

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 416 462**

51 Int. Cl.:

C07C 209/62 (2006.01)

C07C 209/16 (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 10740144 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.05.2013** **EP 2448910**

54 Título: **Método de preparación de neramexane.**

30 Prioridad:

29.06.2009 EP 09008466

29.06.2009 US 269766 P

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

01.08.2013

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

KOLLER, HERBERT;
PYERIN, MICHAEL y
SBROGIÒ, FEDERICO

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 416 462 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 de preparación de neramexane

Campo de la invención

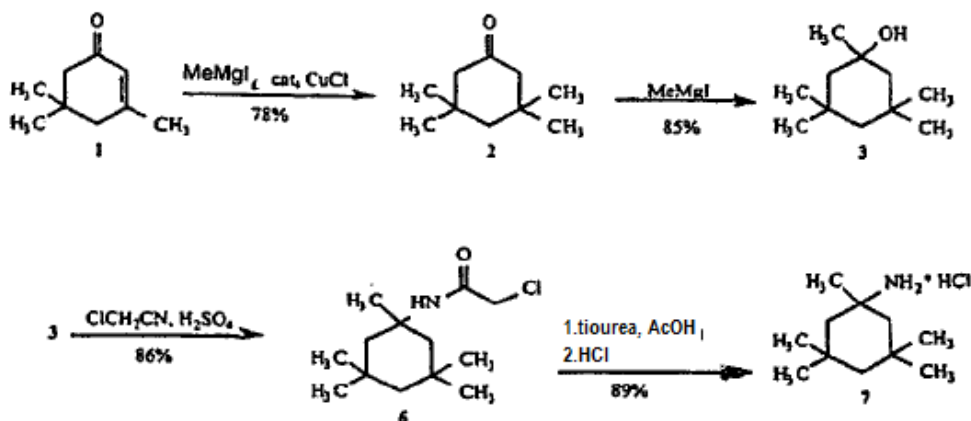
Esta invención se refiere a un método de preparación del 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano (neramexane) o una sal de este farmacéuticamente aceptable.

Antecedentes de la invención

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

Los métodos de preparación de estos agentes son conocidos.

En un método, la isoforona disponible comercialmente se convierte 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):



En la primera etapa de la secuencia, la isoforona **1** se convierte a 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona **2**, mediante la adición del conjugado CuCl catalizado de yoduro de metilmagnesio.

Danysz revela que el compuesto **2**, se ha preparado de acuerdo con el método de referencia [3] (Kharasch). Esta referencia revela la reacción de la isoforona con bromuro de metilmagnesio con la ciclohexanona correspondiente. Página 2313, columna izquierda, revela "Addition of Isophorone to Methylmagnesium Bromide in the Presence of Cuprous Chloride". El compuesto **2**, se caracteriza por el punto de ebullición b.p. a dos presiones diferentes, por el punto de fusión m.p., por el índice de refracción n , por la densidad d , por la polarizabilidad M , i.e. que debe haber sido sometido a una etapa de purificación tal como destilación. Página 2313, columna derecha, revela "The Addition of Isophorone to Methylmagnesium Bromide in the Presence of Nickelous Chloride", en donde el compuesto diana se aísla mediante destilación fraccionada utilizando una columna Vigreux. En consecuencia, el compuesto **2** como se utiliza por Danysz es un producto purificado.

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

Danysz revela que el compuesto **3** se ha preparado de acuerdo con el método de referencia [4] (Chiurdoglu). Esta referencia revela la reacción de la 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona con bromuro de metilmagnesio con el compuesto **3**. Página 377, sección 5, revela que el compuesto diana se ha separado por destilación (punto de ebullición 91 a 92 °C a 22 torr), i.e. ha sido purificado. En consecuencia, el compuesto **3** como se utiliza por Danysz es un producto purificado.

En la tercera etapa, dicho ciclohexanol **3**, se convierte a 1-cloroacetamido-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano **6** por cloroacetónitrilo en una reacción de Ritter.

5 Danysz revela que el compuesto **6**, se ha preparado de acuerdo con el método de referencia [6] (Jirgensons). Esta referencia revela la reacción de Ritter del ciclohexanol con cloroacetónitrilo con la amida respectiva de acuerdo con la etapa (iii) (Esquema en la página 1709, compuesto 1a, compuesto 2a). De acuerdo con el procedimiento de reacción general, la amida resultante se somete a una destilación de camino corto Kugelrohr, i.e. este se ha sometido a una etapa de purificación (página 1710, columna derecha, primer y segundo párrafo). En consecuencia, el compuesto **6** como se utiliza por Danysz es un producto purificado.

10 En la cuarta etapa, la escisión posterior del grupo cloroacetamido en la amida **6** con tiourea, y la acidificación de la amina resultante con ácido clorhídrico en la quinta etapa final de la secuencia de reacción da lugar al Neramexane (1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano) **7**, en la forma de su clorhidrato.

El rendimiento completo reportado a través de las cinco etapas de la secuencia de reacción es aproximadamente 50 % en peso.

Objetos de la invención

15 Un objeto de la invención es mejorar una o más de las etapas de reacción individuales de la secuencia de reacción mencionada anteriormente con el fin de proveer un método de preparación del 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano o una sal de este farmacéuticamente aceptable que permite una realización ventajosa a una escala industrial económica. Es otro objeto reducir la cantidad de residuos y/o productos químicos no utilizados producidos durante la fabricación de neramexane o una sal de este farmacéuticamente aceptable. Otro objeto es optimizar o mejorar el rendimiento y/o la selectividad y/o la calidad del producto en lo que respecta a neramexane o una sal de este farmacéuticamente aceptable. Dicho método mejorado se puede considerar como un prerrequisito para una fabricación ventajosa de neramexane o una sal de este farmacéuticamente aceptable a una escala industrial económica.

Resumen de la invención

25 La presente invención se refiere a un método de preparación del 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano o una sal de este farmacéuticamente aceptable, que comprende al menos las etapas (i) a (iv):

(i) conversión de la isoforona a 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona;

(ii) conversión de la 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona obtenida en la etapa (i) a 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano;

30 (iii) conversión del 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano obtenido en la etapa (ii) a 1-cloroacetamido-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano;

(iv) conversión del 1-cloroacetamido-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano obtenido en la etapa (iii) a 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano; en donde al menos uno de 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona, 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano, 1-cloroacetamido-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano, no se somete a una etapa de purificación.

En una modalidad, la conversión en la etapa (i) se realiza, mediante la reacción de la isoforona con un cloruro de metilmagnesio en la presencia de un haluro de cobre (I) y un haluro de litio.

En una modalidad, la conversión en la etapa (ii) se realiza, mediante la reacción de la 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona con un cloruro de metilmagnesio.

40 En una modalidad, se realiza la conversión en la etapa (iii), mediante la reacción del 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano con cloroacetónitrilo en solución ácida.

En una modalidad, se realiza la conversión en la etapa (iv), mediante la reacción de una mezcla que comprende 1-cloroacetamido-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano, tiourea y agua.

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

45 (v) conversión del 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano como se obtiene en la etapa (iv) a una sal de este farmacéuticamente aceptable.

En una modalidad, se realiza la conversión en la etapa (v), mediante la reacción del 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano con un ácido.

En una modalidad, el ácido es el ácido metanosulfónico.

En una modalidad, el método comprende:

- 5 (i) conversión de la isoforona a 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona en la presencia de cloruro de metilmagnesio, yoduro de cobre (I), cloruro de litio y tetrahidrofurano;
- (ii) conversión de la 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona como se obtiene en la etapa (i) a 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano en la presencia de cloruro de metilmagnesio y tetrahidrofurano;
- 10 (iii) conversión del 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano como se obtiene en la etapa (ii) a 1-cloroacetamido-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano en la presencia de cloroacetnitrilo, ácido acético y ácido sulfúrico ;
- (iv) conversión del 1-cloroacetamido-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano como se obtiene en la etapa (iii) a 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano en la presencia de tiourea, agua y ácido clorhídrico.

En una modalidad, dicho cloruro de metilmagnesio es libre de cloruro de etilmagnesio.

- 15 Inesperadamente se ha descubierto que en la secuencia de reacción que comprende las etapas (i) a (iv) de acuerdo con la invención, se puede omitir la purificación de una o más de 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona, 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano, 1-cloroacetamido-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano, por medio de los métodos de purificación clásicos tales como destilación o recristalización o cromatografía. En consecuencia, uno o más de dichos compuestos como se obtienen en las etapas respectivas (i) a (iii) no se someten a una etapa de purificación y se emplean en una forma no purificada en las respectivas etapas posteriores (ii) a (iv).
- 20 No se puede esperar que mediante el empleo de uno o más de los intermedios no purificados, el compuesto diana, i.e. Neramexane, o Neramexane en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, se pueda obtener en una pureza que sea suficiente para la aplicación médica. De esta manera, dado que el método de acuerdo con la invención permite la omisión de las complejas etapas de limpieza de los intermedios tales como destilación o recristalización o cromatografía, que comúnmente resulta en pérdida del producto, es posible una producción de
- 25 Neramexane o una sal de este farmacéuticamente aceptable de al menos 60 % en peso.

En consecuencia, el nuevo método de producción simplificado del Neramexane, se puede llevar a cabo a una escala industrial ventajosa económicamente.

Descripción detallada de la invención

- 30 La presente invención se refiere a un método de preparación del 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano (Neramexane) o una sal de este farmacéuticamente aceptable.

