

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 446 365**

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 10734673 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.09.2013 EP 2448908**

54 Título: **Procedimiento de preparación de neramexane**

30 Prioridad:

**29.06.2009 EP 09008461**

**29.06.2009 US 269773 P**

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

**07.03.2014**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**KOLLER, HERBERT;**  
**PYERIN, MICHAEL y**  
**SBROGIO, FEDERICO**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 446 365 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 de preparación de neramexane

Campo de la invención

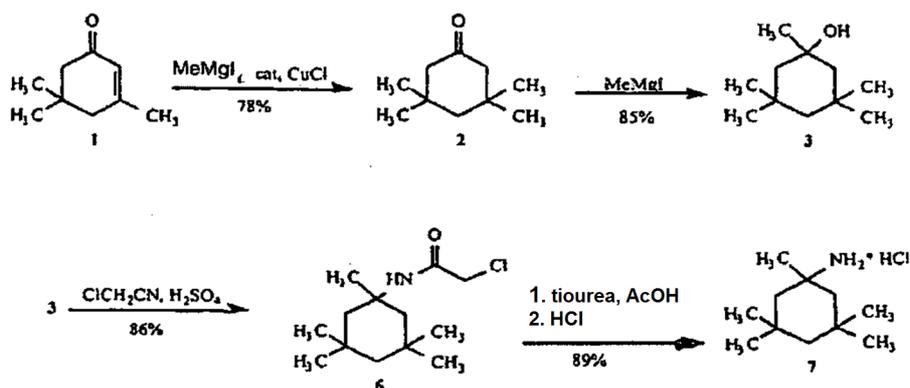
5 La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano (neramexane) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Antecedentes de la invención

El 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano (neramexane) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo son valiosos agentes para la terapia continua de pacientes que padecen enfermedades y afecciones tales como acúfenos y nistagmo.

10 Los procedimientos de preparación de estos agentes son conocidos.

En un procedimiento, isoforona comercialmente disponible se convierte en neramexane en una secuencia de reacción que comprende cinco etapas según el siguiente esquema de reacción (W. Danysz y col., *Current Pharmaceutical Design*, 2002, 8, 835-843):



15 En la primera etapa de la secuencia, la isoforona **1** se convierte en la 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona **2** por adición de conjugado catalizado con CuCl de yoduro de metilmagnesio.

También se sabe que el bromuro de metilmagnesio puede añadirse a isoforona en presencia de cloruro cuproso dando 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona con un rendimiento del 82,5% en peso. Como subproducto se obtuvo 1,3,5,5-tetrametilciclohexadieno con un rendimiento del 6,9% en peso (Kharasch y col., *J. Am. Chem. Soc.*, 1941, 63, 2308).

20 La misma publicación desvela en su parte experimental (página 2313) la adición de cloruro de metilmagnesio a isoforona en presencia de cloruro férrico. Sin embargo, no se ha formado de 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona, pero se han aislado productos completamente diferentes de la misma.

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

25 También Jirgensons y col. (*Eur. J. Med. Chem.* 35 (2000) 555-565) desvelan la fabricación de 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano haciendo reaccionar 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona con un haluro de metilmagnesio. El producto se purificó por medio de cromatografía sobre una columna de gel de sílice.

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

30 En la cuarta etapa, la posterior escisión 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, produce neramexane (1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano) **7** en forma de su clorhidrato.

5 La escisión del grupo cloroacetamido en la amida **6** también se ha investigado ampliamente por Jirgensons y col. (Synthesis 2000, nº 12, 1709 - 1712). Por consiguiente, el 1-cloroacetamido-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano se ha sometido a reflujo en una mezcla 5 : 1 de etanol y ácido acético. Después de un tiempo de reacción de 10 h, la mezcla de reacción se ha diluido con agua y el precipitado resultante se ha aislado. El filtrado se ha alcalinizado y se ha extraído con hexano. Después de la adición de ácido clorhídrico, el 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano en forma de su clorhidrato se ha aislado con un rendimiento del 89% en peso.

El rendimiento global informado con respecto a las cinco etapas de la secuencia de reacción es aproximadamente del 50% en peso.

#### Objetivos de la invención

10 Un objetivo de la invención es mejorar una o más de las etapas de reacción individuales de las etapas de reacción anteriormente citadas con el fin de proporcionar un procedimiento de preparación de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que permita una realización ventajosa a una escala industrial económica. Es otro objetivo minimizar la cantidad de residuo y/o productos químicos sin usar  
15 producidos durante la fabricación de neramexane o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Otro objetivo es optimizar o mejorar el rendimiento y/o selectividad y/o calidad de producto con respecto a neramexane o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Un procedimiento mejorado tal puede considerarse un requisito previo para una fabricación ventajosa de neramexane o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a una escala industrial económica.

