

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 416 071**

51 Int. Cl.:

C07C 209/62 (2006.01)

C07C 211/35 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.06.2010 E 10736978 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.05.2013 EP 2448909**

54 Título: **Método para preparar 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano**

30 Prioridad:

29.06.2009 EP 09008465
29.06.2009 US 269782 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.07.2013

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

KOLLER, HERBERT y
PYERIN, MICHAEL

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 416 071 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 preparar 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano.

Campo de la invención

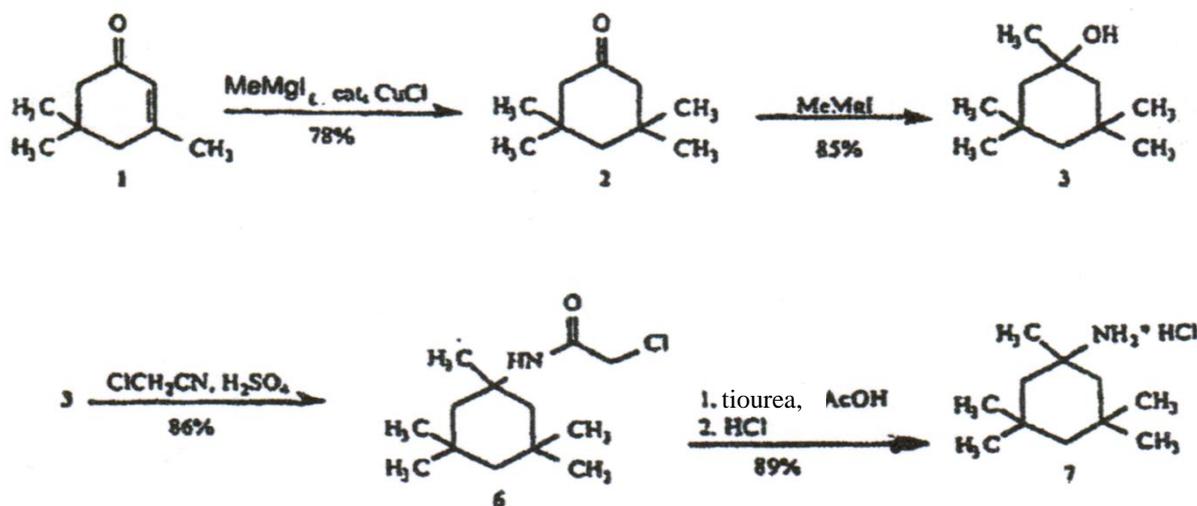
5 La presente invención se refiere a un método para preparar 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano (Neramexane) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Antecedentes de la invención

El 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano (Neramexane) y sus sales farmacéuticamente aceptables son agentes valiosos para la terapia continua de pacientes que sufren de enfermedades y estados tales como tinnitus y nystagmus.

10 Ya se conocen métodos para la preparación de estos agentes.

Según un método, se convierte isoforona comercialmente disponible a Neramexane en una secuencia de reacción que comprende cinco etapas de acuerdo con el siguiente esquema de reacción (W. Danysz et al., Current Pharmaceutical Design, 2002, 8, 835-843):



15 En la primera etapa de la secuencia, se convierte isoforona 1 a 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona 2 mediante la adición conjugada catalizada con CuCl de yoduro de metilmagnesio.

En la segunda etapa, se convierte 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona 2 a 1,3,3,5,5-pentametilciclohexanol 3 mediante reacción de Grignard con yoduro de metilmagnesio.

20 En la tercera etapa, dicho ciclohexanol 3 se convierte a 1-cloroacetamido-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano 6 mediante cloroacetnitrilo en la reacción de Ritter.

En la posterior cuarta etapa, la escisión del grupo cloroacetamido en la amida 6 con tiourea en ácido acético y acidificación de la amina resultante con ácido clorhídrico en la quinta etapa final de la secuencia de reacción, se traduce en Neramexane (1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano) 7 en forma de su hidrocloreto.

