ser sometidos a reflujo durante 24 horas con el fin de obtener un rendimiento aceptable de producto final. La memantina se aísla en forma de la correspondiente sal hidroclicuro en un rendimiento de aproximadamente 80%.

La WO 2006/122238 se refiere a un procedimiento de bajo rendimiento para preparar memantina o una sal de adición de ácido de Memantina a base de adamantano, tras la reacción de 1-bromo-3,5-dimetiladamantano con formamida para formar 1-formamido-3,5-dimetiladamantano. El procedimiento implica la hidrólisis ácida del compuesto intermedio.

- 35 Un artículo ruso de L.N. Lavrova et al. (XP-002528843) con el título "Procedimiento para la Preparación de 3,5-dimetil-1-adamantilamina o sus sales por etapas secuenciales de bromación, formidación e hidrólisis ácida" describe la hidrólisis ácida de un derivado formilo.

- 40 Un artículo de J.M. Reddy et al. (XP-002528841) con el título "Una Síntesis Mejorada de Hidroclicuro de Memantina: Fármaco anti-Alzheimer" se refiere a un procedimiento que implica la conversión de 1,3-dimetiladamantina a un compuesto intermedio de formamida como una etapa clave, seguido por la hidrólisis ácida a hidroclicuro de (1-amino-3,5-dimetiladamantano).

A escala industrial, la hidrólisis ácida tiene el inconveniente de un tiempo de hidrólisis prolongado que causa costes de producción incrementados debido a un rendimiento espacio-tiempo desfavorable. Además, dichas condiciones ácidas que utilizan ácido clorhídrico pueden conducir a subproductos indeseados.

- 45 De manera sumamente importante, la hidrólisis ácida de formamido adamantanos utiliza normalmente ácido clorhídrico acuoso. Esto resulta conveniente para la preparación de la forma de sal hidroclicuro (es decir, hidroclicuro de memantina), pero no para otras sales orgánicas e inorgánicas farmacéuticamente aceptables. En el

caso de que se deseen otras sales, la sal hidrocioruro de amino-3,5-dimetiladamantano necesita posteriormente ser tratada con una base para obtener la base libre de la amina. Dicha base libre se puede hacer reaccionar entonces con las correspondientes sales orgánicas e inorgánicas para formar la sal farmacéuticamente aceptable deseada. En general, se necesitan tres etapas para alcanzar el producto final a partir del formamido adamantano y utilizando hidrólisis ácida.

La GB 925728 se refiere a un procedimiento para la producción de N-terc-alkilamidas y N-terc-alkilaminas. El ejemplo 3 de esta referencia describe la hidrólisis de N-adamantil-1-formamida empleando una solución a reflujo de hidróxido sódico en dietilenglicol.

Gerzon K. et al., "The Adamantyl Group in Medicinal Agents. I. Hypoglycemic N-Arylsulfonyl-N'-adamantylureas", J. Med. Chem. Vol. 6, 1963, páginas 760 - 763, describen la desacetilación de 1-acetamido-3-metiladamantano empleando hidróxido sódico en dietilenglicol.

Stetter H. et al., "Über Verbindungen mit Urotropinstruktur, XVI, Beiträge zur Chemie der Adamantyl-(1)-Derivate", Chem. Ber. 93, Seiten 226 - 230 (1960), describen la hidrólisis alcalina de 1-acetamido-adamantano empleando hidróxido sódico en dietilenglicol a reflujo.

15 Objetos de la invención

Un objeto de la invención consistió en mejorar el rendimiento en espacio-tiempo de la reacción de hidrólisis de 1-formamido-3,5-dimetiladamantano a 1-amino-3,5-dimetiladamantano, es decir, disminuir el tiempo de hidrólisis reduciendo al mínimo al mismo tiempo los subproductos y manteniendo un buen rendimiento de producto.

Resumen de la invención

20 Se ha comprobado ahora de manera sorprendente en la presente invención que el rendimiento en espacio-tiempo en la reacción de hidrólisis de 1-formamido-3,5-dimetiladamantano a 1-amino-3,5-dimetiladamantano puede mejorarse de manera considerable si la reacción de hidrólisis se lleva a cabo bajo condiciones básicas en un disolvente prótico. Pueden conseguirse tiempos de hidrólisis de aproximadamente sólo 1 hora, en donde dicha reacción de hidrólisis se traduce en un alto grado de conversión del compuesto formamido al correspondiente compuesto amino. Además, se comprobó de manera sorprendente que condiciones comparativamente suaves, es decir, bajas temperaturas de hidrólisis son suficientes y conducen a elevados rendimientos de la base libre de 1-amino-3,5-dimetiladamantano.

