

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 439 242**

51 Int. Cl.:

C07C 217/44 (2006.01)

C07C 227/18 (2006.01)

C07C 229/28 (2006.01)

C07C 253/30 (2006.01)

C07C 255/46 (2006.01)

C07D 317/28 (2006.01)

C07D 317/30 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.06.2007 E 07766623 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.09.2013 EP 2038249**

54 Título: **Procedimiento para preparar gabapentina**

30 Prioridad:

30.06.2006 EP 06116483

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

22.01.2014

73 Titular/es:

**ZACH SYSTEM S.P.A. (100.0%)
VIA LILLO DEL DUCA, 10
20091 BRESSO (MILANO), IT**

72 Inventor/es:

**GHELFI, FRANCO;
COTARCA, LIVIUS;
RONCAGLIA, FABRIZIO;
GIOVANETTI, ROBERTO y
NICOLI, ANDREA**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 439 242 T3

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

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para preparar gabapentina

5 La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de gabapentina. La gabapentina, ácido 1-(aminometil)-ciclohexanoacético (The Merck Index, XII Ed., página 733, rf 4343), es un fármaco conocido con actividad antiepiléptica y anticonvulsiva descrito por primer vez en la patente de EE.UU. nº 4.024.175 (Wamer-Lambert).

10 La patente de EE.UU. nº 4.024.175 describe al menos tres procedimientos de preparación de la gabapentina a partir de ácido ciclohexil-1,1-diacético. Cada uno de estos procedimientos produce la formación de sal de clorhidrato de gabapentina, que puede convertirse en el ácido correspondiente mediante tratamiento con un intercambiador iónico básico y luego cristalizarse en un disolvente tal como etanol/éter.

15 En la bibliografía se informa de varios otros procedimientos y productos intermedios para la preparación de gabapentina, véanse, por ejemplo, las patentes de EE.UU. nº 5.068.413, 5.091.567, 5.132.451, 5.319.135, 5.362.883, 5.693.845, 4.958.044, 4.956.473, 5.130.455, 5.095.148, 5.136.091 y 5.149.870.

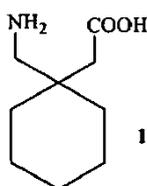
20 La mayoría de los procedimientos anteriores prevén una etapa final de purificación de la gabapentina que consiste en el tratamiento de una disolución acuosa de una sal de gabapentina (generalmente clorhidrato) mediante una resina de intercambio iónico básica débil, la completa evaporación del agua de la disolución acuosa de gabapentina eluida de la resina y la cristalización en un disolvente alcohólico, generalmente metanol o mezclas de metanol/isopropanol o etanol/éter.

25 El documento WO 98/28255 (Teva) desvela un procedimiento para la preparación de gabapentina a partir del clorhidrato correspondiente, que comprende la purificación de clorhidrato de gabapentina a partir de las sales inorgánicas que se derivan de la síntesis disolviendo clorhidrato de gabapentina en disolventes orgánicos en los que las sales inorgánicas son insolubles, filtración y evaporación opcional del disolvente; tratamiento de una disolución de clorhidrato de gabapentina con una amina en un disolvente de manera que precipite la forma III de gabapentina y cristalización final para obtener la forma II de gabapentina.

30 El documento WO 00/58268 (Bioindustria Laboratorio Italiano Medicinali) describe que la separación de las sales inorgánicas de gabapentina se lleva a cabo por diafiltración.

35 El documento WO 02/34709 (Zambon) describe un único procedimiento para la purificación de clorhidrato de gabapentina a partir de las sales inorgánicas y para su conversión en gabapentina por tratamiento de una disolución acuosa de clorhidrato de gabapentina mediante una resina catiónica fuerte.

40 Los inventores han encontrado ahora un procedimiento alternativo ventajoso, eficaz y económico para la preparación de gabapentina de fórmula 1

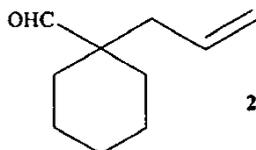


45 que progresa a partir de materiales de partida y reactivos baratos y sería industrialmente factible con modesta cantidad de residuos sólidos.

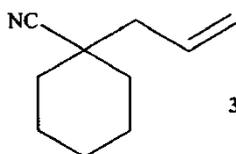
Dicho procedimiento, que representa un primer objetivo de la presente invención, comprende:

Etapa 1

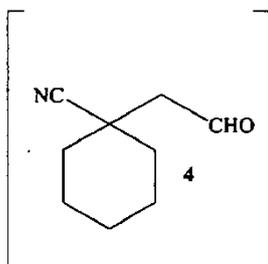
50 (i) convertir 1-alil-ciclohexanocarboxaldehído de fórmula 2



55 en 1-alil-ciclohexanocarbonitrilo de fórmula 3



(ii) ozonizar el compuesto de fórmula 3 para obtener 1-ciano-ciclohexanoacetaldehído de fórmula 4

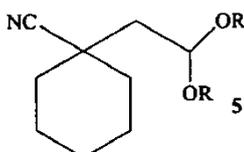


5

en el que los corchetes indican que, solo si se desea, el compuesto de fórmula 4 se aísla de la mezcla de reacción;

10

(iii) acetalizar el compuesto de fórmula 4 con un agente de acetalización adecuado seleccionado del grupo que consiste en alcoholes C₁-C₄ y alcano C₂-C₄-dioles, dando el acetal correspondiente de fórmula 5



15

en la que cada R es alquilo C₁-C₄, o ambos R, tomados conjuntamente, forman un puente de etileno opcionalmente sustituido con uno o dos grupos metilo o un puente de propileno opcionalmente sustituido con un grupo metilo; y

Etapa 2

20

convertir un compuesto de fórmula 5 en la gabapentina de fórmula 1.

Según la presente invención, el término "alquilo C₁-C₄" significa, a menos que se especifique de otro modo, metilo, etilo, 1-propilo, isopropilo, 1-butilo, sec-butilo o t-butilo, prefiriéndose metilo y etilo.

25

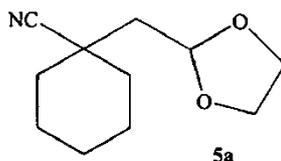
Según la presente invención, el agente de acetalización está seleccionado del grupo que consiste en alcoholes C₁-C₄ tales como, por ejemplo, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-metil-1-propanol, 2-butanol y 2-metil-2-propanol; y alcano C₂-C₄-dioles tales como, por ejemplo, 1,2-etanodiol, 1,2-propanodiol, 1,3-propanodiol y 2,3-butanodiol, prefiriéndose 1,2-etanodiol (etilenglicol).