25 La escisión del grupo cloroacetamido en la amida 6 ha sido investigada de manera extensiva por Jirgensons et al. (Synthesis 2000, No. 12, 1709-1712). De este modo, el 1-cloroacetamido-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano ha sido recludo en una mezcla 5:1 de etanol y ácido acético. Después de un tiempo de reacción de 10 horas, la mezcla de reacción ha sido diluida con agua y el precipitado resultante ha sido aislado. El filtrado se hace alcalino y se extrae con hexano. Después de la adición de ácido clorhídrico, ha sido aislado 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano en forma de su hidrocloreto en un rendimiento de 89% en peso.

30 Objetos de la invención

Un objeto de la invención consiste en mejorar una o más de las etapas de reacción individuales de la secuencia de reacción antes referenciada con el fin de proporcionar un método para la preparación de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que permite una realización ventajosa a escala industrial económica. Otro objeto consiste en reducir al mínimo la cantidad de productos químicos residuales y/o sin utilizar producidos durante la preparación de Neramexane o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35

Un objeto más consiste en optimizar o mejorar el rendimiento y/o selectividad y/o calidad del producto con relación a Neramexane o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En particular, la presente solicitud apunta a mejorar la etapa (iv) anterior, es decir, la reacción de 1-cloroacetamido-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano con tiourea. Dicho método mejorado puede ser considerado como un requisito previo para la preparación ventajosa de Neramexane o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a una escala industrial económica.

5

Resumen de la invención

La presente invención se refiere a un método para preparar 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano que comprende la etapa (iv):

(iv) reaccionar una mezcla que comprende 1-cloroacetamido-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano, tiourea y agua.

10 En una modalidad, la mezcla está sustancialmente libre de un disolvente orgánico.

En una modalidad, la relación en peso de tiourea a agua es del orden de 1:0,5 a 1:50.

En otra modalidad, la relación en peso de tiourea a agua es del orden de 1:1 a 1:20.

En otra modalidad, la relación en peso de tiourea a agua es del orden de 1:2 a 1:10.

En una modalidad, la mezcla comprende además un ácido.

15 En una modalidad, la mezcla comprende un ácido en una cantidad de 0,1 a 20% en peso basado en la cantidad de agua.

En una modalidad, el ácido es ácido clorhídrico.

En una modalidad, la mezcla se calienta a una temperatura del orden de 50° C a la temperatura de reflujo de la mezcla.

20 En una modalidad, la mezcla se calienta a una temperatura del orden de 80° C a la temperatura de reflujo de la mezcla.

En una modalidad, por 1 mol de 1-cloroacetamido-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano, se emplean, a la temperatura de reflujo, de 1,0 a 2 moles de tiourea, de 1 a 3 moles de ácido y de 500 a 1.500% en peso de agua basado en la cantidad de tiourea y 1-cloroacetamido-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano.

25 En una modalidad, se añade álcali, una vez que la mezcla ha sido calentada, con el fin de establecer el pH en un valor de al menos 7, y se separa de la mezcla el 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano.

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

(v) añadir un ácido al 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano obtenido en la etapa (iv).

En una modalidad, el ácido es ácido metanosulfónico.

30 De manera sorprendente se ha descubierto que el método de acuerdo con la invención acorta considerablemente el tiempo de reacción en comparación con el tiempo de reacción descrito en los métodos del estado de la técnica. Además, simplifica de manera considerable la elaboración de la amina a producir, puesto que no es necesario la adición de agua y la filtración de un precipitado tal como se referencia en la sección de antecedentes. El rendimiento en amina es elevado y casi cuantitativo. De este modo, el nuevo método puede ser efectuado convenientemente a una escala industrial económica.

35

Descripción detallada de la invención

La invención se refiere a un método para preparar 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano que comprende la etapa (iv):

(iv) reaccionar una mezcla que comprende 1-cloroacetamido-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano, tiourea y agua.

40 En una modalidad, la mezcla empleada en la etapa (iv) comprende además un disolvente orgánico.

En una modalidad, dicho disolvente orgánico es un disolvente miscible con agua en las condiciones de reacción empleadas en la etapa (iv), tal como un alcohol.