30 La memantina mientras tanto se puede obtener la forma del hidrocioruro en rendimientos que son comparables al rendimiento de los procedimientos del estado de la técnica. De manera sorprendente, no se observó ninguna formación discernible del 1-hidroxi-3,5-dimetiladamantano indeseado que cabría esperar como consecuencia de una posible reacción secundaria, es decir, la sustitución del grupo formamido por un grupo hidroxilo. Igualmente, no se observó ninguna reacción de transposición que puede ocurrir en el sistema 3,5-dimetiladamantant-1-ilo dando lugar a productos que tienen los grupos metilo en otras posiciones distintas de la posición 3 y/o 5.

35 El tratamiento de la base libre de 1-amino-3,5-dimetiladamantano con ácido clorhídrico acuoso o gaseoso proporciona al mismo tiempo la forma de la sal hidrocioruro con una alta pureza y con un valor PSD bien definido.

Por otro lado, la base libre de 1-amino-3,5-dimetiladamantano se obtiene convenientemente en una sola etapa. Se puede hacer reaccionar con una amplia variedad de ácidos orgánicos e inorgánicos para formar directamente otras sales farmacéuticamente aceptables deseadas, evitando así la secuencia más prolongada de hidrólisis ácida seguido por liberación de base.

40 En consecuencia, la invención se refiere a un método para la producción de 1-amino-3,5-dimetiladamantano o una sal del mismo tal como se define en la reivindicación 1.

La base se elige entre hidróxidos y alcóxidos y óxidos, carbonatos y bicarbonatos de metales alcalinos y metales alcalinotérreos.

El disolvente prótico se elige entre alcoholes que tienen de 1 a 8 átomos de carbono; etilenglicol, oligo(etilenglicol).

45 El disolvente prótico comprende de 10 a 60% en peso de agua basado en la cantidad total de agua y disolvente que se emplea en la reacción de hidrólisis de acuerdo con la etapa (i).

En una modalidad, el disolvente es metanol que comprende de 20 a 50% en peso de agua basado en la cantidad total de agua y disolvente, y la base es hidróxido sódico o hidróxido potásico.

En una modalidad, la etapa (i) se efectúa a una temperatura de 60 a 200° C.

En una modalidad, la relación molar de 1-formamido-3,5-dimetiladamantano a base es de 1:1 a 1:6.

En una modalidad, la cantidad del disolvente prótico es de 10 a 50% en peso basado en la cantidad total de 1-formamido-3,5-dimetiladamantano, base y disolvente prótico.

5 En una modalidad, el método comprende además:

(ii) separar 1-amino-3,5-dimetiladamantano obtenido en la etapa (i) de la base y del disolvente prótico.

En otra modalidad, el método comprende además:

(iii) añadir un ácido a 1-amino-3,5-dimetiladamantano obtenido en la etapa (i) o en la etapa (ii).

En una modalidad, el ácido es ácido clorhídrico.

10 En una modalidad, la etapa (ii) comprende además la etapa (ii'):

(ii') disolver 1-amino-3,5-dimetiladamantano en un disolvente aprótico.

En una modalidad, dicho disolvente aprótico es un alcano.

En una modalidad, dicho alcano se elige del grupo consistente en pentano, hexano, heptano, octano, nonano, decano o una mezcla de dos o más de dichos disolventes.

15 En una modalidad, dicho alcano es heptano.

En una modalidad, dicho método comprende además la etapa (iv):

(iv) someter dicho disolvente aprótico que comprende dicho 1-amino-3,5-dimetiladamantano disuelto obtenido en la etapa (ii') a una etapa de purificación.

En una modalidad, dicha etapa de purificación se efectúa por medio de carbón vegetal.

20 En una modalidad, dicho método comprende además la etapa (v):

(v) añadir cloruro de hidrógeno a dicho disolvente aprótico que comprende dicho 1-amino-3,5-dimetiladamantano disuelto obtenido en la etapa (ii') o etapa (iv).