#### Resumen de la invención

20 La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende al menos dos etapas seleccionadas de las siguientes etapas (i) a (iv):

(i) convertir isoforona en 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona en presencia de cloruro de metilmagnesio;

25 (ii) convertir 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona en 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano en presencia de cloruro de metilmagnesio;

(iii) convertir 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano en 1-cloroacetamido-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano en presencia de cloroacetamido en disolución ácida;

(iv) convertir 1-cloroacetamido-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano en 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano en presencia de tiourea en agua,

30 en el que se seleccionan las etapas (i) y (ii); o etapas (i) y (iv); o etapas (ii) y (iv).

En una realización se seleccionan las etapas (i), (ii) y (iii).

En una realización se seleccionan las etapas (i), (ii) y (iv).

En una realización se seleccionan las etapas (i), (iii) y (iv).

En una realización se seleccionan las etapas (ii), (iii) y (iv).

35 En una realización se seleccionan las etapas (i), (ii), (iii) y (iv).

En una realización, 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 realización, el procedimiento comprende además la etapa (v):

40 (v) convertir 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en presencia de un ácido.

En una realización, el ácido es ácido metanosulfónico.

En una realización, dicho cloruro de metilmagnesio está libre de cloruro de etilmagnesio.

5 Se ha descubierto que en la secuencia de reacción que comprende las etapas (i) a (iv) según la invención puede omitirse la purificación de uno 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 procedimientos de purificación clásicos tales como destilación o recristalización o cromatografía. Por consiguiente, uno o más de dichos compuestos no se someten a una etapa de purificación y se emplean en una forma no purificada.

10 No cabría esperar que empleando uno o más de los productos intermedios no purificados el compuesto diana, es decir, neramexane, o neramexane en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, pudiera obtenerse en una pureza que fuera suficiente para la aplicación médica. Así, como el procedimiento según la invención permite la omisión de complejas etapas de limpieza de los productos intermedios tales como destilación o recristalización o cromatografía, que comúnmente producen pérdida de producto, es posible un rendimiento de neramexane o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de al menos el 60% en peso. Por consiguiente, el novedoso procedimiento simplificado de producción de neramexane puede realizarse a una escala industrial económica ventajosa.

Descripción detallada de la invención

15 La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano (neramexane) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

- (i) convertir isoforona en 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona en presencia de cloruro de metilmagnesio;
- 20 (ii) convertir 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona en 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano en presencia de cloruro de metilmagnesio;
- (iii) convertir 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano en 1-cloroacetamido-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano en presencia de cloroacetonitrilo en disolución ácida;
- 25 (iv) convertir 1-cloroacetamido-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano en 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano en presencia de tiourea en agua.

Etapa (i): Conversión de isoforona en 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona en presencia de cloruro de metilmagnesio

La conversión en la etapa (i) se efectúa mediante la reacción de isoforona con cloruro de metilmagnesio.

Tal reactivo de Grignard puede producirse a partir de magnesio y el cloruro de metilo respectivo.

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

En una realización, el compuesto de cobre es un haluro de cobre (I). En una realización, el haluro de cobre (I) está seleccionado del grupo que consiste en yoduro de cobre (I), bromuro de cobre (I) o cloruro de cobre (I).

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

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

En una realización, el cloruro de cobre (I) o yoduro de cobre (I) se proporciona en presencia de cloruro de litio.

En una realización, el cloruro de metilmagnesio se hace reaccionar en presencia de cloruro de cobre (I) o yoduro de cobre (I).

40 En una realización, la conversión en la etapa (i) se efectúa mediante la reacción de isoforona con cloruro de metilmagnesio en presencia de yoduro de cobre (I) o cloruro de cobre (I) y cloruro de litio.

En una realización, la relación molar de haluro de cobre (I) con respecto a haluro de litio está en el intervalo de 1:1,5 a 1:2,5.

## ES 2 446 365 T3

En una realización, la relación molar de cloruro de cobre (I) o yoduro de cobre (I) con respecto a cloruro de litio es aproximadamente 1 : 1,5 a 1 : 2,5, o 1 : 2, respectivamente.

La reacción según la etapa (i) se realiza comúnmente en un disolvente.

5 En una realización, el disolvente empleado para la reacción en la etapa (i) es un éter, o en un disolvente que comprende un éter.

Éteres adecuados pueden seleccionarse del grupo que consiste en éter dietílico, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano.

En una realización, dicho éter es tetrahidrofurano.

En una realización, el disolvente empleado en la etapa (i) comprende tetrahidrofurano o es tetrahidrofurano.