Específicamente, la presente invención se refiere a un método de preparación del 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano o una sal de este farmacéuticamente aceptable, que comprende al menos las etapas (i) a (iv):

- (i) conversión de la isoforona a 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona;
- 35 (ii) conversión de la 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona como se obtiene en la etapa (i) a 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano;
- (iii) conversión del 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano como se obtiene en la etapa (ii) a 1-cloroacetamido-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano;
- (iv) conversión del 1-cloroacetamido-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano como se obtiene en la etapa (iii) a 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano;
- 40 en donde al menos uno de 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona, 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano, 1-cloroacetamido-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano, no se somete a una etapa de purificación.

En consecuencia, el método de acuerdo con la invención incluye que al menos uno de los compuestos 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona, 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano, 1-cloroacetamido-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano, se emplea en la etapa de reacción correspondiente justo en la misma forma que ha sido

obtenido en la etapa previa de la secuencia de reacción, i.e. sin someter a una etapa de purificación a al menos un compuesto preparado en la secuencia de las etapas (i) a (iii).

El término "*etapa de purificación*" abarca la recrystalización, destilación, o cromatografía, o las combinaciones de estas, del compuesto producido en la etapa de reacción respectiva (i) a (iii), i.e. uno de 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona, 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano, 1-cloroacetamido-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano.

El término "*no se somete a una etapa de purificación*" permite etapas de tratamiento final estándar, tales como la eliminación de un solvente a partir de una mezcla que comprende dicho compuesto, i.e. dicho 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona, 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano, 1-cloroacetamido-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano, y dicho solvente mediante destilación, o la extracción de dicho compuesto a partir de una fase acuosa por medio de un solvente, o el secado de una mezcla que comprende dicho compuesto y un solvente, utilizando por ejemplo sulfato de sodio anhidro, el secado de dicho compuesto *in vacuo*, el lavado de un compuesto sólido con un líquido, y similares.

Purificación mediante "*recrystalización*", "*destilación*", o "*cromatografía*" son los métodos clásicos empleados para la purificación de los compuestos químicos tales como compuestos orgánicos tanto en un laboratorio como a escala industrial.

La recrystalización es un método de separación de mezclas basándose en las diferencias de los compuestos contenidas en estas, en sus solubilidades en un solvente o una mezcla de solventes. Si un compuesto se debe purificar por recrystalización, se disuelve en un solvente apropiado, que luego se deja enfriar. Esto da lugar al goteo del compuesto deseado purificado (recrystalización) a partir de la solución. Sin embargo, también es posible adicionar a la solución otro solvente, en el que el compuesto deseado sea insoluble, hasta que los compuestos deseados comienzan a precipitar. En consecuencia, en el significado de la presente invención, el término "*recrystalización*" significa que un compuesto (en este documento: 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona, 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano, 1-cloroacetamido-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano) tiene que ser transferido a una condición disuelta y precipita o se precipita a partir de dicha condición disuelta para formar el compuesto purificado, el cual se aísla.

La destilación es un método de separación de mezclas, que se basa en las diferencias de los compuestos contenidos en estas en sus volatilidades en una mezcla líquida en ebullición. En consecuencia, en el significado de la presente invención, el término "*destilación*" como se menciona en la definición del término "*purificación*" significa que un compuesto (en este documento: 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona, 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano, 1-cloroacetamido-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano) tiene que ser transferido a partir de la fase líquida a la fase de vapor y posteriormente se condensa para formar el compuesto purificado, el cual se aísla.

La cromatografía en química es un método de separación de mezclas, que se basa en las diferencias en la distribución de los compuestos contenidos en estas, entre una fase estacionaria y una fase móvil. Un método típico es cromatografía por columna, que se puede utilizar para aplicaciones preparativas. En consecuencia, en el significado de la presente invención, el término "*cromatografía*" como se menciona en la definición del término "*purificación*" significa que un compuesto (en este documento: 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona, 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano, 1-cloroacetamido-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano) tiene que ser distribuido entre una fase estacionaria y una fase móvil para formar el compuesto purificado, el cual se aísla.

En consecuencia, al menos uno de 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona, 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano, 1-cloroacetamido-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano como se prepara en la secuencia de la etapa (i) a la etapa (iii) no se somete a ninguna de las etapas de purificación definidas anteriormente, y se emplea en las respectivas etapas posteriores (ii) a (iv) sin emplear dichas etapas de purificación.

Por lo tanto, en una modalidad del método de acuerdo con la invención, uno de 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona, 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano, 1-cloroacetamido-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano, no se somete a una etapa de purificación de recrystalización o destilación o cromatografía.

En una modalidad, el 3,3,5,5-tetrametilciclohexanol como se obtiene en la etapa (i) no se somete a una etapa de purificación.

A temperatura ambiente (25 °C), la 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona como se obtiene en la etapa (i) y se emplea en la etapa (ii) es un líquido.

En una modalidad, dicho compuesto no se somete a destilación. Esto significa que la 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona no se transfiere de la fase líquida a la fase de vapor y posteriormente se condensa para formar el compuesto purificado.

En otra modalidad, la 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona no se distribuye entre una fase estacionaria y una fase móvil para formar el compuesto purificado.

En otra modalidad, la 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona no se transfiere a una condición disuelta y precipita o se precipita a partir de dicha condición disuelta para formar el compuesto purificado.

- 5 En otra modalidad, el 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano como se obtiene en la etapa (ii) no se somete a una etapa de purificación.

A temperatura ambiente, el 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano como se obtiene en la etapa (ii) y se emplea en la etapa (iii) es un líquido.

- 10 En una modalidad, dicho compuesto no se somete a destilación. Esto significa que el 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano no se transfiere de la fase líquida a la fase de vapor y posteriormente se condensa para formar el compuesto purificado.

En otra modalidad, el 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano no se distribuye entre una fase estacionaria y una fase móvil con el fin de purificar el compuesto.

- 15 En otra modalidad, el 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano no se transfiere a una condición disuelta y precipita o se precipita a partir de dicha condición disuelta para formar el compuesto purificado.

En una modalidad, el 1-cloroacetamido-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano como se obtiene en la etapa (iii) no se somete a una etapa de purificación.

A temperatura ambiente, el 1-cloroacetamido-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano como se obtiene en la etapa (iii) y se emplea en la etapa (iv) es un sólido.

- 20 En una modalidad, dicho compuesto no se somete a recristalización. Esto significa que el 1-cloroacetamido-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano no se transfiere a una condición disuelta y precipita o se precipita a partir de dicha condición disuelta para formar el producto purificado.

En otra modalidad, 1-cloroacetamido-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano no se distribuye entre una fase estacionaria y una fase móvil con el fin de formar el compuesto purificado.

- 25 En otra modalidad, el 1-cloroacetamido-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano no se somete a destilación. Esto significa que el 1-cloroacetamido-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano no se transfiere de la fase líquida a la fase de vapor y posteriormente se condensa para formar el compuesto purificado.

En una modalidad, la 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona como se obtiene en la etapa (i) y el 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano como se obtiene en la etapa (ii) no se someten a una etapa de purificación.

- 30 En otra modalidad, la 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona como se obtiene en la etapa (i), el 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano como se obtiene en la etapa (ii) y el 1-cloroacetamido-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano como se obtiene en la etapa (iii) no se someten a una etapa de purificación.

- 35 En una modalidad, el 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano como se obtiene en la etapa (ii) y el 1-cloroacetamido-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano como se obtiene en la etapa (iii) no se someten a una etapa de purificación.

En otra modalidad, la 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona como se obtiene en la etapa (i), y el 1-cloroacetamido-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano como se obtiene en la etapa (iii) no se someten a una etapa de purificación.

Conversión de la isoforona a 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona (etapa (i))

- 40 En una modalidad del método de acuerdo con la invención, la conversión en la etapa (i) se realiza, mediante la reacción de la isoforona con un haluro de metilmagnesio.

En una modalidad, el haluro de metilmagnesio se selecciona del grupo que consiste de yoduro de metilmagnesio, bromuro de metilmagnesio y cloruro de metilmagnesio.

Tales reactivos de Grignard se pueden producir a partir de magnesio y el respectivo haluro de metilo.

En una modalidad, la conversión en la etapa (i) se realiza en la presencia de un compuesto de cobre. Dicho compuesto de cobre puede servir como un catalizador con el fin de beneficiar la adición 1,4 del conjugado del reactivo de Grignard a la isoforona sobre la adición 1,2. En una modalidad, el compuesto de cobre es un haluro de cobre(I).

- 5 En una modalidad, el haluro de cobre (I) se selecciona del grupo que consiste de yoduro de cobre (I), bromuro de cobre (I) o cloruro de cobre (I).

En una modalidad, dicho compuesto de cobre (por ejemplo haluro de cobre (I) tal como cloruro de cobre (I) o yoduro de cobre (I), se provee en la presencia de un compuesto de litio.

En una modalidad el compuesto de litio es un haluro de litio tal como cloruro de litio.

- 10 En una modalidad, el cloruro de cobre (I) o el yoduro de cobre (I) se provee en la presencia de cloruro de litio.

En una modalidad, dicho haluro de metilmagnesio es el cloruro de metilmagnesio y el haluro de cobre (I) es el cloruro de cobre (I) o el yoduro de cobre (I).

En incluso otra modalidad, el haluro de metilmagnesio es el cloruro de metilmagnesio y el haluro de cobre (I) es el yoduro de cobre (I).

- 15 En incluso otra modalidad, la conversión en la etapa (i) se realiza, mediante la reacción de la isoforona con cloruro de metilmagnesio en la presencia de yoduro de cobre (I) o cloruro de cobre (I) y cloruro de litio.

En una modalidad, la relación molar del haluro de cobre (I) con el haluro de litio está en el rango de 1:1.5 a 1:2.5.

En una modalidad, la relación de cloruro de cobre (I) o yoduro de cobre (I) con el cloruro de litio es aproximadamente 1 : 1.5 a 1 : 2.5, o 1 : 2, respectivamente.