En una modalidad, dicho método comprende además la etapa (vi):

(vi) calentar la mezcla obtenida en la etapa (v) a una temperatura del orden de 50 a 75° C.

25 Descripción detallada de la invención

La presente invención puede entenderse más fácilmente haciendo referencia a la siguiente descripción detallada y a modalidades de la invención y ejemplos que aquí se incluyen.

La invención se refiere a un método para la producción de 1-amino-3,5-dimetiladamantano o una sal del mismo como se define en la reivindicación 1.

30 Con frecuencia nombres tales como "1-formilamido-3,5-dimetiladamantano", "1-formilamino-3,5-dimetiladamantano" o "N-(3,5-dimetiladamantant-1-il)-formamida" se emplean de forma sinónima para 1-formamido-3,5-dimetiladamantano.

Dicho 1-formamido-3,5-dimetiladamantano es un producto conocido o se puede producir de acuerdo con métodos conocidos. Por ejemplo, dicho compuesto se puede producir a partir de 1,3-dimetiladamantano bajo condiciones ácidas mediante reacción con formamida.

35

Dicha síntesis es conocida, por ejemplo, a partir de WO 2007/101536 A1. Este documento describe la reacción de 1,3-dimetiladamantano con formamida bajo condiciones ácidas para proporcionar 1-formamido-3,5-

dimetiladamantano.

El término “alcóxidos” abarca un grupo alcóxido que comprende de 1 a 6 átomos de carbono.

En una modalidad, el grupo alcóxido es metileno.

En una modalidad, dichos metales alcalinos son metales tales como litio, sodio, potasio, cesio.

5 En una modalidad, dichos metales alcalinotérreos son metales tales como calcio, bario, estroncio.

En una modalidad, el disolvente prótico se elige entre alcoholes que tienen de 1 a 8 átomos de carbono, tales como metanol, etanol, n-propanol, iso-propanol y los diversos isómeros de butanol tales como n-butanol, iso-butanol, t-butanol o s-butanol.

10 En otra modalidad, el disolvente prótico es etilenglicol u oligo(etilenglicol). El término “oligo(etilenglicol)” abarca dietilenglicol, trietilenglicol, tetraetilenglicol, pentaetilenglicol y mezclas de los mismos.

Se ha descubierto que la velocidad de hidrólisis puede ser acelerada considerablemente si el disolvente prótico comprende de 10 a 60% en peso de agua basado en la cantidad total de agua y disolvente.

15 En una modalidad, el disolvente es metanol que comprende de 20 a 50% en peso de agua basado en la cantidad total de agua y disolvente y la base es hidróxido sódico o hidróxido potásico. De manera sorprendente, dicho sistema proporciona tiempos de hidrólisis particularmente cortos de alrededor de 1 hora dando ello como resultado rendimientos en espacio-tiempo favorables.

En una modalidad, dicho butanol es n-butanol.

20 El empleo de una base y de un disolvente que se traduce en dichos tiempos de reacción cortos da también como resultado altas tasas de conversión de 1-formamido-3,5-dimetiladamantano a 1-amino-3,5-dimetiladamantano. En una modalidad, el producto en bruto contiene más de 95% del producto desacidado deseado.

En una modalidad, la temperatura de reacción es de 60° C a 200° C.

En otras modalidades, la temperatura de reacción es de 60 a 180° C o de 60 a 160° C o de 60 a 140° C.

En otras modalidades, como temperatura de reacción de la reacción de hidrólisis puede utilizarse la temperatura de reflujo de dicho disolvente prótico.

25 En una modalidad, la relación molar de 1-formamido-3,5-dimetiladamantano a la base puede variarse dentro de intervalos relativamente amplios, tal como de 1:1 a 1:6.

En otra modalidad, la cantidad del disolvente prótico es de 10 a 50% en peso basado en la cantidad total de 1-formamido-3,5-dimetiladamantano, base y disolvente prótico.

30 En una modalidad, y una vez completada la conversión, la mezcla de reacción puede ser diluida adicionalmente con agua y luego se separa el producto deseado como la fase orgánica.