10 En una realización, la isoforona se convierte en 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona en presencia de cloruro de metilmagnesio, cloruro de cobre (I) o yoduro de cobre (I) y cloruro de litio en tetrahidrofurano.

En una realización, la isoforona se convierte en 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona en presencia de cloruro de metilmagnesio, yoduro de cobre (I) y cloruro de litio en tetrahidrofurano.

15 En una realización, la isoforona, el compuesto de cobre (I) 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 disolvente, y el reactivo de Grignard, opcionalmente disuelto en un disolvente, se añade a dicha mezcla.

20 En otra realización, 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 presencia de un compuesto de litio tal como haluro de litio (por ejemplo, cloruro de litio). En una realización, dicha mezcla se añade a isoforona. En otra realización, la isoforona se añade a dicha mezcla.

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

En una realización, una mezcla de isoforona, yoduro de cobre (I) y cloruro de litio se proporcionan en tetrahidrofurano. El cloruro de metilmagnesio que se disuelve en tetrahidrofurano se añade a dicha mezcla.

25 En una realización, la concentración de cloruro de metilmagnesio en tetrahidrofurano es del 15 al 30% en peso, o del 20 al 25% en peso basado en la cantidad total de cloruro de metilmagnesio y tetrahidrofurano.

En una realización, la concentración de cloruro de metilmagnesio en tetrahidrofurano es del 23% en peso basado en la cantidad total de cloruro de metilmagnesio y tetrahidrofurano.

30 En una realización, más de un equivalente molar de cloruro de metilmagnesio se emplea por equivalente molar de isoforona.

En una realización, 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 equivalente molar de isoforona.

35 En una realización, la concentración de cloruro de metilmagnesio en tetrahidrofurano es del 23% en peso basado en la cantidad total de cloruro de metilmagnesio y tetrahidrofurano, y se emplean el 10% en peso de catalizador (un equivalente molar de yoduro de cobre (I) y dos equivalentes molares de cloruro de litio) basado en la cantidad de cloruro de metilmagnesio y tetrahidrofurano.

En una realización 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 equivalente molar de isoforona.

En una realización, la adición se realiza de forma que la temperatura pueda controlarse.

40 En una realización, la adición se realiza de forma que la temperatura pueda mantenerse en un intervalo de temperatura relativamente estrecho.

En una realización, 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 avanza comúnmente bastante rápidamente. Normalmente, la reacción puede terminarse después de tres horas o dos horas o incluso una hora, dependiendo de la temperatura de reacción empleada.

5 Después de la reacción de isoforona con el reactivo de Grignard, la mezcla de reacción puede tratarse con agua con el fin de destruir un exceso de reactivo de Grignard, si se ha empleado alguno, respectivamente, para destruir compuestos de magnesio básicos.

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

10 En una realización, la fase orgánica formada se elimina por separación de la fase acuosa. Posteriormente, la fase orgánica puede concentrarse eliminando compuestos orgánicos volátiles a vacío. El residuo es 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona en bruto.

15 En una realización, el producto formado en la etapa (i) se obtiene y se aísla extrayendo la mezcla acuosa con un disolvente orgánico apropiado tal como cloruro de metileno o tolueno o éter de petróleo. Posterior a la extracción, el disolvente se elimina mediante destilación. El residuo líquido que comprende 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona en bruto como se ha obtenido y se aísla puede emplearse sin purificación en la etapa (ii) de la secuencia de reacción.

En otra realización, posterior a la extracción, el extracto puede secarse según procedimientos conocidos: Por ejemplo, el extracto puede secarse sobre sulfato de sodio. Después de separar dicho sulfato por filtración, el disolvente puede eliminarse mediante destilación. El residuo que comprende 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona en bruto como se ha obtenido y aislado puede emplearse sin purificación en la etapa (ii) de la secuencia de reacción.

20 En una realización, el rendimiento de la 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona en bruto como se ha obtenido y aislado en la etapa (i) está en el intervalo del 88% al 96% en peso.

En una realización, el producto en bruto contiene el compuesto diana en una cantidad de al menos el 93% en peso como puede determinarse por cromatografía de gases-líquidos.

25 En una realización, la 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona puede purificarse. En una realización, la 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona puede destilarse.

En otra realización, la 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona en bruto como se ha obtenido en la etapa (i) se emplea en la etapa (ii).

Etapa (ii): Conversión de 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona en 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano en presencia de cloruro de metilmagnesio

30 La conversión de 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona en 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano en la etapa (ii) se efectúa con cloruro de metilmagnesio.

La reacción según la etapa (ii) se realiza comúnmente en un disolvente.

En una realización, dicho disolvente comprende un éter, o el disolvente es un éter.

Los éteres pueden seleccionarse de éter dietílico, 1,4-dioxano o tetrahidrofurano.