- 20 La reacción de acuerdo con la etapa (i) se lleva a cabo actualmente en un solvente.

En una modalidad, el solvente empleado para la reacción en la etapa (i) es un éter, o el solvente contiene un éter.

Los éteres apropiados se pueden seleccionar a partir del grupo que consiste de éter dietílico, 1,4-dioxano, tetrahydrofurano.

En una modalidad, dicho éter es el tetrahydrofurano.

- 25 En una modalidad, el solvente empleado en la etapa (i) contiene tetrahydrofurano o es tetrahydrofurano.

En una modalidad, la isoforona se convierte a 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona, utilizando cloruro de metilmagnesio, cloruro de cobre (I) o yoduro de cobre (I) y cloruro de litio en tetrahydrofurano.

En una modalidad, la isoforona se convierte a 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona, utilizando cloruro de metilmagnesio, yoduro de cobre (I) y cloruro de litio en tetrahydrofurano.

- 30 En una modalidad, la isoforona, el compuesto de cobre tal como haluro de cobre (I) (por ejemplo yoduro de cobre (I) o cloruro de cobre (I)) y, opcionalmente, el compuesto de litio tal como haluro de litio (por ejemplo cloruro de litio), se proporcionan en un solvente, y el reactivo de Grignard, opcionalmente disuelto en un solvente, se adiciona a dicha mezcla.

En una modalidad, el cloruro de metilmagnesio se disuelve en tetrahydrofurano.

- 35 En una modalidad, la concentración de cloruro de metilmagnesio en tetrahydrofurano es de 15 a 30 % en peso, o 20 a 25 % en peso basándose en la cantidad total de cloruro de metilmagnesio y tetrahydrofurano.

En una modalidad, la concentración de cloruro de metilmagnesio en tetrahydrofurano es 23 % en peso, basándose en la cantidad total de cloruro de metilmagnesio y tetrahydrofurano.

- 40 En una modalidad, se emplea más de un equivalente molar de cloruro de metilmagnesio por un equivalente molar de isoforona.

En una modalidad, de 1.0 a 1.75 equivalentes molares de cloruro de metilmagnesio, o de 1.2 a 1.5 equivalentes molares de cloruro de metilmagnesio se emplean por un equivalente molar de isoforona.

- 5 En una modalidad, se emplea una concentración de cloruro de metilmagnesio en tetrahidrofurano es 23 % en peso basándose en la cantidad total de cloruro de metilmagnesio y tetrahidrofurano, y 10 % en peso del catalizador (un equivalente molar de yoduro de cobre (I) y dos equivalentes molares de cloruro de litio) basándose en la cantidad de cloruro de metilmagnesio y tetrahidrofurano.

En una modalidad, se emplean de 0.1 a 0.25 equivalentes molares de cloruro de litio y de 0.05 a 0.125 equivalentes molares de yoduro de cobre (I) por un equivalente molar de isoforona.

- 10 En otra modalidad, el cloruro de metilmagnesio se hace reaccionar con el compuesto de cobre, tal como un haluro de cobre (I) (por ejemplo yoduro de cobre (I) o cloruro de cobre (I)), opcionalmente en la presencia de un compuesto de litio tal como haluro de litio (por ejemplo cloruro de litio). En una modalidad, dicha mezcla se adiciona a la isoforona. En otra modalidad, la isoforona se adiciona a dicha mezcla.

En otra modalidad, el cloruro de metilmagnesio se hace reaccionar con un compuesto de cobre tal como yoduro de cobre (I) o cloruro de cobre (I).

- 15 En una modalidad, una mezcla de isoforona, yoduro de cobre (I) y cloruro de litio se provee en tetrahidrofurano. El cloruro de metilmagnesio que se disuelve en tetrahidrofurano, se adiciona a dicha mezcla.

La adición se realiza de tal manera que la temperatura se pueda controlar.

En una modalidad, la adición se realiza de tal manera que la temperatura se puede mantener en un rango de temperatura relativamente estrecho.

- 20 En una modalidad, la conversión en la etapa (i) se realiza a una temperatura de -5 °C a 20 °C, o 0 °C a 20 °C, o -5 °C a 15 °C, o -1 °C a 10 °C.

La reacción entre el reactivo de Grignard y la isoforona comúnmente procede bastante rápido. Por lo general, la reacción se puede terminar después de tres horas o dos horas o incluso una hora, dependiendo de la temperatura de reacción empleada.

- 25 Después de la reacción de la isoforona con el reactivo de Grignard, la mezcla de reacción se puede tratar con agua con el fin de destruir un exceso de reactivo de Grignard, si cualquiera se emplea, respectivamente para destruir los compuestos de magnesio básicos.

En una modalidad, un ácido tal como ácido clorhídrico o una sal de amonio se adiciona para soportar la formación de la 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona.

- 30 En una modalidad, el producto formado en la etapa (i) se obtiene y se aísla, mediante la extracción de la mezcla acuosa con un solvente orgánico apropiado tal como cloruro de metileno o tolueno o éter de petróleo. Después de la extracción, el solvente se elimina por destilación. El residuo líquido que comprende la 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona cruda como se obtiene y aísla se puede emplear sin purificación en la etapa (ii) de la secuencia de reacción. En consecuencia, la 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona no se somete a una etapa de destilación, i.e. no se transfiere de la fase líquida a la fase de vapor y posteriormente se condensa para formar el compuesto purificado.
- 35

En otra modalidad, posterior a la extracción, el extracto se puede secar de acuerdo con métodos conocidos. Por ejemplo, el extracto se puede secar sobre sulfato de sodio. Después de separar completamente dicho sulfato por filtración, el solvente se puede eliminar por destilación. El residuo que comprende 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona cruda como se obtiene y aísla se puede emplear sin purificación en la etapa (ii) de la secuencia de reacción. En consecuencia, la 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona no se somete a una etapa de destilación, i.e. no se transfiere de la fase líquida a la fase de vapor y posteriormente se condensa para formar el compuesto purificado.

- 40 En una modalidad, el rendimiento de la 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona cruda como se obtiene y aísla en la etapa (i) está en el rango de 88 % a 96 % en peso.

- 45 En una modalidad, el producto crudo contiene el compuesto diana en una cantidad de al menos 93 % en peso y menos de 99 % en peso como se puede determinar por cromatografía de gas-líquido.

Conversión de la 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona a 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano (etapa (ii))

En una modalidad, la conversión de la 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona a 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano en la etapa (ii) se realiza con un haluro de metilmagnesio.

Como haluro de metilmagnesio, el yoduro, bromuro o cloruro se puede utilizar.

En una modalidad, dicho haluro de metilmagnesio es cloruro de metilmagnesio.

5 La reacción de acuerdo con la etapa (ii) se lleva a cabo actualmente en un solvente.

En una modalidad, dicho solvente comprende un éter, o el solvente en un éter.

Los éteres se pueden seleccionar a partir de éter dietílico, 1,4-dioxano, o tetrahidrofurano.

En una modalidad, dicho éter es el tetrahidrofurano.

10 En una modalidad del método de la invención, se adiciona cloruro de metilmagnesio a 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona.

En otra modalidad, la tetrametilciclohexanona se adiciona al cloruro de metilmagnesio.

En una modalidad, una solución de cloruro de metilmagnesio en tetrahidrofurano se adiciona a una solución de 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona en tetrahidrofurano.

15 En otra modalidad, una solución de 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona en tetrahidrofurano se adiciona a una solución de cloruro de metilmagnesio en tetrahidrofurano.

En consecuencia, en una modalidad, una mezcla que comprende cloruro de metilmagnesio y tetrahidrofurano se hace reaccionar con una mezcla que comprende la 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona y el tetrahidrofurano.

En una modalidad, más de un equivalente molar de cloruro de metilmagnesio se emplea por equivalente molar 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona como se obtiene en la etapa (i), tales como 1.1 a 2.0 equivalentes molares.

20 En una modalidad, aproximadamente 1.2 a 1.75 equivalentes molares de cloruro de metilmagnesio se emplean por equivalente molar de 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona como se obtiene en la etapa (i).

En una modalidad, una solución de 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona como se obtiene en la etapa (i) en tetrahidrofurano, se adiciona a una solución de cloruro de metilmagnesio en tetrahidrofurano.

25 En una modalidad, una solución de 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona en tetrahidrofurano se adiciona a una solución de cloruro de metilmagnesio en tetrahidrofurano, que contiene de 1.2 a 1.75 equivalentes molares de cloruro de metilmagnesio por equivalente molar de 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona.

En una modalidad, aproximadamente 1.2 a 1.75 equivalentes molares de cloruro de metilmagnesio se emplean por equivalente molar de 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona obtenida en la etapa (i).

30 En otra modalidad, una solución que comprende cloruro de metilmagnesio en tetrahidrofurano se adiciona a una solución que comprende 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona como se obtiene en la etapa (i) en tetrahidrofurano.

En una modalidad, la conversión se realiza de tal manera que la temperatura se controla.

En una modalidad, la conversión se realiza de tal manera que la temperatura se mantiene en un rango de temperatura relativamente estrecho.

35 En una modalidad, se realiza la conversión en la etapa (ii) a una temperatura de -5 °C a 30 °C, o 0 °C a 30 °C, o 0 °C a 25 °C, o 0 °C a 20 °C, o 5 °C a 20 °C, o 10 °C a 25 °C, o 15 a 25 °C.

Para aislar el 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano formado en la etapa (ii), básicamente los mismos métodos se pueden emplear como se discute anteriormente en conexión con el aislamiento de 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona en la etapa (i).

En consecuencia, en una modalidad, el 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano como se obtiene en la etapa (ii) no se somete a una etapa de destilación, i.e. no se transfiere de la fase líquida a la fase de vapor y posteriormente se condensa para formar el compuesto purificado.