La conversión de 1-formamido-3,5-dimetiladamantano a 1-amino-3,5-dimetiladamantano puede ser controlada mediante cromatografía en fase gaseosa. Dichos métodos son conocidos para el experto en la materia.

35 En una modalidad, una vez terminada la reacción de hidrólisis, también es posible extraer 1-amino-3,5-dimetiladamantano de la fase acuosa por medio de un disolvente orgánico adecuado tal como cloruro de metileno o tolueno.

La fase orgánica puede ser secada de acuerdo con métodos conocidos, por ejemplo por adición de sulfato sódico anhidro o por destilación azeotrópica. Después de separar por filtración el sulfato sódico y evaporar el disolvente orgánico en vacío, se obtiene el producto deseado.

En consecuencia, en una modalidad, el método comprende además:

40 (ii) separar 1-amino-3,5-dimetiladamantano obtenido en la etapa (i) de la base y del disolvente prótico.

Esta separación se consigue preferentemente por adición de agua o por destilación del disolvente prótico usado en la hidrólisis.

Esta separación es con preferencia parcial o completa.

La posterior adición de un ácido se traduce en la protonación del grupo amino de memantina.

5 Por tanto, en otra modalidad, el método comprende además:

(iii) añadir un ácido a 1-amino-3,5-dimetiladamantano obtenido en la etapa (i) o en la etapa (ii).

En una modalidad, como ácido se utiliza ácido clorhídrico.

El ácido clorhídrico se puede introducir en forma acuosa o como un gas (directamente o pre-absorbido en un disolvente).

10 La temperatura del ácido añadido preferentemente es de 0° C a 100° C, con preferencia de 10° C a 40° C, aún más preferentemente de 20 a 30° C.

La sal de 1-amino-3,5-dimetiladamantano puede ser aislada bien por filtración o bien separando el disolvente en vacío.

En una modalidad, el término "sal" define una sal farmacéuticamente aceptable de 1-amino-3,5-dimetiladamantano.

15 Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no de forma limitativa, sales de adición de ácido, tales como aquellas preparadas con ácidos clorhídrico, metilsulfónico, bromhídrico, yodhídrico, perclórico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, acético, propiónico, glicólico, láctico, pirúvico, malónico, succínico, fumárico, tartárico, cítrico, benzoico, carbónico, cinámico, mandélico, metanosulfónico, etanosulfónico, hidroxietanosulfónico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, ciclohexanosulfámico, salicílico, p-aminosalicílico, 2-fenoxibenzoico y 2-acetoxibenzoico. La naturaleza de la sal no es crítica, siempre que no sea tóxica y no interfiera sustancialmente con la actividad farmacológica deseada.

25 El término "farmacéuticamente aceptable" como se emplea en conexión con las composiciones de la invención, se refiere a entidades moleculares y otros ingredientes de dichas composiciones que son fisiológicamente tolerables y no producen habitualmente reacciones indeseadas cuando se administran a un mamífero (por ejemplo, un ser humano). El término "farmacéuticamente aceptable" puede también significar la aprobación por parte de una agencia reguladora de un Gobierno Federal o de un Gobierno del Estado o el listado en la Farmacopea U.S. u otras Farmacopeas generalmente reconocidas para utilizarse en mamíferos y más particularmente en seres humanos.

En una modalidad, dicha sal farmacéuticamente aceptable se prepara mediante un método como el indicado a continuación.

30 El anteriormente mencionado método de extracción de 1-amino-3,5-dimetiladamantano de dicha fase acuosa como se ha descrito en conexión con cloruro de metileno o tolueno, sin embargo no queda limitado a dichos disolventes. Se pueden emplear disolventes orgánicos diferentes de cloruro de metileno o tolueno.

En una modalidad, dicho disolvente es un disolvente aprótico.

35 El término "disolvente aprótico" abarca todos los disolventes que no contienen un grupo funcional del cual pueda disociarse un protón.

En una modalidad, el disolvente aprótico puede ser seleccionado del grupo consistente en disolventes polares apróticos o no polares apróticos.