30

En una realización preferida, el compuesto de fórmula 4 se prepara *in situ* a partir del compuesto de fórmula 3 según la Etapa 1 (ii) y sin su aislamiento se usa para la posterior Etapa 1 (iii) de reacción. Sin embargo, el compuesto de fórmula 4 también puede, por supuesto, aislarse antes de usarlo para la reacción según la Etapa 1 (iii).

35

En otra realización preferida de la presente invención, el compuesto de fórmula 5 obtenido bajo la Etapa 1 (iii) es 1-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)ciclohexanocarbonitrilo de fórmula 5a

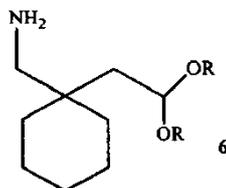


40

La conversión de un compuesto de fórmula 5 en la gabapentina de fórmula 1 según la Etapa 2 puede llevarse a cabo siguiendo diferentes procedimientos.

En un primer aspecto, la Etapa 2 comprende:

(iv) reducir un compuesto de fórmula 5 como se ha definido anteriormente para proporcionar un compuesto de fórmula 6

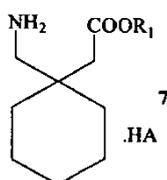


5

en la que R es como se ha definido anteriormente;

(v) poner en contacto un compuesto de fórmula 6 con ozono como agente de oxidación, en presencia de un ácido HA seleccionado de ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido fórmico y ácido trifluoroacético, dando un compuesto de fórmula 7

10



15

en la que R₁ es alquilo C₁-C₄, β-hidroxi-etilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos metilo o γ-hidroxi-propilo opcionalmente sustituido con un grupo metilo, y HA es como se ha definido anteriormente;

(vi) hidrolizar un compuesto de fórmula 7 en la sal de ácido correspondiente de gabapentina de fórmula 1 y, si se desea,

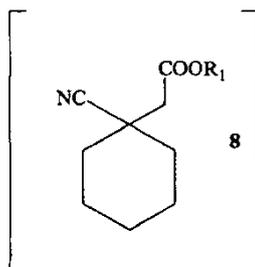
20

(vii) convertir la sal de ácido de gabapentina de fórmula 1 en la gabapentina de fórmula 1; o alternativamente

la Etapa 2 comprende:

25

(iv') oxidar un compuesto de fórmula 5 con ozono como agente de oxidación, para obtener un compuesto de fórmula 8



30

en la que R₁ es alquilo C₁-C₄, β-hidroxi-etilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos metilo o γ-hidroxi-propilo opcionalmente sustituido con un grupo metilo, y los corchetes indican que, solo si se desea, el compuesto de fórmula 8 se aísla de la mezcla de reacción;

(v') hidrolizar un compuesto de fórmula 8 para obtener ácido 1-ciano-ciclohexanoacético y reducir este último en la gabapentina de fórmula 1; o, alternativamente,

35

(vi') reducir un compuesto de fórmula 8 en presencia de un ácido HA seleccionado de ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido fórmico y ácido trifluoroacético, dando un compuesto de fórmula 7 como se ha definido anteriormente, e hidrolizar un compuesto de fórmula 7 en la sal de ácido correspondiente de gabapentina de fórmula 1 y, si se desea, convertir la sal de ácido de gabapentina de fórmula 1 en la gabapentina de fórmula 1.

40

En un aspecto particular, un compuesto de fórmula 8 en la que R₁ es β-hidroxi-etilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos metilo o γ-hidroxi-propilo opcionalmente sustituido con un grupo metilo se convierte en un compuesto de fórmula 8 en la que R₁ es alquilo C₁-C₄ antes de someterse a la posterior Etapa 2 (v') de reacción como se ha descrito anteriormente.

45

En una realización preferida, el compuesto de fórmula 8 se prepara *in situ* a partir del compuesto de fórmula 5 según la

Etapa 2 (iv') y sin su aislamiento se usa para la posterior Etapa 2 (v') de reacción. Sin embargo, el compuesto de fórmula 8 también puede, por supuesto, aislarse antes de usarlo para la reacción según la Etapa 2 (v').

5 Como se ha dicho anteriormente, un ácido HA seleccionado del grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido fórmico y ácido trifluoroacético, siendo el ácido trifluoroacético el preferido, especialmente para prevenir la lactamización cuando se expresa el grupo amino.

10 Es otro objetivo de la presente invención un procedimiento para la preparación de gabapentina de fórmula 1 como se ha definido anteriormente, que comprende de la Etapa 2 (iv) de reacción a la Etapa 2 (vii) de reacción como se han definido anteriormente.

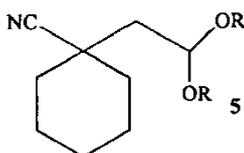
15 Es todavía otro objetivo de la presente invención un procedimiento para la preparación de gabapentina de fórmula 1 como se ha definido anteriormente, que comprende de la Etapa 2 (iv') de reacción a la Etapa 2 (vi') de reacción como se han definido anteriormente.

20 Un procedimiento para la preparación de un compuesto intermedio de fórmula 5 como se ha definido anteriormente, que comprende de la Etapa 1 (i) de reacción a la Etapa 1 (iii) de reacción como se han definido anteriormente, también está englobado por la presente invención.

25 Un procedimiento para la preparación de un compuesto intermedio de fórmula 6, que comprende de la Etapa 1 (i) de reacción a la Etapa 2 (iv) de reacción como se han definido anteriormente, está además englobado por la presente invención.

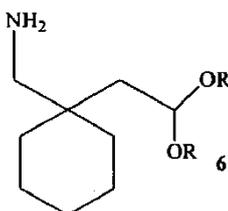
30 Los compuestos intermedios de fórmula 5 y 6, en las que cada R es distinto de etilo, son compuestos novedosos y por tanto representan otro objetivo de la presente invención. Los compuestos de fórmula 5 y fórmula 6, en las que cada R es etilo, son compuestos conocidos y pueden prepararse, por ejemplo, según el procedimiento descrito en los Ejemplos 1 y 2 de la patente de EE.UU. n° 4.515.960.

35 La presente invención también proporciona novedosos compuestos intermedios de fórmula 5



40 en la que cada residuo R es metilo, alquilo C₃-C₄, o ambos residuos R, tomados conjuntamente, forman un puente de etileno opcionalmente sustituido con uno o dos grupos metilo o un puente de propileno opcionalmente sustituido con un grupo metilo. En un compuesto de fórmula 5, ambos residuos R se toman, preferentemente, conjuntamente para formar un puente de etileno sin sustituir.