En una modalidad, el rendimiento de la 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona cruda oscila entre 90 % y 100 % en peso.

- 5 En una modalidad, el producto crudo contiene el compuesto diana 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano en una cantidad de al menos 94 % en peso y menos de 99 % en peso como se puede determinar por cromatografía de gas-líquido.

Conversión del 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano a 1-cloroacetamido-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano (etapa (iii))

- 10 En una modalidad, se realiza la conversión en la etapa (iii), por medio de la reacción del 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano con cloroacetnitrilo en solución ácida.

La reacción de Ritter de la etapa (iii) se puede llevar a cabo de acuerdo con los métodos como se indica en la técnica anterior.

- 15 En una modalidad, el 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano como se obtiene en la etapa (ii) y el cloroacetnitrilo se proporciona en ácido acético, y se adiciona ácido sulfúrico a dicha mezcla.

En otra modalidad, el 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano como se obtiene en la etapa (ii) se proporciona en ácido acético, y una mezcla de cloroacetnitrilo y se adiciona ácido sulfúrico a dicha mezcla.

En una modalidad, el 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano y el ácido acético se proporcionan en una relación en peso de 1 : 1.5 a 1 : 2.5.

- 20 En una modalidad, dicho ciclohexanol y ácido acético se proporcionan en una relación en peso de aproximadamente 1 : 2.

En otra modalidad, se emplean aproximadamente 2 equivalentes molares de cloroacetnitrilo y 3 equivalentes molares de ácido sulfúrico.

- 25 En otra modalidad, por equivalente molar de 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano, se emplean de 1.5 a 2.5 equivalentes molares de cloroacetnitrilo y de 2.5 a 3.5 equivalentes molares de ácido sulfúrico.

En una modalidad, se proporcionan el 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano y ácido acético en una relación en peso de 1 : 1.5 a 1 : 2.5; y, por equivalente molar de 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano, se emplean de 1.5 a 2.5 equivalentes molares de cloroacetnitrilo y de 2.5 a 3.5 equivalentes molares de ácido sulfúrico.

- 30 En una modalidad, dicho ciclohexanol y ácido acético se proporcionan en una relación en peso de aproximadamente 1 : 2; y 2 equivalentes molares de cloroacetnitrilo y se emplean 3 equivalentes molares de ácido sulfúrico por equivalente molar de 1-hidroxi- 1,3,3,5,5-pentametilciclohexano.

En una modalidad, la adición de ácido sulfúrico o la mezcla de cloroacetnitrilo y ácido sulfúrico, se realiza de tal manera que la temperatura de reacción se mantiene en un rango de 0 °C a 30 °C, o 0 °C a 20 °C, o 0 °C a 15 °C, o 5 °C a 10 °C.

- 35 En general, la reacción tiene lugar relativamente rápido hacia el compuesto diana. En una modalidad, la reacción se puede terminar después de 2 horas, o incluso una hora.

Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se puede verter en agua o hielo o hielo y agua con el fin de realizar el tratamiento final de la mezcla. El precipitado de 1-cloroacetamido-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano se puede aislar por filtración.

- 40 El precipitado se puede lavar con agua con el fin de eliminar el ácido adherido.

En una modalidad, el rendimiento del producto crudo está en el rango de 98 a 100 % en peso.

En consecuencia, en una modalidad, el 1-cloroacetamido-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano no se transfiere a una condición disuelta y precipita o se precipita a partir de dicha condición disuelta para formar el compuesto purificado.

Conversión de 1-cloroacetamido-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano a 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano (etapa (iv))

En una modalidad, la conversión en la etapa (iv) se realiza, mediante la reacción de 1-cloroacetamido-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano con tiourea.

5 En una modalidad, la mezcla se emplea en la etapa (iv) contiene agua.

En una modalidad, el 1-cloroacetamido-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano se hace reaccionar con tiourea en ácido acético como se indica en la sección de Antecedentes.

10 En una modalidad, el 1-cloroacetamido-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano como se obtiene en la etapa (iii) y que no se somete a una etapa de purificación se puede emplear en la etapa (iv). El compuesto se puede emplear en forma seca o incluso en forma húmeda.

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

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

15 En una modalidad, dicho solvente orgánico es un alcohol seleccionado del grupo que consiste de metanol, etanol, propanol, butanol, etilenglicol.

En una modalidad, la cantidad de dicho solvente orgánico es de 0 a 200 % en peso basándose en la cantidad de agua. En otra modalidad, la cantidad de dicho solvente 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 basándose en la cantidad de agua.

En otra modalidad, la mezcla tal como se emplea en la etapa (iv), es sustancialmente libre de un solvente orgánico.

20 El término "*sustancialmente libre de un solvente orgánico*" prevé que la mezcla contiene dicho solvente orgánico en una cantidad de 0 a 5 % en peso basándose 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 con el agua está en el rango de 1 : 0.5 a 1 : 50, o de 1 : 1 a 1 : 20, o de 1 : 2 a 1 : 10.

25 Aunque la reacción de acuerdo con la etapa (iv) se puede llevar a cabo sin la adición de un ácido, la adición de dicho compuesto puede acelerar la conversión del 1-cloroacetamido-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano al 1-amino- 1,3,3,5,5-pentametilciclohexano.

En consecuencia, en una modalidad, la mezcla de la etapa (iv) además comprende un ácido.

30 Los ácidos que se pueden emplear son, pero no se limitan a, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido acético, ácido benzoico. En consecuencia, se pueden utilizar tanto ácidos inorgánicos como orgánicos.

La cantidad de ácido empleada, en su caso, puede estar en un rango relativamente amplio.

En una modalidad, la mezcla comprende un ácido en una cantidad de 0.1 a 20 % en peso, basándose en la cantidad de agua.

En una modalidad, el ácido empleado es el ácido clorhídrico.

35 Con el fin de acelerar aún más la conversión del 1-cloroacetamido-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano, la mezcla empleada en la etapa (iv) se calienta, en donde la reacción procede.

El término "*calentamiento*" incluye que la mezcla empleada en la etapa (iv) se ajusta a una temperatura superior a la temperatura ambiente (25 °C).

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

En otra modalidad, la mezcla se calienta hasta una temperatura en el rango de 80 °C a la temperatura de reflujo de la mezcla.

En incluso otra modalidad, la mezcla se calienta hasta la temperatura de reflujo de la mezcla.

5 Si en la etapa (iv) se emplea una mezcla que es sustancialmente libre de un solvente orgánico, la temperatura de reflujo usualmente es alrededor de 100 °C, i.e. en el rango de 95 a 105 °C. Si en la etapa (iv) se emplea una mezcla que contiene un solvente orgánico, la temperatura de reflujo puede ser superior o inferior que la temperatura de reflujo de una mezcla que comprende agua pero que es sustancialmente libre de un solvente orgánico, dependiendo de la cantidad y el punto de ebullición del solvente orgánico empleado.

10 La conversión del 1-cloroacetamido-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano al 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano de acuerdo con la etapa (iv) se puede controlar mediante los métodos cromatográficos comunes, por ejemplo por cromatografía de gas-líquido.

En una modalidad, en la etapa (iv), 1.0 a 2 moles de tiourea por 1 mol de 1-cloroacetamido-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano, 1 a 3 moles de ácido y 500 a 1,500 % en peso de agua basándose en la cantidad de tiourea y 1-cloroacetamido-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano se emplean a temperatura de reflujo.

15 En una modalidad, un equivalente molar de 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 la cantidad de 8-veces de agua (en peso basados en la tiourea y 1-cloroacetamido-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano) a temperatura de reflujo.

Comúnmente, la conversión en la mezcla que contiene agua de la etapa (iv) procede bastante rápido.

20 En una modalidad, en donde la etapa (iv) se realiza en agua que es sustancialmente libre de un solvente orgánico, y en donde el calentamiento se realiza a temperatura de reflujo, i.e. a una temperatura alrededor de 100 °C, y en donde se adiciona un ácido, la conversión incluso se puede terminar después de 2 horas, o incluso 1 hora.

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

25 Si la conversión se cataliza por un ácido, al menos una parte de la amina generada se disolverá en agua debido a la protonación del grupo amino, formando así una sal.

En una modalidad, dicha mezcla que comprende 1-cloroacetamido-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano, tiourea, ácido clorhídrico y agua forma una solución homogénea con calentamiento.

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

En dicha modalidad, preferiblemente después de enfriar la mezcla, la amina se separa de la fase acuosa después de la adición de álcali, y se puede separar completamente.

35 En otra modalidad, la amina se puede extraer de la mezcla la cual, después de la adición de álcali, comprende una fase acuosa y una orgánica, con un solvente orgánico, que no es miscible con agua. Los solventes apropiados son solventes tales como cloruro de metileno, tolueno o éter de petróleo. Posterior a la extracción, el extracto se puede secar utilizando sulfato de sodio o similares. Después de eliminar el solvente por evaporación, se obtiene la amina cruda.

40 En una modalidad, el rendimiento del producto crudo es al menos 95 % en peso de la teoría, o incluso casi cuantitativo. El producto crudo en general contiene el compuesto diana en una cantidad muy alta de más de 95 % en peso, o más de 97 % en peso, o incluso 99 % en peso según se determina por cromatografía de gas-líquido.

En una modalidad, si es necesario, la amina cruda además se puede purificar por destilación.

El producto como se obtiene y aísla en la etapa (iv) se puede emplear sin otra purificación en la etapa (v) del método de acuerdo con la invención.

45 Sin embargo, en una modalidad, también es posible destilar completamente los compuestos del producto crudo que tienen una volatilidad mayor que el 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano, y emplear el residuo en la etapa (v).

En una modalidad, el 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano se purifica por destilación.