En una modalidad, dicho disolvente orgánico es un alcohol seleccionado del grupo consistente en metanol, etanol, propanol, butanol, etilenglicol.

ES 2 416 071 T3

En una modalidad, la cantidad de dicho disolvente orgánico es de 0 a 200% en peso basado en la cantidad de agua. En otra modalidad, la cantidad de dicho disolvente orgánico es de 0 a 150% en peso o de 0 a 100% en peso o de 0 a 50% en peso o de 0 a 10% en peso o de 0 a 5% en peso, basado en la cantidad de agua.

- 5 La mezcla contiene dicho disolvente orgánico en una cantidad de 0 a 5% en peso basado en la cantidad de agua o de 0 a 3% en peso o de 0 a 1% en peso.

En una modalidad, la relación en peso de tiourea a agua es del orden de 1:0,5 a 1:50 o de 1:1 a 1:20 o de 1:2 a 1:10.

Aunque la reacción de acuerdo con la etapa (iv) puede ser efectuada sin la adición de un ácido, la adición del mismo puede acelerar la conversión de 1-cloroacetamido-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano a 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano.

- 10 Por tanto, en una modalidad, la mezcla de la etapa (iv) comprende además un ácido.

Acidos que pueden ser empleados son, pero no de forma limitativa, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosforoso, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido acético, ácido benzoico. Por tanto, se pueden emplear ácidos tanto inorgánicos como orgánicos.

En una modalidad, la mezcla en la etapa (iv) no contiene ácido acético.

- 15 La cantidad de ácido empleado, si es que existe, puede ser de un intervalo relativamente amplio.

En una modalidad, la mezcla de la etapa (iv) comprende un ácido en una cantidad de 0,1 a 20% en peso basado en la cantidad de agua.

En una modalidad, el ácido empleado es ácido clorhídrico.

- 20 Con el fin de acelerar aún más la conversión de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano, se calienta la mezcla empleada en la etapa (iv).

El término "calentamiento" contempla que la mezcla empleada en la etapa (iv) se lleva a una temperatura por encima de la temperatura ambiente (25° C).

En una modalidad, la mezcla tal como se emplea en la etapa (iv) se calienta a una temperatura del orden de 50° C a la temperatura de reflujo de la mezcla.

- 25 En otra modalidad, la mezcla se calienta a una temperatura del orden de 80° C a la temperatura de reflujo de la mezcla.

Todavía en otra modalidad, la mezcla se calienta a la temperatura de reflujo de la mezcla.

- 30 Si en la etapa (iv) se emplea una mezcla que está sustancialmente libre de un disolvente orgánico, la temperatura de reflujo es de alrededor normalmente de 100° C, es decir, del orden de 95 a 105° C. Si en la etapa (iv) se emplea una mezcla que contiene un disolvente orgánico, la temperatura de reflujo puede ser más alta o más baja que la temperatura de reflujo de la mezcla que comprende agua, pero que está sustancialmente libre de un disolvente orgánico, dependiendo de la cantidad y punto de ebullición del disolvente orgánico empleado.

- 35 La conversión de 1-cloroacetamido-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano a 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano de acuerdo con la etapa (iv) puede ser controlada mediante los métodos cromatográficos comunes, por ejemplo mediante cromatografía gas-líquido.

En una modalidad, en la etapa (iv) por 1 mol de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano se emplean, a la temperatura de reflujo, de 1,0 a 2 moles de tiourea, de 1 a 3 moles de ácido y de 500 a 1.500% en peso de agua basado en la cantidad de urea y 1-cloroacetamido-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano.

- 40 En una modalidad, la conversión se termina ya después de 6 horas o 5 horas o incluso 4 horas o incluso 3 horas o incluso menos de 3 horas.

En una modalidad, dicho 1-cloroacetamido-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano se hace reaccionar con aproximadamente 1,2 equivalentes molares de tiourea y 2 equivalentes molares de ácido clorhídrico en una cantidad de 8 veces de agua (en peso basado en tiourea y 1-cloroacetamido-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano) a la temperatura de reflujo.