45 La presente invención proporciona adicionalmente novedoso compuestos intermedios de fórmula 6



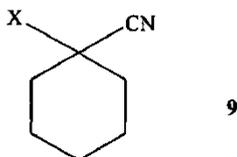
50 en la que cada residuo R es metilo, alquilo C₃-C₄, o ambos residuos R, tomados conjuntamente, forman un puente de etileno opcionalmente sustituido con uno o dos grupos metilo o un puente de propileno opcionalmente sustituido con un grupo metilo. En un compuesto de fórmula 6, ambos residuos R se toman, preferentemente, conjuntamente para formar un puente de etileno sin sustituir.

55 Un procedimiento para la preparación de un compuesto intermedio de fórmula 8 como se ha definido anteriormente, que comprende de la Etapa 1 (i) de reacción a la Etapa 2 (v') de reacción como se han definido anteriormente, también está englobado por la presente invención.

La preparación del compuesto de partida de fórmula 2 puede llevarse a cabo siguiendo procedimientos conocidos; por ejemplo, siguiendo el procedimiento descrito en JACS 1959, 81, 3379-3383, o la patente de EE.UU. n° 2.947.786, mezclando ciclohexanocarboxaldehído con alcohol alílico en presencia de ácido p-toluenosulfónico, a una temperatura de 100-170 °C, durante un periodo de tiempo de 15 h, en presencia de un disolvente orgánico tal como, por ejemplo, benceno o tolueno. El ciclohexanocarboxaldehído y el alcohol alílico (también conocido como propen-1-ol o alcohol 2-

propenílico) son productos comercialmente disponibles o pueden prepararse siguiendo procedimientos muy conocidos en la técnica.

5 La preparación del compuesto de fórmula 3 bajo la Etapa 1 (i) de reacción puede llevarse a cabo según procedimientos conocidos, por ejemplo, siguiendo el procedimiento desvelado en *Synthesis* 1979, 112-114, mezclando con agitación una disolución del compuesto de fórmula 2 y clorhidrato de hidroxilamina en ácido fórmico al 95-97%, a reflujo, hasta conversión completa. Alternativamente, el compuesto de fórmula 3 puede prepararse según el procedimiento descrito en, por ejemplo, *Organic Letters* 2004, vol. 6, nº 4, 501-3, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula 9



10

en la que X es Br o Cl con $\text{Br-CH}_2\text{-CH=CH}_2$.

15

20

La preparación del compuesto de fórmula 4 bajo la Etapa 1 (ii) de reacción puede llevarse a cabo burbujeando una mezcla de ozono-oxígeno en la disolución del compuesto de fórmula 3 en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, metanol, operando de una temperatura de $-40\text{ }^\circ\text{C}$ a $60\text{ }^\circ\text{C}$, preferentemente de $-10\text{ }^\circ\text{C}$ a $20\text{ }^\circ\text{C}$, durante un tiempo suficiente para obtener una conversión completa del compuesto de fórmula 4, y luego reduciendo los productos intermedios de peróxido con procedimientos convencionales, por ejemplo, adición de sulfuro de dimetilo a la mezcla de reacción o preferentemente hidrogenación catalítica de la mezcla de reacción. Si se desea, el compuesto de fórmula 4 puede aislarse o, normalmente, puede procesarse adicionalmente para obtener un compuesto de fórmula 5. Ventajosamente, la preparación del compuesto de fórmula 4 y su conversión a un compuesto de fórmula 5 puede llevarse a cabo en un único recipiente de reacción sin aislar el compuesto intermedio de fórmula 4. El compuesto de fórmula 4 también puede prepararse según el procedimiento descrito en *JACS* 1982, 104, 6649-50, que comprende hacer reaccionar ciclohexanoacetaldehído en presencia de dicloruro de etil-aluminio con isocianuro de *tert*-butilo.

25

30

35

La acetalización del compuesto de fórmula 4 bajo la Etapa 1 (iii) de reacción puede llevarse a cabo siguiendo procedimientos convencionales muy conocidos para un experto en la materia. Por ejemplo, la acetalización del compuesto de fórmula 4 con un alcohol $\text{C}_1\text{-C}_4$ para proporcionar un compuesto de fórmula 5 en la que cada R es un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ puede llevarse a cabo en metanol como disolvente, en presencia de un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, ácido metanosulfónico, operando a temperatura ambiente y usando ortoformiato de metilo como agente deshidratante. Por ejemplo, la acetalización del compuesto de fórmula 4 con un alcano $\text{C}_2\text{-C}_4$ -diol para proporcionar un compuesto de fórmula 5 en la que ambos R, tomados conjuntamente, forman un puente de etileno opcionalmente sustituido con uno o dos grupos metilo o un puente de propileno opcionalmente sustituido con un grupo metilo puede llevarse a cabo en presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, ciclohexano y ácido metanosulfónico, operando a reflujo, con la ayuda de un tubo de Dean-Stark.

40

45

50

La reducción de un compuesto de fórmula 5 bajo la Etapa 2 (iv) de reacción dando un compuesto de fórmula 6 puede llevarse a cabo según técnicas convencionales. Por ejemplo, dicha reducción puede realizarse siguiendo el procedimiento descrito en la patente de EE.UU. nº 4.620.012, poniendo en contacto un compuesto de fórmula 5 con un agente reductor adecuado tal como, por ejemplo, LiAlH_4 , en un disolvente aprótico tal como, por ejemplo, éter dietílico o tetrahidrofurano (THF), a una temperatura de $0\text{ }^\circ\text{C}$ a $80\text{ }^\circ\text{C}$, preferentemente de $20\text{ }^\circ\text{C}$ a $60\text{ }^\circ\text{C}$, durante un tiempo de aproximadamente 2 h, a 100 mmoles de escala, contadas desde la aparición del goteo de 5 en la mezcla de LiAlH_4 en éter dietílico. Como alternativa, la preparación de un compuesto de fórmula 6 puede llevarse a cabo por hidrogenación catalítica de un compuesto de fórmula 5, siguiendo procedimientos típicos para la reducción del nitrilo, tal como aquellos informados en *Heterocycles* 2005, 66, 385-403. La oxidación de un compuesto de fórmula 6 bajo la Etapa 2 (v) de reacción dando un compuesto de fórmula 7 puede llevarse a cabo en un disolvente aprótico tal como, por ejemplo, CHCl_3 , CH_3OH , CH_2Cl_2 , acetato de butilo o acetato de etilo, después de la salificación del compuesto de fórmula 6 con un ácido HA suficientemente fuerte seleccionado de ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido fórmico y ácido trifluoroacético, preferentemente ácido trifluoroacético, a una temperatura de $-20\text{ }^\circ\text{C}$ a $50\text{ }^\circ\text{C}$, preferentemente de $-10\text{ }^\circ\text{C}$ a $10\text{ }^\circ\text{C}$.