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

5 En una modalidad, en la etapa (v), el 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano se convierte en una sal de este farmacéuticamente aceptable mediante la adición de un ácido apropiado.

10 Para los fines de esta divulgación, el término "*sales farmacéuticamente aceptables*" se refiere a las sales de neramexane que son fisiológicamente tolerables y no producen por lo general reacciones adversas cuando se administran a un mamífero (por ejemplo, humano). Por lo general, el término "*sal farmacéuticamente aceptable*" significa aprobado por una agencia reguladora del gobierno Federal o un gobierno estatal o enumerado en la Farmacopea Americana u otra farmacopea reconocida generalmente para uso en mamíferos, y más particularmente en humanos.

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

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

20 Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de adición de ácido, tales como aquellas fabricadas con ácido yodhídrico, perclórico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, propiónico, glicólico, láctico, pirúvico, malónico, fumárico, tartárico, benzoico, carbónico, cinámico, mandélico, etanosulfónico, hidroxietanosulfónico, bencenosulfónico, p-tolueno sulfónico, ciclohexanosulfámico, salicílico, p-aminosalicílico, 2-fenoxibenzoico, y 2-acetoxibenzoico.

25 En una modalidad, antes de la adición de un ácido, el 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano como se obtiene en la etapa (iv) se disuelve o dispersa o suspende en un solvente o una mezcla de dos o más solventes.

30 Los solventes apropiados son solventes tales como acetona, anisol, acetato de butilo, t-butilmetil éter, cumeno, dimetilsulfóxido, acetato de etilo, éter de etilo, etil formato, heptano, i-acetato de butilo, i-propil acetato, acetato de metilo, metiletil cetona, metil-i-butil cetona, pentano, acetato de propilo, tetrahidrofurano, 1,1-dietoxipropano, 1,1-dimetoximetano, 2,2-dimetoxipropano, isooctano, isopropil éter, metil-i-propil cetona y metiltetrahidrofurano.

En una modalidad, también se puede emplear una mezcla de un solvente y agua tal como metiletil cetona y agua.

Posteriormente a la disolución o dispersión o suspensión, se adiciona un ácido apropiado con el fin de permitir la formación de la sal. Dicho ácido también se puede disolver o dispersar o suspender en uno o más de los solventes definidos anteriormente.

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

El solvente que se adhiere al precipitado se puede eliminar por secado y/o con vacío.

En una modalidad, el ácido empleado es el ácido clorhídrico o el ácido metanosulfónico, y la sal resultante es el cloruro o el mesilato. El punto de fusión del mesilato es 173.1 °C, según se determina por calorimetría de barrido diferencial empleando una velocidad de calentamiento de 10 K min⁻¹.

40 En otra modalidad, el ácido empleado es el ácido bromhídrico, o el ácido acético, o el ácido cítrico, o el ácido maleico, o el ácido succínico, y la sal resultante es el bromuro, o el acetato (m.p. 142.2 °C), o el mono citrato (m.p. 151.5 °C), o el mono maleinato (m.p. 160.1 °C), o el mono succinato (m.p. 177.2 °C).

En una modalidad, el rendimiento de la sal es al menos 95 % en peso que tiene una pureza de al menos 98.5 % en peso.

45 En una modalidad, la pureza es al menos 99.9 % en peso.

En una modalidad, la producción total de la secuencia de reacción que comprende las etapas (i) a (v) es al menos 65 % en peso.

Las sales del 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano pueden existir en formas polimórficas o seudopolimórficas.

5 El término "*polimorfismo*" define la capacidad de un material sólido para existir en más de una forma o estructura de cristal.

El término "*seudopolimorfismo*" define la capacidad de un material sólido para formar diferentes tipos de cristal como resultado de hidratación o solvatación.

El neramexane clorhidrato puede existir en dos formas polimórficas y tres formas hidrato seudopolimórficas.

Para los fines de esta divulgación, las dos formas polimórficas se denominan forma A y forma E.

10 Para los fines de esta divulgación, las tres pseudoformas polimórficas son la forma monohidrato denominada como forma B, la forma sesquihidrato denominada como forma C y la forma trihidrato denominada como forma D.

En una modalidad, la forma A se puede preparar mediante el secado del neramexane clorhidrato a aproximadamente 50 °C/100 mbar. En una modalidad, la forma A puede contener agua en una cantidad hasta aprox. 0.7 % en peso. Para los fines de esta divulgación, si la forma se seca completamente se denomina forma A'.

15 Las formas A y E están relacionados enantiótrópicamente, i.e. pueden ser transformadas en forma reversible entre sí cambiando la temperatura. La forma A de baja temperatura (punto de fusión. 221 °C) es estable de forma termodinámica hasta al menos 70 °C. Por encima de 70 °C se transfiere en la forma E de alta temperatura (m.p. 241 °C).

20 A 25 °C, la forma A se puede transformar en los hidratos por encima de aprox. 50 % de humedad relativa (h.r.). La forma C es la forma más estable de las seudopolimorfos. A 25 °C y por debajo de aprox. 25 % h.r., la forma C se puede transformar en la forma A y a 40 °C por debajo de aprox. 33 % de h.r. El siguiente hidrato estable es la forma B. La forma D es estable solo como una suspensión en agua.

En un aspecto, la invención se refiere a la forma A 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano clorhidrato, o la forma A', o la forma E.

25 En otro aspecto, la invención se refiere a la forma B 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano clorhidrato, o la forma C, o la forma D.

En otra modalidad, la invención se refiere a una mezcla de al menos dos o más de cualquiera de dichas formas.

30 Los polimorfos y seudopolimorfos se pueden caracterizar por difracción en rayos X en polvo. Las muestras de las formas A, B y D generalmente muestran tres a cuatro picos fuertes. Las muestras molidas muestran variaciones significativas en la intensidad del pico en comparación con las muestras sin moler.

En una modalidad, el método comprende las siguientes etapas (i) a (iv):

(i) conversión de la isoforona a 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona en la presencia de cloruro de metilmagnesio yoduro de cobre (I), cloruro de litio y tetrahidrofurano;

35 (ii) conversión de la 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona como se obtiene en la etapa (i) a 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano en la presencia de cloruro de metilmagnesio y tetrahidrofurano;

(iii) conversión del 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano como se obtiene en la etapa (ii) a 1-cloroacetamido-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano en la presencia de cloroacetronitrilo, ácido acético y ácido sulfúrico ;

(iv) conversión del 1-cloroacetamido-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano como se obtiene en la etapa (iii) a 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano en la presencia de tiourea, agua y ácido clorhídrico.

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

(v) conversión del 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano como se obtiene en la etapa (iv) a una sal de este farmacéuticamente aceptable mediante la adición de ácido metanosulfónico.

1-amino-1-etil-3,3,5,5-tetrametilciclohexano y 1-amino-3-etil-1,3,5,5-tetrametilciclohexano como subproductos

5 En una modalidad de la secuencia de reacción de acuerdo con las etapas (i) a (iv), respectivamente de acuerdo con las etapas (i) a (v), en donde la conversión de acuerdo con la etapa (i) se realiza, mediante el uso de un reactivo de Grignard de metilmagnesio tal como cloruro de metilmagnesio, además del 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano, respectivamente una sal de 1-amino 1,3,3,5,5-pentametilciclohexano, además se pueden formar los compuestos amino, que son diferentes del compuesto diana 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexilamina o la respectiva sal de esta.

En una modalidad, se pueden formar tres productos secundarios. Estos se pueden detectar, por ejemplo mediante análisis por cromatografía de gases.

10 En una modalidad, el 1-amino-3-etil-1,3,5,5-tetrametilciclohexano se puede formar como un subproducto. Dado que este compuesto tiene dos centros quirales, se pueden detectar dos diastereómeros.

En una modalidad, se forma adicionalmente el 1-amino-1-etil-3,3,5,5-tetrametilciclohexano.

15 En una modalidad, la ocurrencia del 1-amino-3-etil-1,3,5,5-tetrametilciclohexano se puede atribuir a la adición de un grupo etilo en lugar de un grupo metilo a la isoforona en la etapa (i) para producir la respectiva ciclohexanona. Si posterior a la adición la secuencia análoga a las etapas (ii) a (iv), se lleva a cabo, respectivamente análoga a las etapas (ii) a (v) dicha amina, respectivamente una sal de esta, se forma.

20 En una modalidad, la ocurrencia del 1-amino-1-etil-3,3,5,5-tetrametilciclohexano se puede atribuir a la adición de un grupo etilo en lugar de un grupo metilo al grupo carbonilo de la respectiva ciclohexanona en la etapa (ii). Si posterior a la adición la secuencia análoga a las etapas (iii) a (iv) se realiza, respectivamente las etapas (iii) a (v), dicha amina, se forma respectivamente una sal de esta.

En una modalidad, la ocurrencia de dichos subproductos se puede atribuir a la contaminación del reactivo de Grignard de metilmagnesio empleado con un reactivo de Grignard de etilmagnesio.

25 En una modalidad, la ocurrencia de dichos subproductos no deseados se puede suprimir mediante el empleo de un reactivo de Grignard de metilmagnesio purificado que sea libre de un reactivo de Grignard de etilmagnesio, tal como cloruro de etilmagnesio.

En una modalidad, el cloruro de metilmagnesio contiene menos de 1 % en peso de cloruro de etilmagnesio basándose en la cantidad total de cloruro de metilmagnesio y cloruro de etilmagnesio, o menos de 0.5 % en peso, o menos de 0.1 % en peso.

30 En una modalidad, los subproductos no deseados se pueden eliminar del producto diana, mediante la purificación de la amina obtenida de acuerdo con la etapa (iv). En una modalidad, la amina se puede purificar por destilación, en donde los subproductos se eliminan.