40 En una modalidad, los disolventes no polares apróticos se eligen del grupo consistente en alcanos (halogenados), cicloalcanos, alquenos, hidrocarburos aromáticos, en particular compuestos del tipo bencénico tales como benceno o tolueno, ésteres de ácidos carboxílicos tal como etiléster de ácido acético, éteres cíclicos o no cíclicos tal como un dietiléter o tetrahidrofurano, hidrocarburos halogenados tal como cloruro de metileno, o mezclas de dos o más de dichos disolventes. En otra modalidad, los disolventes polares apróticos se seleccionan del grupo consistente en cetonas tal como acetona, o lactonas tal como 4-butilolactona, o ésteres.

En una modalidad, el disolvente aprótico, respectivamente el disolvente no polar aprótico se elige entre alcanos.

En una modalidad, dicho alcano se elige del grupo consistente en pentano, hexano, heptano, octano, nonano, decano o una mezcla de dos o más de dichos disolventes.

En una modalidad, dicho disolvente aprótico se elige entre hexano, heptano, ciclohexano, tolueno, diclorometano, dietiléter, MTBE, MTHF, MEK, EtOAc o iPrOAc.

- 5 Dichos disolventes pueden comprender el alcano mencionado como un compuesto isómero, o bien en forma de una mezcla de compuestos isómeros.

En una modalidad, dicho disolvente es heptano. En una modalidad, se emplea n-heptano como disolvente aprótico.

- 10 En una modalidad, no es necesario aislar el 1-amino-3,5-dimetiladamantano formado como tal, sino procesar posteriormente la solución del mismo en dicho disolvente aprótico. Dicho disolvente es preferentemente "transportado" a lo largo de la mayoría o acaso la totalidad de las etapas de procesamiento adicionales. Esto resulta ventajoso a la vista de una realización industrial.

En una modalidad, la etapa (ii) comprende además la etapa (ii')

(ii') disolver 1-amino-3,5-dimetiladamantano en un disolvente aprótico.

- 15 En una modalidad, dicha solución de 1-amino-3,5-dimetiladamantano en dicho disolvente aprótico se somete a una etapa de purificación.

En una modalidad, dicha etapa de purificación se efectúa con el fin de separar decoloración u olores de dicha solución.

En una modalidad, la solución que comprende dicho 1-amino-3,5-dimetiladamantano disuelto se somete a carbón vegetal. En otra modalidad, dicha solución se somete a una etapa de purificación cromatográfica.

- 20 Por tanto, dicho método comprende además la etapa (iv):

(iv) someter dicho disolvente aprótico que comprende dicho 1-amino-3,5-dimetiladamantano disuelto a una etapa de purificación.

En otra modalidad, con el fin de aislar la sal de adición de 1-amino-3,5-dimetiladamantano con ácido clorhídrico, el disolvente que comprende dicho 1-amino-3,5-dimetiladamantano se somete a cloruro de hidrógeno.

- 25 En una modalidad, dicho cloruro de hidrógeno se añade en forma gaseosa a dicho disolvente que comprende dicho 1-amino-3,5-dimetiladamantano.

En otra modalidad, dicho cloruro de hidrógeno se añade en forma disuelta a dicho disolvente que comprende dicho 1-amino-3,5-dimetiladamantano. En una modalidad, antes de dicha adición, dicho cloruro de hidrógeno se disuelve en un disolvente polar tal como agua o un alcohol, tal como alcohol etílico o propanol.

- 30 En una modalidad, dicho cloruro de hidrógeno se disuelve en propanol tal como isopropanol.

Por tanto, en una modalidad, el método comprende además la etapa (v):

(v) añadir cloruro de hidrógeno a dicho disolvente aprótico que comprende dicho 1-amino-3,5-dimetiladamantano disuelto obtenido en la etapa (ii') o etapa (iv).

- 35 En general, ya durante la adición de cloruro de hidrógeno bien en forma gaseosa o bien en forma disuelta a dicho disolvente aprótico que comprende dicho 1-amino-3,5-dimetiladamantano, la respectiva sal de adición de ácido de 1-amino-3,5-dimetiladamantano con cloruro de hidrógeno comienza a precipitar en la mezcla resultante.

- 40 En una modalidad, una vez precipitada la sal de adición de ácido, dicha mezcla se calienta con el fin de separar cualquier exceso de cloruro de hidrógeno que pudiera estar presente en la mezcla y/o para efectuar una cristalización/recristalización favorable en dicho disolvente aprótico con el fin de conseguir una distribución del tamaño de partícula que lo más estrecha posible, y/o para extraer impurezas de la sal de adición formada.