55

60

La hidrólisis de un compuesto de fórmula 7 en la sal de ácido de gabapentina de fórmula 1 bajo la Etapa 2 (vi) de reacción puede llevarse a cabo adaptando el procedimiento descrito en *Chem. Pharm Bull.* 1976, 24, 1050-1058.

La conversión de una sal de ácido de gabapentina de fórmula 1 en el aminoácido libre correspondiente bajo la Etapa 2 (vii) de reacción puede llevarse a cabo según procedimientos muy conocidos en la técnica. Por ejemplo, si la sal de ácido de gabapentina es la sal de clorhidrato, dicha sal puede convertirse en gabapentina por tratamiento con un intercambiador iónico básico y luego cristalizarse en un disolvente tal como etanol/éter según el procedimiento descrito en la patente de EE.UU. nº 4.024.175, o mediante tratamiento con una resina catiónica fuerte según el procedimiento descrito en la solicitud de patente internacional WO 02/34709.

La oxidación de un compuesto de fórmula 5 en un compuesto de fórmula 8 bajo la Etapa 2 (iv') de reacción puede

llevarse a cabo siguiendo el procedimiento de conversión de acetales cíclicos y acíclicos en ésteres por ozonólisis como se describe en la patente canadiense nº 962.264. Por ejemplo, la oxidación de un compuesto de fórmula 5 en un compuesto de fórmula 8 puede llevarse a cabo burbujeando una mezcla de ozono-oxígeno a través de la disolución del compuesto de fórmula 5, en un disolvente, tal como, por ejemplo, acetato de butilo, acetato de etilo o metanol, a una temperatura de -10 °C a 30 °C, preferentemente de 0 °C a 15 °C.

La conversión de un compuesto de fórmula 8 en la que R₁ es β-hidroxi-etilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos metilo o γ-hidroxi-propilo opcionalmente sustituido con un grupo metilo, en el compuesto de fórmula 8 correspondiente en la que R₁ es un alquilo C₁-C₄ antes de someterse a la Etapa 2 (v') de reacción, puede llevarse a cabo según procedimientos de transesterificación conocidos en la técnica, por ejemplo, siguiendo el procedimiento descrito en Tetrahedron 1993, 49, 10501.

La hidrólisis de un compuesto de fórmula 8 en ácido 1-ciano-ciclohexanoacético bajo la Etapa 2 (v') de reacción puede llevarse a cabo según procedimientos convencionales muy conocidos para un experto en la materia. La posterior reducción del ácido 1-ciano-ciclohexanoacético puede llevarse a cabo, por ejemplo, por hidrogenación catalítica, en presencia de un catalizador adecuado según el procedimiento informado en Chemicke Listy pro Vedu a Prumysl. 1953, 47, 1241-3, o siguiendo el procedimiento descrito en la patente europea nº 414.262.

Alternativamente, la reducción de un compuesto de fórmula 8 en un compuesto de fórmula 7 bajo la Etapa 2 (vi') de reacción puede llevarse a cabo por hidrogenación catalítica bajo condiciones ácidas, en presencia de un catalizador adecuado, según el procedimiento informado en Heterocycles 2005, 66, 385-403. La posterior hidrólisis de un compuesto de fórmula 7 en la sal de ácido de gabapentina y la posterior conversión a gabapentina de fórmula puede llevarse a cabo siguiendo el procedimiento ya descrito anteriormente.

Los siguientes ejemplos ilustran, pero no limitan, la presente invención.

EJEMPLO 1

Preparación de 1-alil-ciclohexanocarboxaldehído (compuesto de fórmula 2)

Una mezcla de ciclohexanocarboxaldehído (100 ml, 0,825 moles), alcohol alílico (60 ml, pureza del 98%, 0,882 moles), benceno (15 ml) y ácido p-toluenosulfónico monohidratado (0,120 g, 0,63 mmoles) se calentó de 130 °C a 180 °C en un baño de aceite, bajo una columna de destilación Vigreux, con una trampa de Dean-Stark puesta encima. Después de 15 horas no se añadió más agua sobre los 15 ml recogidos en la trampa, y la reacción se valoró completa. La posterior destilación del bruto de la reacción dio 98 g (rendimiento del 78%) de 1-alil-ciclohexanocarboxaldehído como un líquido incoloro (p.e. 69-71 °C/(5 mm de Hg) 666,612 Pa). **RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃):** δ 1,22-1,65 (10H, m, -(CH₂)₅-); 2,17 (2H, m, -CH₂-CH=); 4,96-5,07 (2H, m, CH=CH₂); 5,55-5,76 (1H, m, CH=CH₂); 9,44 (1H, s, CHO). **RMN ¹³C (200 MHz, CDCl₃):** δ 22,41 (CH₂); 25,61 (CH₂); 30,73 (CH₂); 40,72 (CH₂); 49,56 (C^{IV}); 118,21 (CH₂=); 132,64 (CH=); 206,70 (CHO).

IR (película): 1730 cm⁻¹ (C=O); 2861 cm⁻¹ (CHO).

EM (EI 70 eV): *m/z* 152 (3%, M⁺); 137 (5); 134 (6); 123 (18); 110 (37); 108 (8); 97 (29); 81 (100); 55 (19); 41 (28).

EJEMPLO 2

Preparación de 1-alil-ciclohexanocarbonitrilo (compuesto de fórmula 3)

El compuesto 2 (125 g, 0,824 mmoles) y clorhidrato de hidroxilamina (66 g, 0,948 moles) se diluyeron con ácido fórmico al 95-97% (200 ml, 6,43 moles). Se produjo una fuerte reacción exotérmica, después de la cual la disolución se mantuvo a reflujo calentando durante un tiempo total de 0,5 h. Entonces la mezcla de reacción se dejó enfriar. Se concentró, se diluyó con agua con hielo (20 ml), se neutralizó con NaOH al 5% y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 40 ml). Los extractos orgánicos se recogieron y se evaporaron a vacío. El producto en bruto se purificó mediante destilación (p.e. 8°C/(5 mm de Hg) 666,612 Pa) dando 99,5 g de 1-alil-ciclohexanocarbonitrilo como un líquido incoloro (rendimiento del 81%).