- 45 Normalmente, la conversión en la mezcla que contiene agua en la etapa (iv) procede de manera bastante rápida.

En una modalidad, en donde la etapa (iv) se efectúa en agua, es decir, la mezcla está sustancialmente libre de un disolvente orgánico, y en donde el calentamiento se efectúa a la temperatura de reflujo, es decir, a una temperatura de alrededor de 100° C, y en donde se añade un ácido, la conversión puede incluso terminarse después de 2 horas o incluso 1 hora.

Si la conversión es catalizada por un ácido, al menos una parte de la amina generada, es decir el 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano, se disolverá en agua debido a la protonación del grupo amino, formando así una sal.

5 En una modalidad, con el fin de aislar la amina producida, el método de la invención comprende además la adición de álcali a la mezcla para establecer el pH en un valor de al menos 7, y separar de la mezcla el 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano.

En dicha modalidad, preferentemente después de enfriar la mezcla, la amina se separa de la fase acuosa después de la adición de álcali y puede ser separada.

10 En otra modalidad, la amina puede ser extraída de la mezcla que, después de la adición de álcali, comprende una fase acuosa y una fase orgánica, con un disolvente orgánico, que no es miscible con agua. Disolventes adecuados son disolventes tales como cloruro de metileno, tolueno o éter de petróleo. Después de la extracción, el extracto puede ser secado empleando sulfato sódico o similar. Después de la separación del disolvente por evaporación, se obtiene la amina en bruto.

15 En una modalidad, el rendimiento en producto en bruto es aproximadamente mejor del 95% de la teoría (en peso) o incluso casi cuantitativo. El producto en bruto contiene en general el compuesto diana en una cantidad muy elevada de al menos 95% en peso o al menos 97% en peso o incluso al menos 99% en peso, tal como se determina por cromatografía gas-líquido.

En una modalidad, si es necesario, la amina en bruto puede ser además purificada por destilación.

Conversión de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano a una sal de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano (etapa (v)).

20 En una etapa posterior, el 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano puede ser convertido a una sal del mismo por adición de un ácido adecuado. En una modalidad, la sal es una sal farmacéuticamente aceptable.

25 Para los fines de esta descripción, el término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales de neramexane que son fisiológicamente tolerables y no producen habitualmente reacciones indeseadas cuando se administran a un mamífero (por ejemplo, un ser humano). Normalmente, el término "sal farmacéuticamente aceptable" significa el aprobado por una agencia reguladora del gobierno federal o de un estado o el indicado en la U.S. Pharmacopeia u otra farmacopea generalmente reconocida para su uso en mamíferos y más particularmente en seres humanos.

30 La conversión de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se lleva a cabo de manera convencional mediante mezcla de la base con al menos un equivalente molar de un ácido seleccionado en un disolvente orgánico inerte. El aislamiento de la sal se efectúa mediante técnicas ya conocidas tal como mediante precipitación por inducción con un disolvente no polar (por ejemplo, éter) en donde la sal tiene una solubilidad limitada. La naturaleza de la sal no es crítica, siempre que sea no tóxica y no interfiera sustancialmente con la actividad farmacológica deseada.

35 Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables son aquellas formadas con ácidos clorhídrico, bromhídrico, metanosulfónico, acético, succínico, maleico, cítrico y ácidos relacionados.

40 Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no de forma limitativa, sales de adición de ácido, tales como aquellas preparadas con ácidos yodhídrico, perclórico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, propiónico, glicólico, láctico, pirúvico, malónico, fumárico, tartárico, benzoico, carbónico, cinámico, mandélico, etanosulfónico, hidroxietanosulfónico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, ciclohexanosulfámico, salicílico, p-aminosalicílico, 2-fenoxibenzoico y 2-acetoxibenzoico.

En una modalidad, el 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano como se obtiene y aísla en la etapa (iv) se disuelve o dispersa o suspende en un disolvente o una mezcla de dos o más de dichos disolventes.