En una modalidad, la cristalización/recristalización se efectúa de tal manera que el cloruro se obtiene en tamaños de partícula que permiten la formación directa de comprimidos, es decir, se obtiene de manera que no es necesario

efectuar una etapa de molienda o tamizado.

5 A este respecto, es notorio observar que los cristales que tienen tamaños de partícula mayores de 500 µm con frecuencia solo pueden ser prensados directamente a una composición farmacéutica, tal como una forma de comprimido, bajo ciertas dificultades, puesto que son relativamente vastos y duros y hacen que el comprimido no sea homogéneo. Antes del prensado, dichos cristales vastos y duros puede que tengan que ser partidos por medios adecuados conocidos en la técnica.

En una modalidad, la presente invención se refiere a hidrocloreuro de 1-amino-3,5-dimetiladamantano en forma de cristales que tiene una distribución de tamaño de partícula d(90) del orden de 100 µm a 500 µm o de 100 µm a 300 µm o de 150 µm a 300 µm o de 200 µm a 275 µm o de 200 µm a 250 µm tal como se mide con difracción láserica.

10 En otra modalidad, el 1-amino-3,5-dimetiladamantano se encuentra en forma de cristales que tienen una distribución de tamaño de partícula de d(90) del orden de 200 µm a 300 µm y el 10% o menos tienen un tamaño de partícula de 55 µm o menos, por ejemplo 5 µm o menos.

15 El intervalo de tamaño de partícula de los cristales resultantes es suficiente para que no sea necesario realizar una molienda adicional de los cristales antes del prensado de los mismos a un comprimido. Sin embargo, dentro del ámbito de la presente invención queda suficientemente moler o tamizar las partículas tal como se obtienen a partir del procedimiento aquí reivindicado.

Una distribución del tamaño de partícula d(90) del orden de 100 µm a 500 µm puede ser favorable a la vista de una formulación galénica y/o administración a pacientes.

20 En una modalidad, dicha mezcla obtenida en la etapa (v) se calienta a una temperatura de 30° C hasta 100° C o de 40° C hasta 90° C o de 50° C hasta 80° C.

Por tanto, en una modalidad, el método comprende además la etapa (vi).

(vi) calentar la mezcla obtenida en la etapa (v) a una temperatura de 50 a 75° C.

En una modalidad, después de dicho calentamiento, se aísla dicha sal precipitada.

25 En una modalidad, dicho aislamiento se efectúa por filtración. Después de la filtración, dicha torta de filtración puede ser lavada con más disolvente y puede ser secada, por ejemplo, puede ser secada en vacío.

En una modalidad, después de dicho calentamiento y antes de dicha filtración, dicha mezcla se enfría a temperatura ambiente o a una temperatura de 0° C a 10° C.

Después de dicho enfriamiento, dicha mezcla puede ser procesada mediante filtración de dicha sal y lavado y secado de dicha sal.

30 El procedimiento de acuerdo con la invención permite obtener hidrocloreuro de 1-amino-3,5-dimetiladamantano en alto rendimiento, en donde dicho hidrocloreuro tiene una distribución de tamaño de partícula que es directamente adecuada para la formación de comprimidos, es decir, sin molienda antes de la formación de comprimidos. Esto resulta particularmente ventajoso para un procedimiento industrial económico.

En una modalidad, el hidrocloreuro de 1-amino-3,5-dimetiladamantano se obtiene en una alta pureza.

35 En una modalidad, la pureza está comprendida entre 90,0 y 99,9%.

40 El nuevo método proporciona el producto diana 1-amino-3,5-dimetiladamantano a partir de 1-formamido-3,5-dimetiladamantano en altos grados de conversión, con altas velocidades de hidrólisis, es decir, tiempos de hidrólisis cortos, y en excelentes rendimientos. Además, debido a la ausencia de componentes ácidos durante la hidrólisis, puede evitarse la corrosión de la instalación. Igualmente, pueden obtenerse sales tal como el hidrocloreuro de memantina farmacéuticamente aceptable en altos rendimientos por adición de un ácido a 1-amino-3,5-dimetiladamantano. Dicha formación de sal se traduce en una distribución estrecha de tamaño de partícula y en un producto de alta pureza. Dicho procedimiento de formación de sal puede efectuarse convenientemente en un alcano tal como heptano como disolvente. La combinación de calentar 1-formamido-3,5-dimetiladamantano con una base en un disolvente prático con la posterior etapa de formación de hidrocloreuro del producto obtenido 1-amino-3,5-dimetiladamantano en heptano usando cloruro de hidrógeno como se ha descrito anteriormente permite la producción favorable de hidrocloreuro de 1-amino-3,5-dimetiladamantano a una escala tanto industrial como económica.