35 En otra modalidad, la sal obtenida de acuerdo con la etapa (v) se purifica. En una modalidad, dicha sal se puede purificar por una etapa de re-cristalización. Un solvente apropiado es por ejemplo un solvente seleccionado de los solventes como se utiliza en la etapa (v). En una modalidad, el solvente es el anisol. En una modalidad, la sal es el mesilato.

40 Con referencia al esquema de reacción del que se hace referencia en la sección de Antecedentes, el método de acuerdo con la invención permite la omisión de las etapas de limpieza complejas de los intermedios **2**, **3** y **6** tales como destilación o recristalización o cromatografía, lo que resulta en pérdida del producto. El nuevo método provee el Neramexane o una sal de este farmacéuticamente aceptable en una producción de al menos 60 % en peso en pureza aceptable. En consecuencia, el nuevo método simplificado de producción del Neramexane se puede llevar a cabo a una escala industrial económica ventajosa.

La Figura 1 a 10 muestran los diagramas de difracción en rayos X en polvo de las formas A, A', B, C, D, y E. El eje de x muestra 20 [deg] / d [Å], el eje de y la intensidad en unidades arbitrarias.

Figura 1: Forma A

45 Figura 2: Forma A molida

Figura 3: Forma A'

Figura 4: Forma B

Figura 5: Forma B molida

Figura 6: Forma C

Figura 7: Forma C molida

5 Figura 8: Forma D

Figura 9: Forma D molida

Figura 10: Forma E

EJEMPLOS

Ejemplo 1

10 Una mezcla de 93 g de cloruro de metilmagnesio y 372 g de tetrahidrofurano se adiciona por goteo a una mezcla agitada de 139 g de isoforona, 19 g de yoduro de cobre (I), 8.4 g de cloruro de litio y 1,550 g de tetrahidrofurano, en donde los compuestos inorgánicos se han disuelto antes del goteo. La velocidad de goteo se selecciona de tal manera que la temperatura de la mezcla se pueda mantener entre 5 y 15 °C. Después se termina la adición, la mezcla se agita durante 60 minutos. Posteriormente, se adiciona ácido clorhídrico diluido para descomponer un exceso de cloruro de metilmagnesio, y para descomponer los compuestos de magnesio básicos. La mezcla se extrae dos veces con éter de petróleo. Los extractos se combinan y lavan con amoníaco. Posteriormente, el solvente se separa por destilación. La producción del compuesto diana crudo es cuantitativa (153 g). El contenido de 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona en el producto crudo es aproximadamente 91% en peso, según se determina por cromatografía de gas-líquido. El producto crudo contiene aproximadamente 2 % en peso de isoforona sin reaccionar, menos de 1% en peso de 1,3,5,5-tetrametilciclohexanol generado por adición-1,2 del reactivo de Grignard a la isoforona, o a las olefinas generadas a partir de dicho compuesto, y 1% en peso del 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano.

Ejemplo 2

25 Una mezcla de 153 g de 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona, como se obtiene en el Ejemplo 1 y 153 g de tetrahidrofurano se dejan caer a una mezcla agitada de 93 g de cloruro de metilmagnesio y 372 g de tetrahidrofurano. La velocidad de goteo se selecciona de tal manera que la temperatura de la mezcla se puede mantener entre 5 y 15 °C. Después de que la adición se termina, la mezcla se agita durante 60 minutos. Posteriormente, se adiciona ácido clorhídrico diluido para descomponer un exceso de cloruro de metilmagnesio, y para descomponer los compuestos de magnesio básicos. La mezcla se extrae dos veces con éter de petróleo. Los extractos se combinan y el solvente se separa por destilación. La producción en bruto del 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano es cuantitativa (170 g). El contenido del compuesto diana en el producto crudo es aproximadamente 95 % en peso, según se determina por cromatografía de gas-líquido.

Ejemplo 3

35 294 g de ácido sulfúrico concentrado se dejan caer a una mezcla agitada de 170 g de 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano crudo como se obtiene en el Ejemplo 2, 150 g de cloroacetónitrilo y 320 g de ácido acético glacial. La velocidad de goteo se selecciona de tal manera que la temperatura de la mezcla de reacción se podría mantener entre 5 y 10 °C. Después de que el goteo se termina, la mezcla se agita durante otros 60 minutos. Posteriormente, la mezcla se vierte en una mezcla de hielo y agua. El precipitado del compuesto diana 1-cloroacetamido-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano se separa completamente por filtración. Después del secado, se obtienen 230 g del compuesto diana. La producción es casi cuantitativa (94 %).

Ejemplo 4

45 Una mezcla de 245 g del 1-cloroacetamido-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano, como se prepara de acuerdo con el Ejemplo 3, 91 g de tiourea, 2,700 g de agua y 220 g de ácido clorhídrico (33 % de ácido) se calienta bajo reflujo. Después de un tiempo de reacción de 6 horas, la mezcla se enfría a temperatura ambiente, y el pH de la mezcla se ajusta a un valor de al menos 7, mediante la adición de hidróxido de sodio. Posteriormente, la mezcla se extrae dos veces con éter de petróleo. Los extractos se combinan. Después de destilar completamente el éter de petróleo, se obtiene el 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano crudo, con una producción del 97% (159 g). El producto crudo

tiene un contenido del compuesto diana de 97% en peso, según se determina por cromatografía de gas-líquido. El producto se purifica por destilación.

Ejemplo 5

- 5 101 g de ácido metanosulfónico se dejan caer a una mezcla de 169 g de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano como se obtiene en el Ejemplo 4 en 1,860 g de acetato de etilo, de manera que la temperatura se puede mantener entre 0 y 5 °C. Después de agitar la mezcla durante 60 minutos, el precipitado se filtra completamente, se lava con acetato de etilo y se seca con vacío. La producción del producto es 241 g (91 % en peso).

Ejemplo 6

- 10 Se prepara el 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano clorhidrato, mediante la precipitación de la sal con ácido clorhídrico en etilmetilcetona. La sal precipitada se filtra completamente y se seca a 50 °C/100 mbar para proporcionar la forma A.

Se prepara el 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano clorhidrato, mediante la precipitación de la sal con ácido clorhídrico en etilmetilcetona. La sal precipitada se filtra completamente y se seca con aire para proporcionar la forma B.
- 15 1 g de la forma A se agita como suspensión en 10 ml de acetona y 0.5 ml de agua a temperatura ambiente durante 24 h. El producto se filtra y se seca con una corriente de aire (24 °C, 40 % de h.r.), durante 1 a 2 min para proporcionar la forma C.

1 g de la forma A se disuelve en 5 ml de agua a 70 °C. A temperatura ambiente, el producto cristaliza para proporcionar la forma D.
- 20 1 g de la forma A se calienta en un tubo de Schlenk con argón a aprox. 230 °C. Esta temperatura se mantiene durante 15 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, la muestra se almacena bajo una atmósfera inerte para proporcionar la Forma E.

REIVINDICACIONES

1. Método de preparación del *1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano* o una sal de este farmacéuticamente aceptable, que comprende al menos las etapas (i) a (iv):

(i) conversión de la isoforona a 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona;

5 (ii) conversión de 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona como se obtiene en la etapa (i) al 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano;

(iii) conversión del 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano como se obtiene en la etapa (ii) al 1-cloroacetamido-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano;

10 (iv) conversión del 1-cloroacetamido-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano como se obtiene en la etapa (iii) al 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano;

en donde al menos uno de la 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona, el 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano, el 1-cloroacetamido-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano, no se somete a una etapa de purificación.

2. Método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la conversión en la etapa (i) se realiza, mediante la reacción de la isoforona con cloruro de metilmagnesio en la presencia de un haluro de cobre (I) y un haluro de litio.

15 **3.** Método de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde la conversión en la etapa (ii) se realiza, mediante la reacción de la 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona con cloruro de metilmagnesio.

4. Método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la conversión en la etapa (iii) se realiza, mediante la reacción de 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano con cloroacetnitrilo en solución ácida.

20 **5.** Método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la conversión en la etapa (iv) se realiza mediante la reacción de una mezcla que comprende 1-cloroacetamido-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano, tiourea y agua.

6. Método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que además comprende la etapa (v):

(v) conversión del 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano como se obtiene en la etapa (iv) a una sal de este farmacéuticamente aceptable;

25 **7.** Método de acuerdo con la reivindicación 6, en donde la conversión en la etapa (v) se realiza, mediante la reacción del 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano con un ácido.

8. Método de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el ácido es el ácido metanosulfónico.

9. Método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende

30 (i) conversión de la isoforona a 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona, en la presencia de cloruro de metilmagnesio, yoduro de cobre (I), cloruro de litio y tetrahidrofurano;

(ii) conversión de la 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona obtenida en la etapa (i) a 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano en la presencia de cloruro de metilmagnesio y tetrahidrofurano;

(iii) conversión del 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano obtenido en la etapa (ii) a 1-cloroacetamido-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano en la presencia de cloroacetnitrilo, ácido acético y ácido sulfúrico ;

35 (iv) conversión del 1-cloroacetamido-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano obtenido en la etapa (iii) a 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano en la presencia de tiourea, agua y ácido clorhídrico.

10. Método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde dicho cloruro de metilmagnesio es libre de cloruro de etilmagnesio.