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 1,11-1,955 (10H, m, -(CH₂)₅-); 2,25 (2H, d, J = 7,3 Hz, -CH₂-CH=); 5,08-5,19 (2H, m, CH=CH₂); 5,75-5,96 (1H, m, CH=CH₂). **RMN ¹³C (200 MHz, CDCl₃):** δ 22,94 (CH₂); 25,26 (CH₂); 35,31 (CH₂); 38,79 (C^{IV}); 44,54 (CH₂); 119,50 (CH₂=); 123,19 (CN); 131,92 (CH=).

IR (película): 2231 cm⁻¹ (CN).

m/z (EI): *m/z* 149 (100%, M⁺); 134 (25); 121 (34); 108 (58); 94 (7); 92 (11); 81 (93); 67 (33); 53 (16); 41 (43).

EJEMPLO 3

Preparación de 1-(2,2-dimetoxietil)-ciclohexanocarbonitrilo (compuesto de fórmula 5 en la que cada R es CH₃)

El compuesto 3 (45 g, 0,302 moles) se disolvió en metanol (60 ml) y se termostató a -10 °C en un matraz cilíndrico, bajo agitación magnética. La corriente de efluente de O₃/O₂ de un generador de ozono (40 mmol/h de O₃) se burbujeó en la disolución hasta que todo el material de partida se había convertido (9,5 h; monitorización por CG). A continuación se añadió cuidadosamente sulfuro de dimetilo (22,5 ml) de tal forma que la temperatura nunca fuera superior a 25 °C. Después de 1 h se introdujeron ortoformiato de metilo (50 ml) y algunas gotas de ácido metanosulfónico en la mezcla de reacción. Ésta se dejó con agitación a temperatura ambiente durante la noche; después se neutralizó con LiH. El disolvente se evaporó y el concentrado se destiló dando 50 g de 1-(2,2-dimetoxietil)-ciclohexanocarbonitrilo (rendimiento del 84%) como un líquido incoloro (p.e. 115 °C/(1,4 mm de Hg) × 186,651 Pa).

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ 1,0-2,02 (10H, m, C₆H₁₀), 1,82 [2H, d, J = 5,6 Hz, CH₂CH(OCH₃)₂], 3,36 (6H, s, 2 x OCH₃), 4,64 [1H, t, J = 5,6 Hz, CH(OCH₃)₂].

IR (película): 2232 (CN) cm⁻¹.

m/z (EI): 196 (1%, M⁺-1), 166 (43), 108 (13), 81 (13), 75 (100).

EJEMPLO 4

Preparación de 1-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)ciclohexanocarbonitrilo (compuesto de fórmula 5 en la que ambos R, tomados conjuntamente, forman un puente de etileno)

El compuesto 3 (206 g, 1,383 moles) se dispersó en etilenglicol/*t*-butanol (400 ml/150 ml). La emulsión resultante se termostató a 20 °C, después la corriente de efluente de O₃/O₂ de un generador de ozono (30 mmol/h de O₃) se burbujeó en ella, bajo agitación mecánica, hasta que todo el material de partida se había convertido (monitorización por CG). A continuación se añadió cuidadosamente sulfuro de dimetilo (120 ml) de tal forma que la temperatura nunca fuera superior a 25 °C. Después de 1 h la disolución se concentró a vacío y calentamiento suave para eliminar todo el *t*-butanol. Entonces se añadió otra cantidad de etilenglicol (100 ml), ciclohexano (100 ml) y ácido metanosulfónico (1 ml) al residuo. Éste se calentó en un baño de aceite, bajo una columna de destilación Vigreux, con una trampa de Dean-Stark puesta encima, hasta que no se separó más agua. La mezcla de reacción se diluyó posteriormente con agua (1,5 l) y se extrajo con CH₂Cl₂ (6 x 100 ml). Las fases orgánicas se recogieron y se evaporaron. El concentrado resultante se destiló dando 202 g de 1-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-ciclohexanocarbonitrilo (rendimiento del 75%) como un líquido incoloro (p.e. 128 °C/(1,1 mm de Hg) 146,655 Pa).

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ 1,0-2,18 (10H, m, C₆H₁₀), 1,92 [2H, d, J = 4,8 Hz, CH₂CH(OCH₂)₂], 3,96 (4H, s, OCH₂CH₂O), 5,11 [1H, t, J = 4,8 Hz, CH(OCH₂)₂].

IR (película): 2232 (CN) cm⁻¹.

m/z (EI): 194 (1%, M⁺-1), 73 (100).

40

EJEMPLO 5

Preparación de 1-aminometil-1-(2,2-dimetoxietil)ciclohexano (compuesto de fórmula 6 en la que cada R es CH₃)

En un matraz redondo de 500 ml, equipado con condensador, tubo de CaCl₂ y embudo de goteo, se añadieron LiAlH₄ (9,5 g, 250 mmoles) y éter etílico anhidro (180 ml). Bajo agitación vigorosa se añadió gota a gota una disolución de 1-(2,2-dimetoxietil)-ciclohexanocarbonitrilo (19,7 g, 100 mmoles) en éter etílico anhidro (40 ml) a una tasa tal como para mantener un reflujo suave. Cuando se completó la adición, el reflujo continuó durante adicionalmente 2 h calentando suavemente. La extinción cuidadosa del LiAlH₄ residual con isopropanol (0,8 moles, 60 ml) y salmuera (50 ml) dio un precipitado blanco de hidróxido de aluminio. La mezcla se filtró y la torta se lavó con éter. El filtrado y el líquido de lavado etéreo se recogieron y se concentraron a vacío dando 19,1 g de 1-aminometil-1-(2,2-dimetoxietil)ciclohexano como un aceite incoloro (rendimiento del 95%).

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ 1,1-1,5 (10H, m, C₆H₁₀), 1,59 [2H, d, J = 5,1 Hz, CH₂CH(OCH₃)₂], 2,52 (2H, s, CH₂NH₂), 3,30 (6H, s, 2 x OCH₃), 4,42 [1H, t, J = 5,1 Hz, CH(OCH₃)₂].

IR (película): 3401 (NH₂) cm⁻¹.

m/z (EI): 186 (12%, M⁺-15), 140 (60), 138 (45), 136 (100), 122 (28), 111 (56), 108 (98), 75 (62).

60

EJEMPLO 6

Preparación de 1-aminometil-1-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)ciclohexano (compuesto fórmula 6 en la que ambos R, tomados conjuntamente, forman un puente de etileno)

65

En un matraz redondo de 250 ml, equipado con condensador, tubo de CaCl₂ y embudo de goteo, se añadieron LiAlH₄

(4,75 g, 125 mmoles) y éter etílico anhidro (90 ml). Bajo agitación vigorosa se añadió gota a gota una disolución de 1-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)ciclohexanocarbonitrilo (9,75 g, 50 mmoles) en éter etílico anhidro (20 ml) a una tasa tal como para mantener un reflujo suave. Cuando se completó la adición, la agitación continuó durante adicionalmente 2 h a temperatura ambiente. La extinción cuidadosa del LiAlH_4 residual con isopropanol (0,45 moles, 35 ml) y salmuera (20 ml) dio un precipitado blanco de hidróxido de aluminio. La mezcla se filtró y la torta se lavó con éter. El filtrado y el líquido de lavado etéreo se recogieron y se concentraron a vacío dando 8,5 g de 1-aminometil-1-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)ciclohexano como un aceite incoloro (rendimiento del 85%).

RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1,10-1,60 (10H, m, C_6H_{10}), 1,71 [2H, d, $J = 4,7$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCH}_2)_2$], 2,62 (2H, s, CH_2NH_2), 3,70-4,10 (4H, m, $\text{CH}(\text{OCH}_2)_2$), 4,89 [1H, t, $J = 4,7$ Hz, $\text{CH}(\text{OCH}_2)_2$].

IR (película): 3394 (NH_2) cm^{-1} .

m/z (EI): 200 (<1%, $\text{M}^+ + 1$), 170 (3), 136 (10), 127 (7), 122 (56), 108 (22), 75 (100).

EJEMPLO 7

Preparación de 1-aminometil-1-(2,2-dietoxietil)ciclohexano (compuesto de fórmula 6 en la que cada R es etilo) (la patente de EE.UU. n.º 4.515.960)

Se añadió gota a gota dietilamina anhidra, 51,7 ml (0,5 moles) a 312,5 ml (0,5 moles) de una disolución al 15% de n-butil-litio en hexano a -10 °C bajo una atmósfera de gas inerte. El lote se agitó durante 10 minutos y luego se enfrió a -70 °C. En el plazo de 30 minutos se añadieron gota a gota 54,6 g de ciclohexanocarbonitrilo, después de otros 30 minutos se añadieron 98,5 g de bromoacetaldehídodietilacetal en el plazo de 1 hora, y el lote se mantuvo durante 24 horas a baja temperatura. Posteriormente, se calentó a temperatura ambiente, se dispuso sobre 100 g de hielo, se extrajo dos veces con 500 ml de acetato de etilo, la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se concentró a vacío y el residuo se sometió a destilación a vacío. Rendimiento: 90 g (80% d.t.) p.e. 78-79 °C a (8 mm de Hg) 1.066,579 Pa.

Se disolvieron 90 g de 1-(2-dietoxietil)-ciclohexanocarbonitrilo en 1 l de etanol, y se añadieron 60 g de sodio. Después de la disolución del metal se añadieron 100 ml de agua, y el disolvente se eliminó sustancialmente a vacío. Se añadieron 300 ml de agua al residuo y se extrajo tres veces con 200 ml de éter. La fase etérea se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y se destiló a vacío. Rendimiento 93 g (aprox. 90% d.t.) p.e. 69-72 °C a (8 mm de Hg) 1.066,579 Pa.

EJEMPLO 8

Preparación de (1-ciano-ciclohexil)acetato de hidroxietilo (compuesto de fórmula 8 en la que R_1 es hidroxietilo)

Se solubilizó 1-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)ciclohexanocarbonitrilo (45 g, 0,231 moles) en acetato de butilo (60 ml). La disolución se termostató a 25 °C, después de lo cual empezó el burbujeo de la corriente de efluente de O_3/O_2 de un generador de ozono (15 mmol/h de O_3). Cuando se convirtió todo el material de partida (monitorización por CG), la ozonización se interrumpió dejando solo el flujo de O_2 para cazar el O_3 residual. A continuación se añadió cuidadosamente sulfuro de dimetilo (20 ml) de tal forma que la temperatura nunca fuera superior a 35 °C. Después de 2 h la disolución se concentró a vacío, dando 62,32 g de un bruto que contenía aprox. 70% (valor de CG) de (1-ciano-ciclohexil)acetato de hidroxietilo. Una pequeña muestra se purificó adicionalmente para la caracterización separando por destilación la fracción volátil, principalmente el sulfóxido de dimetilo.

RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1,00-2,20 (10H, m, C_6H_{10}), 2,61 (2H, s, CCH_2CO), 3,86 [2H, m, $(\text{CO})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$], 4,28 [2H, m, $(\text{CO})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$].

IR (película): 3458 (OH) cm^{-1} ; 2235 (CN) cm^{-1} ; 1740 (CO) cm^{-1} .

m/z (EI): 212 (<1%, $\text{M}^+ - 1$), 184 (6), 181 (18), 150 (73), 139 (20), 122 (37), 108 (83), 104 (58), 95 (58), 94 (63), 86 (38), 81 (100).

EJEMPLO 9

Preparación de (1-ciano-ciclohexil)acetato de metilo (compuesto de fórmula 8 en la que R_1 es metilo)

El (1-ciano-ciclohexil)acetato de hidroxietilo en bruto, obtenido a partir de 1-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)ciclohexanocarbonitrilo (45 g, 0,231 moles), siguiendo el procedimiento informado en el Ejemplo 8, se diluyó con CH_3OH (250 ml) y se cargó con K_2CO_3 (13 g). La mezcla se agitó durante 1 h, se filtró y el filtrado recuperado se neutralizó con HCl al 37%. A continuación se diluyó con agua (500 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (6 x 100 ml). Las fases orgánicas se recogieron y se evaporaron. El concentrado resultante se destiló finalmente dando 31 g de (1-ciano-ciclohexil)acetato de metilo (rendimiento del 57%) como un líquido incoloro (p.e. 115 °C/(1,2 mm de Hg) 159,987 Pa).

RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1,00-2,15 (10H, m, C_6H_{10}), 2,53 (2H, s, CCH_2CO), 3,68 [3H, s, $(\text{CO})\text{OCH}_3$].

IR (película): 2235 (CN) cm^{-1} ; 1742 (CO) cm^{-1} ;

m/z (EI): 182 (<1%, M^+ +1), 154 (6), 150 (18), 108 (98), 74 (58).