45

EJEMPLOS**Ejemplo 1**

5 Hidrólisis de 1-formamido-3,5-dimetiladamantano: se calentó 1-formamido-3,5-dimetiladamantano (calidad técnica, pureza 70%, 2-mmol, calculado para una pureza del 100%) con la base seleccionada (6 mmol) en el disolvente seleccionado (10 ml) o sistema disolvente seleccionado (10 ml) a la temperatura de reflujo respectivamente para el calentamiento de etilenglicol a 140° C. La reacción fue controlada tomando partes alícuotas después del tiempo indicado en los ejemplos. Dichas partes alícuotas fueron distribuidas entre tolueno y agua. La fase orgánica se separó y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se analizó por cromatografía en fase gaseosa. El grado de conversión [%] de 1-formamido-3,5-dimetiladamantano a 1-amino-3,5-dimetiladamantano se calculó de acuerdo con la fórmula:

10 cantidad de 1-formamido-3,5-dimetiladamantano * 100%/cantidad de 1-formamido-3,5-dimetiladamantano + 1-amino-3,5-dimetiladamantano.

Hidrólisis en n-butanol (1 h; temperatura de reflujo; comparativo):

Base:	NaOH	KOH	NaOCH ₃	CsOH*H ₂ O
Grado de conversión:	100	98,5	93,5	100

Hidrólisis en n-butanol (5 h; temperatura de reflujo; comparativo):

Base:	NaOH	KOH	NaOCH ₃	CsOH*H ₂ O
Grado de conversión:	100	100	100	100

15

Hidrólisis en etilenglicol (1 h; 140° C; comparativo):

Base:	NaOH	KOH
Grado de conversión:	97	97

Hidrólisis en etilenglicol (5 h; 140° C; comparativo):

Base:	NaOH	KOH
Grado de conversión:	100	100

20 Hidrólisis en metanol/agua (5 h; temperatura de reflujo):

Contenido metanol	80% agua comparativo	50% agua	20% agua	0,1% agua comparativo
Grado de conversión para NaOH	62	99	90	63
Grado de conversión para KOH	57	92	-	53

Grado de hidrólisis en % en metanol/agua (10 h; temperatura de reflujo):

Contenido metanol	80% agua comparativo	50% agua	20% agua	0,1% agua comparativo
Grado de conversión para NaOH	83	100	99	81
Grado de conversión para KOH	75	98	-	71

Ejemplo 2 comparativo

Síntesis preparativa de hidrocloreto de memantina a partir de 1-formamido-3,5-dimetiladamantano:

- 5 Una mezcla de 1-formamido-3,5-dimetiladamantano (pureza 96% (5 mmol)), base (15 mmol), disolvente (25 ml) se puso a reflujo durante el tiempo indicado. La mezcla fue enfriada a temperatura ambiente y diluida con agua (25 a 100 ml). El producto se tomó en dietiléter (25 ml). La fase orgánica fue separada y secada sobre Na₂SO₄ anhidro. La solución se filtró y a esto se añadió HCl 2 m en dietiléter (4 ml, 8 mmol). El disolvente fue separado en vacío y el residuo tratado con dietiléter, filtrado y secado en vacío sobre pentóxido de fósforo.