45 Disolventes adecuados son disolventes tales como acetona, anisol, acetato de butilo, t-butilmetiléter, cumeno, dimetilsulfóxido, acetato de etilo, etiléter, formato de etilo, heptano, acetato de i-butilo, acetato de i-propilo, acetato de metilo, metiletilcetona, metil-i-butilcetona, pentano, acetato de propilo, tetrahidrofurano, 1,1-dietoxipropano, 1,1-dimetoximetano, 2,2-dimetoxipropano, isooctano, isopropiléter, metil-i-propilcetona y metiltetrahidrofurano.

En una modalidad, también se pueden emplear mezclas de disolventes y agua tal como metiletilcetona y agua.

50 Después de la disolución o dispersión o suspensión, se añade un ácido adecuado con el fin de permitir la formación de la sal. Dicho ácido puede también disolverse o dispersarse o suspenderse en uno o más de los disolventes antes definidos.

La sal precipitada y/o cristalizada se puede separar de la mezcla de reacción por filtración.

El disolvente que se adhiere al precipitado puede ser retirado por aplicación de vacío y/o calor.

En una modalidad, el ácido empleado es ácido clorhídrico o ácido metanosulfónico y la sal es el cloruro o el mesilato.

En una modalidad, se añade ácido metanosulfónico a 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano.

En una modalidad, el rendimiento en sal es mayor del 95% en peso teniendo una pureza de más de 99,9% en peso.

5 EJEMPLOS

Ejemplo 1

Se calienta a reflujo una mezcla de 245 g de 1-cloroacetamido-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano, 91 g de tiourea, 2.700 g de agua y 220 g de ácido clorhídrico (ácido al 33%). Después de un tiempo de reacción de 6 horas, la mezcla se enfría a temperatura ambiente y el pH de la mezcla se establece en un valor mayor de 7 por adición de hidróxido sódico. A continuación, la mezcla se extrae dos veces con éter de petróleo. Los extractos se combinan. Después de separar el éter de petróleo por destilación, se obtienen 159 g de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano en bruto (rendimiento 97%). El producto en bruto tiene un contenido en compuesto diana de 97% en peso tal como se determina por cromatografía gas-líquido. A continuación, el producto en bruto se destila con el fin de purificarlo aún más.

15 Ejemplo 2

Se repite el ejemplo 1. El rendimiento en compuesto diana en bruto es de 100% teniendo un contenido de 99% en peso de compuesto diana.

REIVINDICACIONES

1. Método para preparar 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que comprende la etapa (iv):
(iv) reaccionar una mezcla que comprende 1-cloroacetamido-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano, tiourea y agua.
- 5 2. Método según la reivindicación 1, en donde la mezcla comprende un disolvente orgánico en una cantidad de 0 a 5% en peso basado en la cantidad de agua.
3. Método según la reivindicación 1 o 2, en donde la relación en peso de tiourea a agua es del orden de 1:0,5 a 1:50.
4. Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la relación en peso de tiourea a agua es del orden de 1:1 a 1:20.
- 10 5. Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la relación en peso de tiourea a agua es del orden de 1:2 a 1:10.
6. Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la mezcla comprende además un ácido.
7. Método según la reivindicación 6, en donde la mezcla comprende un ácido en una cantidad de 0,1 a 20% en peso basado en la cantidad de agua.
- 15 8. Método según la reivindicación 6 o 7, en donde el ácido es ácido clorhídrico.
9. Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la mezcla se calienta a una temperatura que va desde 50° C a la temperatura de reflujo de la mezcla.
10. Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la mezcla se calienta a una temperatura que va desde 80° C a la temperatura de reflujo de la mezcla.
- 20 11. Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde en la etapa (iv) por 1 mol de 1-cloroacetamido-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano se emplean, a la temperatura de reflujo, de 1,0 a 2 moles de tiourea, de 1 a 3 moles de ácido y de 500 a 1.500% en peso de agua basado en la cantidad de tiourea y 1-cloroacetamido-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano.
- 25 12. Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además la adición de álcali a la mezcla para establecer el pH en un valor de al menos 7, y separar de la mezcla el 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano.
13. Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además la etapa (v):
(v) añadir un ácido a 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano obtenido en la etapa (iv).
14. Método según la reivindicación 13, en donde el ácido es ácido metanosulfónico.