5

EJEMPLO 10

Preparación de ácido 1-ciano-ciclohexanoacético

10 Se solubilizó 1-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)ciclohexanocarbonitrilo (10 g, 0,051 moles) en acetato de butilo (30 ml). La disolución se termostató a 25 °C, después de lo cual empezó el burbujeo de la corriente de efluente de O_3/O_2 de un generador de ozono (15 mmol/h de O_3). Cuando se convirtió todo el material de partida (monitorización por CG), la ozonización se interrumpió dejando solo el flujo de O_2 para cazar el O_3 residual. A continuación se añadió cuidadosamente sulfuro de dimetilo (5 ml) de tal forma que la temperatura nunca fuera superior a 35 °C. Después de 2 h
15 la disolución se concentró a vacío. Entonces el residuo se diluyó con MTBE (40 ml) y H_2O (100 ml). Después de la termostatación a 0 °C se añadió lentamente una disolución de NaOH_{ac} (10 g, 0,250 moles) en H_2O (15 ml), bajo agitación vigorosa, hasta que desapareció la turbidez. La fase acuosa se separó y luego, siempre a 0 °C, se acidificó cuidadosamente con HCl_{ac} al 18%. El ácido orgánico, que se separó, se recuperó lavando la suspensión con CH_2Cl_2 (3 x 30 ml). Las fases orgánicas se recogieron y se evaporaron a vacío a temperatura ambiente, dando 7,05 g (rendimiento del 82%) del ácido 1-ciano-ciclohexanoacético (>90 % de pureza, CG), como un sólido blanco (m. p. 99-104 °C).

20

RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1,00-2,23 (10H, m, C_6H_{10}), 2,62 (2H, s, CH_2COOH).

IR (película): 3457 (OH) cm^{-1} ; 2234 (CN) cm^{-1} ; 1702 (CO) cm^{-1} .

25

m/z (EI): 167 (<1%, M^+), 140 (6), 122 (11), 108 (100), 81 (25), 80 (26).

EJEMPLO 11

Preparación de gabapentina·HCl

30 Se solubilizó 1-aminometil-1-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)ciclohexano (1 g, 5 mmoles) en acetato de etilo (4 ml). La disolución se termostató a -5 °C y se acidificó con ácido trifluoroacético (0,420 ml, 5,5 mmoles), después de lo cual empezó el burbujeo de la corriente de efluente de O_3/O_2 de un generador de ozono (10 mmol/h de O_3). Cuando se convirtió todo el material de partida (aproximadamente 1 h, monitorización por CG), la ozonización se interrumpió dejando solo el flujo de O_2 para cazar el O_3 residual. A continuación la disolución se concentró a vacío. El espectro de RMN H del bruto estuvo de acuerdo con la estructura de [1-(aminometil)ciclohexil]acetato de hidroxilo·HCl (compuesto de fórmula 7 en la que R_1 es hidroxietilo) {**RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz):** δ 1,20-1,70 (10H, m, C_6H_{10}), 2,60 (2H, s, CCH_2CO), 3,07 (2H, s, CH_2NH_3^+), 3,83 [2H, m, $(\text{CO})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$], 4,26 [2H, m, $(\text{CO})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$]}.
35

40

Entonces, el éster sin procesar se diluyó en AcOH (2 ml) y $\text{HCl}_{\text{H}_2\text{O}}$ al 18% (2 ml), después la disolución así obtenida se calentó a reflujo. Transcurridas 2 h, los compuestos volátiles se evacuaron a vacío. El residuo se cargó con acetona (4 ml) y se enfrió a 0 °C para ayudar en la precipitación (la adición de algo de éter etílico puede facilitar el fenómeno) de gabapentina·HCl. El sólido se recuperó por filtración y se lavó con acetona fría dando 0,645 g de un polvo blanco (p.f. 124-125 °C), rendimiento del 62%.
45

an. el., hallada: C, 52,1; H, 8,8; N, 6,7; $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{ClNO}_2$ requerida: 52,05; H, 8,73; N, 6,74. **RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz):** δ 1,00-2,20 (10H, m, C_6H_{10}), 2,61 (2H, s, CCH_2CO), 3,86 [2H, m, $(\text{CO})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$], 4,28 [2H, m, $(\text{CO})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$].

50 IR (película): 3387 ($-\text{NH}_3^+$) cm^{-1} ; 1713 (C=O) cm^{-1} .

EJEMPLO 12

Preparación de gabapentina a partir de ácido 1-cianociclohexanoacético (patente de EE.UU. nº 5.362.883)

55

A una bomba de Parr de 500 ml se añadieron 23,5 g (0,1 moles) de ácido 1-cianociclohexanoacético, húmedo con 28% de agua; 16 g de níquel Raney nº 30 húmedo con 50% de agua, y una disolución acuosa enfriada (20 °C) de alcohol metílico (160 ml) e hidróxido sódico al 50% (8,8 g, 0,11 moles). La mezcla de reacción se agitó a 22 °C a 25 °C durante 21 horas a (180 libras por pulgada al cuadrado manométricas) (psig) 1.241.056,313 Pa de hidrógeno. Después de 21
60 horas, el hidrógeno se ventiló y la mezcla reducida se lavó con nitrógeno.

60

La mezcla de reacción se filtró a presión sobre Celite, se lavó con alcohol metílico (100 ml) y se sometió a arrastre a un volumen de 50 ml a 35 °C en el evaporador rotatorio. Se añadió alcohol isopropílico (100 ml), seguido de la adición gota a gota de 6,6 g (0,11 moles) de ácido acético. La disolución de producto se sometió a arrastre en el evaporador rotatorio a un volumen de 50 ml. Se añadió tetrahidrofurano (125 ml) a la disolución de producto concentrada, la disolución se enfrió en un baño de hielo, se filtró por succión y se lavó usando 50 ml de tetrahidrofurano. La torta de producto en bruto
65

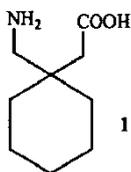
ES 2 439 242 T3

se seca a vacío a 45 °C durante 16 horas.

5 El producto en bruto se recristalizó en alcohol metílico, agua desmineralizada y alcohol isopropílico dando 10,3 g de gabapentina como sólido blanco cristalino. Los resultados de cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) no mostraron impurezas orgánicas detectadas con un pureza del 97,2% peso/peso (p/p).

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de gabapentina de fórmula 1



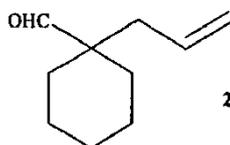
5

que comprende:

Etapa 1

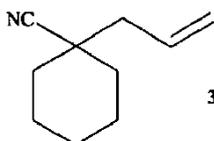
10

(i) convertir 1-alil-ciclohexanocarboxaldehído de fórmula 2



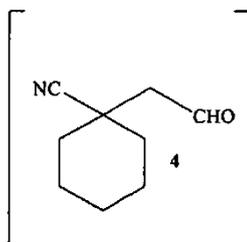
15

en 1-alil-ciclohexanocarbonitrilo de fórmula 3



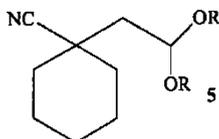
20

(ii) ozonizar el compuesto de fórmula 3 para obtener 1-ciano-ciclohexanoacetaldehído de fórmula 4



25

(iii) acetalizar el compuesto de fórmula 4 con un agente de acetalización adecuado seleccionado del grupo que consiste en alcoholes C₁-C₄ y alcano C₂-C₄-dioles, dando el acetal correspondiente de fórmula 5



30

en la que cada R es alquilo C₁-C₄, o ambos R, tomados conjuntamente, forman un puente de etileno opcionalmente sustituido con uno o dos grupos metilo o un puente de propileno opcionalmente sustituido con un grupo metilo; y

Etapa 2

35

convertir un compuesto de fórmula 5 en la gabapentina de fórmula 1.