Disolvente	Base	Tiempo [h]	Rendimiento [%]
n-butanol (comparativo)	NaOH	1	87 (pureza 97%)
n-butanol (comparativo)	KOH	1	85 (pureza 97%)
etilenglicol (comparativo)	NaOH	5	74 (pureza 99%)
metanol/20% agua	NaOH	12	85 (pureza 99%)
metanol/50% agua	KOH	20	83 (pureza 100%)

10 Ejemplo 3

Hidrólisis de 1-formamido-3,5-dimetiladamantano y formación del hidrocloreto como sal farmacéuticamente aceptable

- 15 Se calentaron a la temperatura de reflujo durante 12 horas 1-formamido-3,5-dimetiladamantano (pureza 93%, 1,7 mol, calculado para una pureza del 100%), hidróxido sódico (3 equivalentes molares), 350 ml de agua y 740 ml de metanol. Una vez enfriada la mezcla a 35° C aproximadamente, se añadieron 1.000 ml de n-heptano y la mezcla resultante se agitó durante 60 minutos. La fase orgánica fue separada y lavada tres veces con agua. Después del lavado, la fase orgánica se agitó con 6 g de carbón vegetal durante 30 minutos. Después de separar el carbón vegetal por filtración, se alimentaron al líquido aproximadamente 1,3 equivalentes molares de cloruro de hidrógeno gaseoso. La suspensión resultante se calentó a una temperatura de 60 a 65° C. Después de enfriar a 0° C
- 20 aproximadamente, el sólido se separó por filtración, se lavó dos veces con n-heptano y se secó en vacío (rendimiento 86%, pureza: 99,8%).

REIVINDICACIONES

1. Método para la producción de 1-amino-3,5-dimetiladamantano o una sal del mismo, que comprende:
 - (i) calentar 1-formamido-3,5-dimetiladamantano con una base en un disolvente prótico;

5 en donde la base se selecciona entre hidróxidos, alcóxidos, óxidos, carbonatos y bicarbonatos de metales alcalinos y metales alcalinotérreos; y

en donde el disolvente prótico se selecciona entre alcoholes que tienen de 1 a 8 átomos de carbono; etilenglicol, oligo(etilenglicol); y

en donde el disolvente prótico comprende de 10 a 60% en peso de agua basado en la cantidad total de agua y disolvente.
- 10 2. Método según la reivindicación 1, en donde el disolvente es metanol que comprende de 20 a 50% en peso de agua basado en la cantidad total de agua y disolvente, y la base libre es hidróxido sódico o hidróxido potásico, o en donde el disolvente es etilenglicol y la base es hidróxido sódico o hidróxido potásico.
3. Método según la reivindicación 1 o 2, en donde el disolvente es n-butanol y la base es hidróxido sódico o hidróxido potásico o hidróxido de cesio.
- 15 4. Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la etapa (i) se efectúa a una temperatura de 60 a 200° C.
5. Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la relación molar de 1-formamido-3,5-dimetiladamantano a base es de 1:1 a 1:6.
6. Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la cantidad del disolvente prótico es de 10 a 50% en peso basado en la cantidad total de 1-formamido-3,5-dimetiladamantano, base y disolvente prótico.
- 20 7. Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde, que comprende además:
 - (ii) separar 1-amino-3,5-dimetiladamantano obtenido en la etapa (i) de la base y del disolvente prótico.
8. Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además:
 - (iii) añadir un ácido a 1-amino-3,5-dimetiladamantano obtenido en la etapa (i) o en la etapa (ii).
- 25 9. Método según la reivindicación 8, en donde dicho ácido es ácido clorhídrico.
10. Método según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en donde la etapa (ii) comprende la etapa (ii)':
 - (ii') disolver 1-amino-3,5-dimetiladamantano en un disolvente aprótico.
11. Método según la reivindicación 10, en donde el disolvente aprótico es un alcano.
12. Método según la reivindicación 11, en donde dicho alcano se selecciona del grupo consistente en pentano, hexano, heptano, octano, nonano, decano o una mezcla de dos o más de dichos disolventes.
- 30 13. Método según la reivindicación 12, en donde dicho alcano es heptano.
14. Método según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, que comprende además la etapa (iv):
 - (iv) someter dicho disolvente aprótico que comprende dicho 1-amino-3,5-dimetiladamantano disuelto obtenido en la etapa (ii') a una etapa de purificación.
- 35 15. Método según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 14, que comprende además al menos una de las siguientes etapas:
 - (v) añadir cloruro de hidrógeno a dicho disolvente aprótico que comprende dicho 1-amino-3,5-dimetiladamantano disuelto obtenido en la etapa (ii') o etapa (iv) o

(vi) calentar la mezcla obtenida en la etapa (v) a una temperatura de 50 a 75° C.