Fig. 1

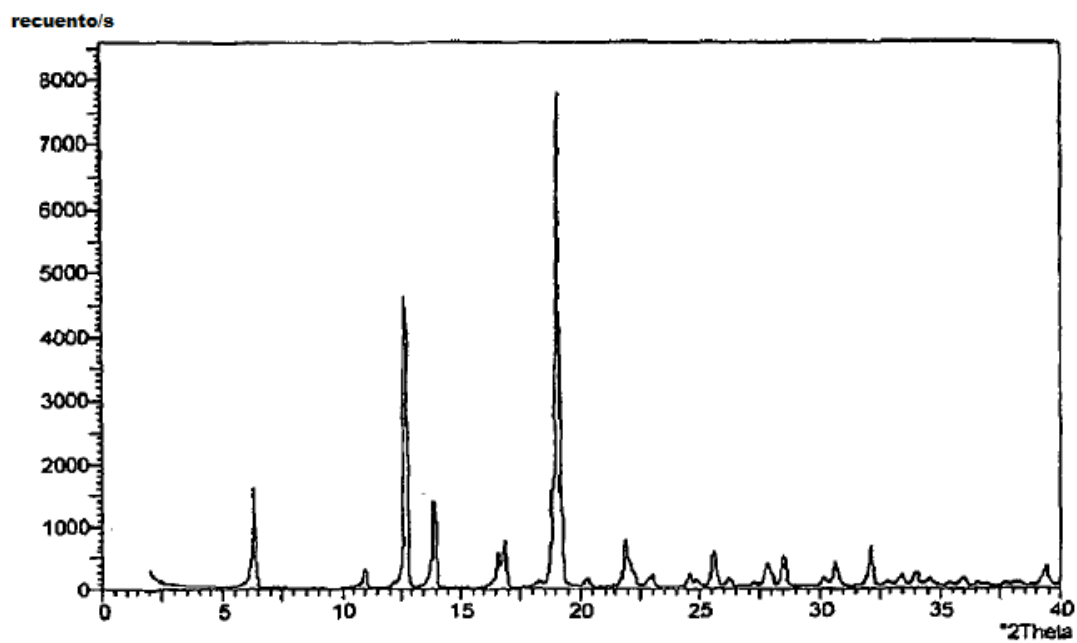


Fig. 2

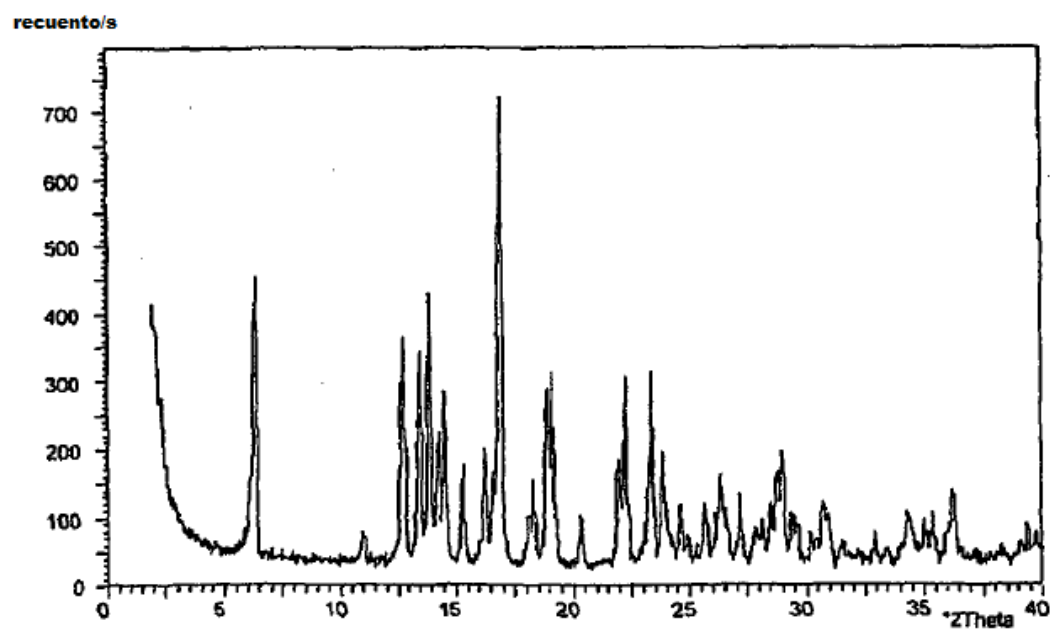


Fig. 3

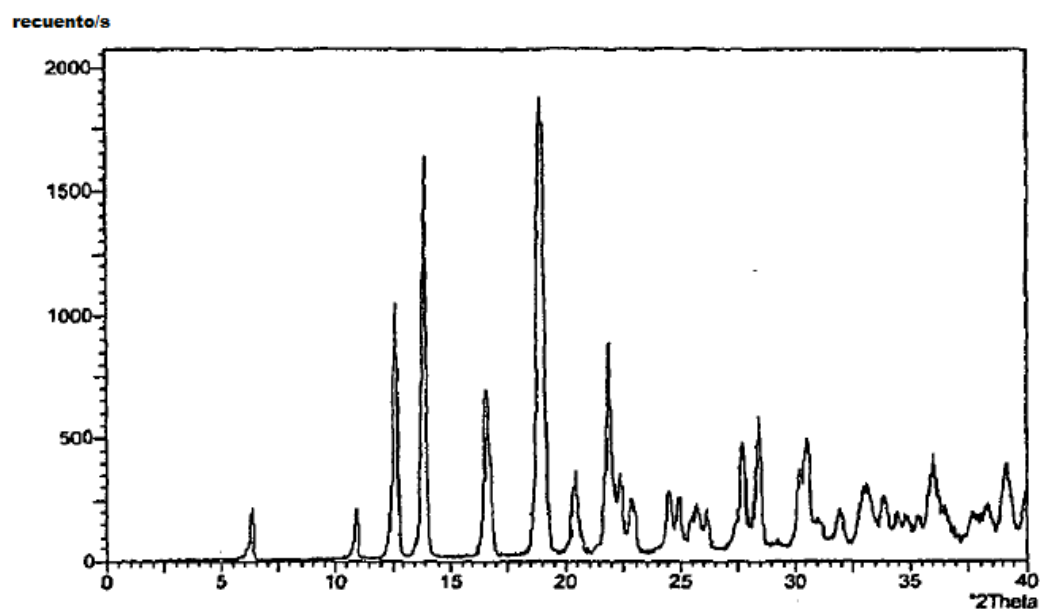


Fig. 4

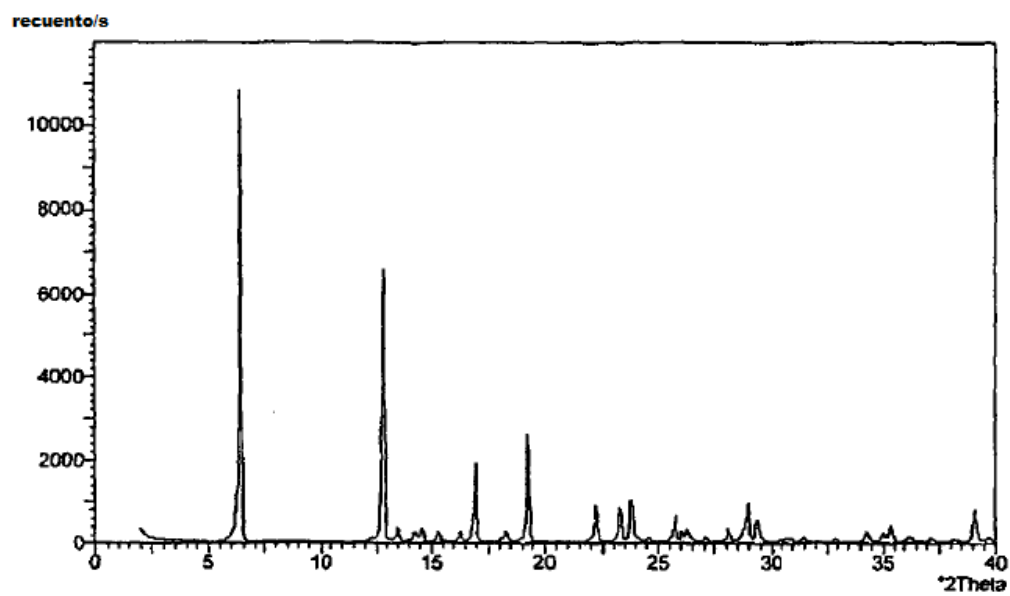


Fig. 5

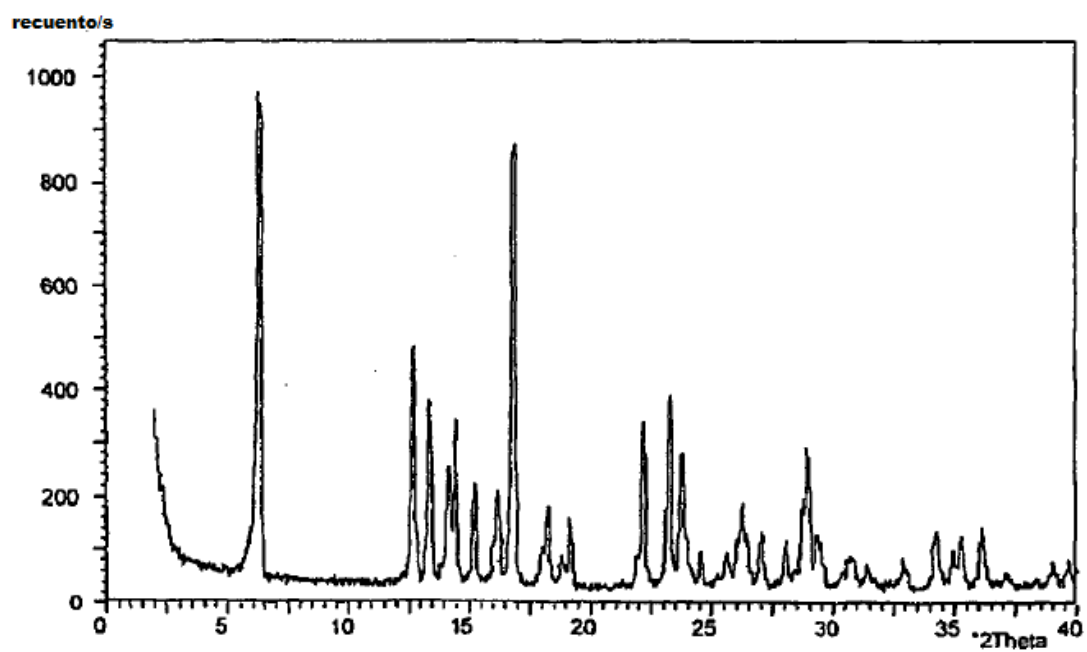