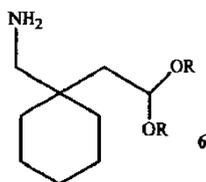
2. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula 4 se prepara *in situ* a partir del compuesto de fórmula 3 según la Etapa 1 (ii) de reacción y sin su aislamiento se usa para la posterior Etapa 1 (iii) de

reacción.

3. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que la conversión de un compuesto de fórmula 5 en la gabapentina de fórmula 1 de Etapa 2 de reacción comprende:

5

(iv) reducir un compuesto de fórmula 5 como se ha definido anteriormente para proporcionar un compuesto de fórmula 6

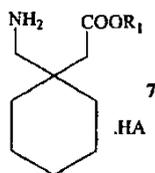


10

en la que R es como se define en la reivindicación 1;

(v) poner en contacto un compuesto de fórmula 6 con ozono como agente de oxidación, en presencia de un ácido HA seleccionado de ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido fórmico y ácido trifluoroacético, dando un compuesto de fórmula 7

15



20

en la que R₁ es alquilo C₁-C₄, β-hidroxi-etilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos metilo o γ-hidroxi-propilo opcionalmente sustituido con un grupo metilo, y HA es como se ha definido anteriormente;

(vi) hidrolizar un compuesto de fórmula 7 en la sal de ácido correspondiente de gabapentina de fórmula 1 y, si se desea,

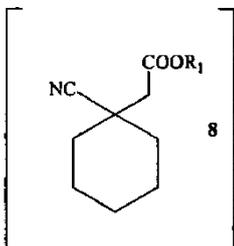
25

(vii) convertir la sal de ácido de gabapentina de fórmula 1 en la gabapentina de fórmula 1.

4. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que la conversión de un compuesto de fórmula 5 en la gabapentina de fórmula 1 de la Etapa 2 de reacción comprende:

30

(iv') oxidar un compuesto de fórmula 5 con ozono como agente de oxidación, para obtener un compuesto de fórmula 8



35

en la que R₁ es alquilo C₁-C₄, β-hidroxi-etilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos metilo o γ-hidroxi-propilo opcionalmente sustituido con un grupo metilo, y los corchetes indican que, solo si se desea, el compuesto de fórmula 8 se aísla de la mezcla de reacción;

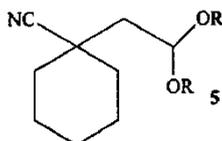
40

(v') hidrolizar un compuesto de fórmula 8 para obtener ácido 1-ciano-ciclohexanoacético y reducir este último en la gabapentina de fórmula 1; o, alternativamente,

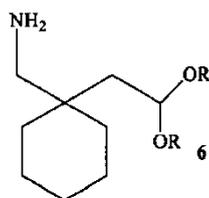
(vi') reducir un compuesto de fórmula 8 en presencia de un ácido HA seleccionado de ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido fórmico y ácido trifluoroacético, dando un compuesto de fórmula 7 como se define en la reivindicación 3, e hidrolizar un compuesto de fórmula 7 en la sal de ácido correspondiente de gabapentina de

fórmula 1 y, si se desea, convertir la sal de ácido de gabapentina de fórmula I en la gabapentina de fórmula 1.

5. Un procedimiento según la reivindicación 4, en el que un compuesto de fórmula 8 en la que R₁ es β-hidroxi-etilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos metilo o γ-hidroxi-propilo opcionalmente sustituido con un grupo metilo se convierte en un compuesto de fórmula 8 en la que R₁ es alquilo C₁-C₄, antes de someterse a la posterior Etapa 2 (v') de reacción.
6. Un procedimiento según la reivindicación 4 ó 5, en el que el compuesto de fórmula 8 se prepara *in situ* a partir del compuesto de fórmula 5 según la Etapa 2 (iv') de reacción y sin su aislamiento se usa para la posterior Etapa 2 (v') de reacción.
7. Un procedimiento para la preparación de un compuesto intermedio de fórmula 5 como se define en la reivindicación 1, que comprende de la Etapa 1 (i) de reacción a la etapa de reacción (iii) como se define en la reivindicación 1.
8. Un procedimiento para la preparación de un compuesto intermedio de fórmula 6 como se define en la reivindicación 3, que comprende de la Etapa 1 (i) de reacción a la Etapa 2 (iv) de reacción como se define en la reivindicación 3.
9. Un procedimiento para la preparación de un compuesto intermedio de fórmula 8 como se define en la reivindicación 4, que comprende de la Etapa 1 (i) de reacción a la Etapa 2 (iv') de reacción como se define en la reivindicación 4.
10. Un compuesto intermedio de fórmula 5



- en la que cada residuo R es metilo o alquilo C₃-C₄; o ambos residuos R, tomados conjuntamente, forman un puente de etileno opcionalmente sustituido con uno o dos grupos metilo o un puente de propileno opcionalmente sustituido con un grupo metilo.
11. Un compuesto de fórmula 5 como se define en la reivindicación 10, en el que ambos residuos R se toman conjuntamente para formar un puente de etileno sin sustituir.
12. Un compuesto intermedio de fórmula 6



- en la que cada residuo R es metilo o alquilo C₃-C₄; o ambos residuos R, tomados conjuntamente, forman un puente de etileno opcionalmente sustituido con uno o dos grupos metilo o un puente de propileno opcionalmente sustituido con un grupo metilo.
13. Un compuesto de fórmula 6 según la reivindicación 12, en el que ambos residuos R se toman conjuntamente para formar un puente de etileno sin sustituir.
14. Un procedimiento para preparar gabapentina de fórmula 1 como se define en la reivindicación 1, que comprende de la Etapa 2 (iv) de reacción a la Etapa 2 (vii) de reacción como se define en la reivindicación 3.
15. Un procedimiento para preparar gabapentina de fórmula 1 como se define en la reivindicación 1, que comprende de la Etapa 2 (iv') de reacción a la Etapa 2 (vi') de reacción como se define en la reivindicación 4.