Fig. 6

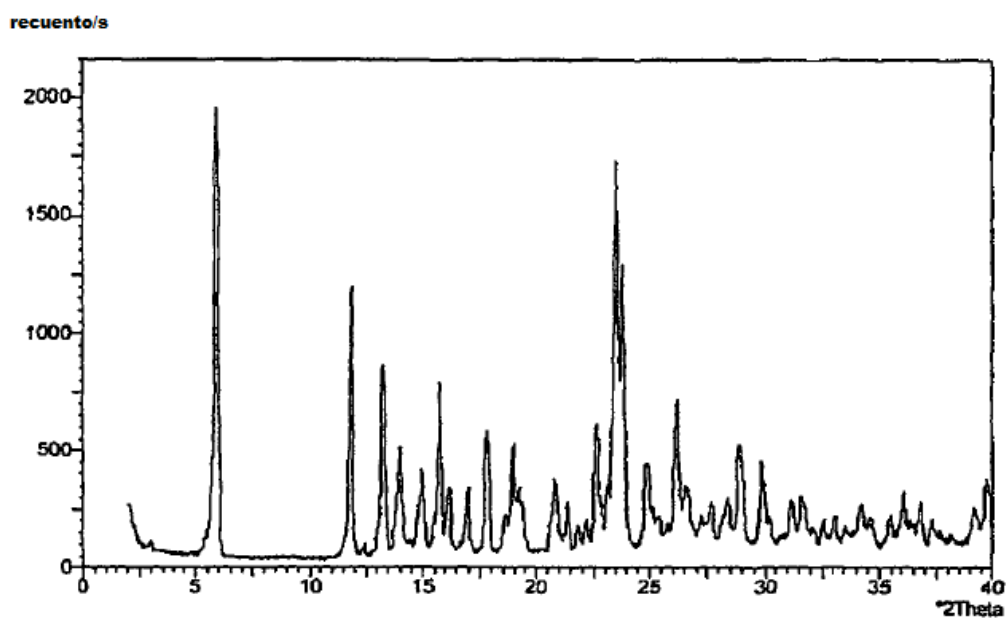


Fig. 7

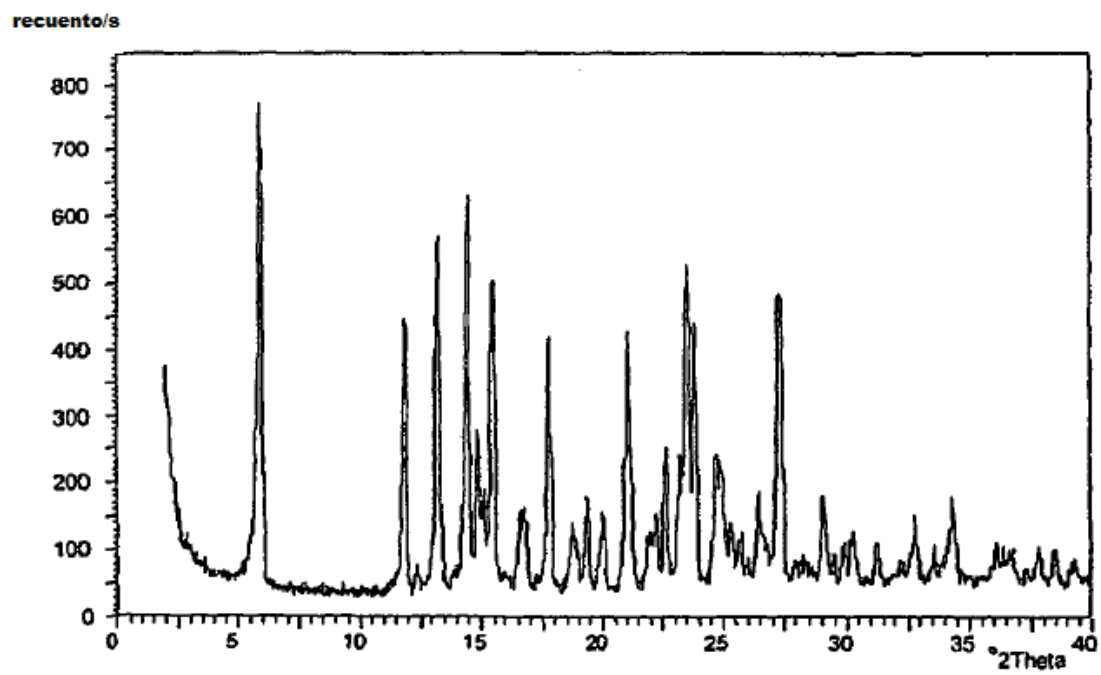


Fig. 8

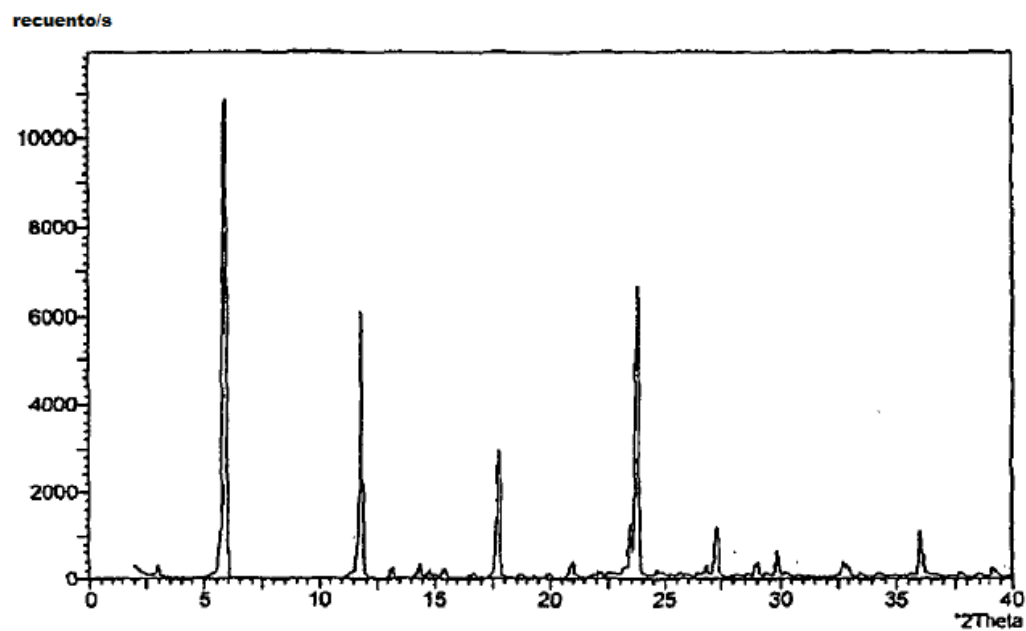


Fig. 9

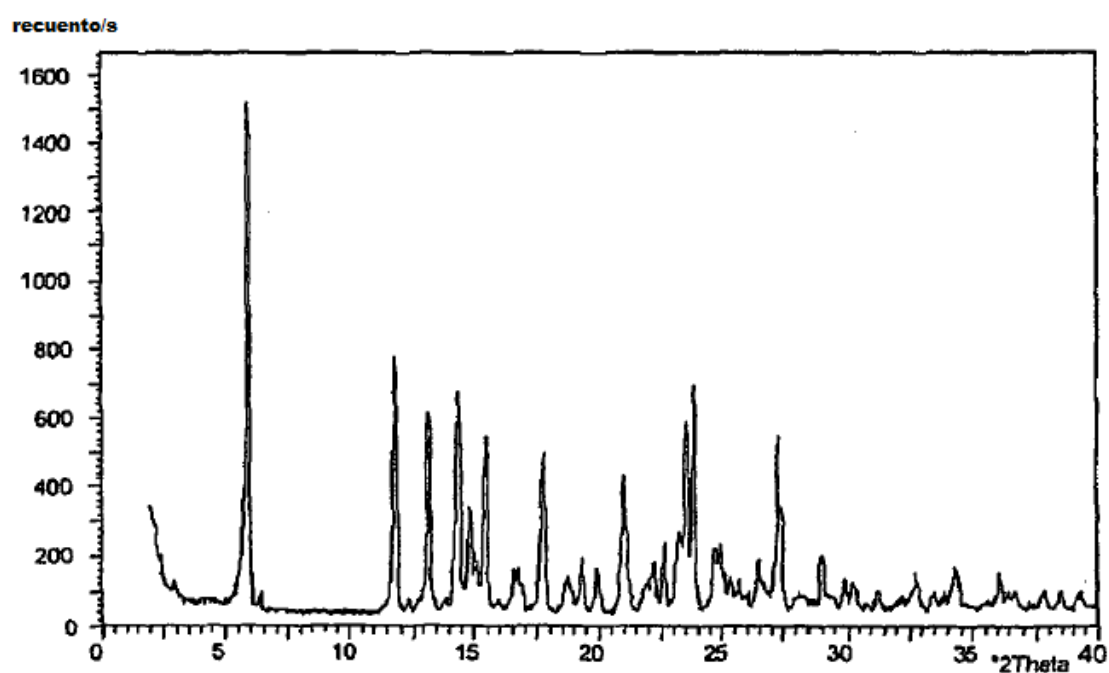


Fig. 10