35 En una realización, dicho éter es tetrahidrofurano.

En una realización del procedimiento de la invención, el cloruro de metilmagnesio se añade a 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona.

En otra realización, la tetrametilciclohexanona se añade a cloruro de metilmagnesio.

40 En una realización, una disolución de cloruro de metilmagnesio en tetrahidrofurano se añade a una disolución de 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona en tetrahidrofurano.

En otra realización, una disolución de 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona en tetrahidrofurano se añade a una disolución de cloruro de metilmagnesio en tetrahidrofurano.

## ES 2 446 365 T3

En una realización, la concentración de cloruro de metilmagnesio en tetrahidrofurano es del 15 al 30% en peso, o del 20 al 25% en peso, basado en la cantidad total de cloruro de metilmagnesio y tetrahidrofurano.

En una realización, la concentración de cloruro de metilmagnesio en tetrahidrofurano es del 23% en peso basado en la cantidad total de cloruro de metilmagnesio y tetrahidrofurano.

- 5 Por consiguiente, en una realización, una mezcla que comprende cloruro de metilmagnesio y tetrahidrofurano se hace reaccionar con una mezcla que comprende 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona y tetrahidrofurano.

En una realización, una disolución de 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona en tetrahidrofurano se añade a una disolución de cloruro de metilmagnesio en tetrahidrofurano, que contiene 1,2 a 1,75 equivalentes molares de cloruro de metilmagnesio por equivalente molar de 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona.

- 10 En una realización, una disolución de 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona como se ha obtenido en la etapa (i) en tetrahidrofurano se añade a una disolución de cloruro de metilmagnesio en tetrahidrofurano.

En una realización, 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).

- 15 En otra realización, una disolución que comprende cloruro de metilmagnesio en tetrahidrofurano se añade a una disolución que comprende 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona como se ha obtenido en la etapa (i) en tetrahidrofurano.

En una realización, la conversión se realiza de forma que la temperatura esté controlada.

En una realización, la conversión se realiza de forma que la temperatura se mantenga en un intervalo de temperatura relativamente estrecho.

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

Para aislar el 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano formado en la etapa (ii) pueden emplearse básicamente los mismos procedimientos que se tratan anteriormente a propósito del aislamiento de 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona en la etapa (i).

- 25 En una realización, el rendimiento de 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano en bruto oscila entre el 90% y el 100% en peso.

En una realización, el producto en bruto contiene el compuesto diana 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano en una cantidad de al menos el 94% en peso como puede determinarse por cromatografía de gases-líquidos.

En una realización, el 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano puede purificarse. En una realización, el 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano puede destilarse o someterse a cromatografía.

- 30 En otra realización, el 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano se emplea en la etapa (iii) como producto en bruto.

Etapa (iii): Conversión de 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano en 1-cloroacetamido-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano en presencia de cloroacetnitrilo en disolución ácida

La conversión en la etapa (iii) se efectúa por medio de la reacción de 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano con cloroacetnitrilo en disolución ácida.

- 35 La reacción de Ritter de la etapa (iii) puede realizarse según los procedimientos que se han citado en la técnica anterior.

En una realización, dicho ácido está seleccionado del grupo que consiste en ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosforoso, ácido acético, o mezclas de los mismos.

En una realización, los ácidos se emplean como ácidos concentrados.

- 40 En una realización se emplean ácido sulfúrico y ácido acético. En una realización, el ácido sulfúrico es ácido sulfúrico concentrado y el ácido acético es ácido acético glacial.

## ES 2 446 365 T3

En una realización, el 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano como se ha obtenido y aislado en la etapa (ii) y el cloroacetnitrilo se proporcionan en ácido acético, y se añade ácido sulfúrico a dicha mezcla.

En otra realización, el 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano como se ha obtenido y aislado en la etapa (ii) se proporciona en ácido acético, y se añade una mezcla de cloroacetnitrilo y ácido sulfúrico a dicha mezcla.

- 5 En una realización, el 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano y el ácido acético se proporcionan en una relación de peso de 1 : 1,5 a 1 : 2,5.

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

- 10 En otra realización se emplean de 1,5 a 2,5 equivalentes molares de cloroacetnitrilo y de 2,5 a 3,5 equivalentes molares de ácido sulfúrico por equivalente molar de 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano.

En otra realización se emplean aproximadamente 2 equivalentes molares de cloroacetnitrilo y 3 equivalentes molares de ácido sulfúrico por equivalente molar de 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano.

- 15 En una realización, el 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano y el ácido acético se proporcionan en una relación de peso de 1 : 1,5 a 1 : 2,5, y se emplean de 1,5 a 2,5 equivalentes molares de cloroacetnitrilo y de 2,5 a 3,5 equivalentes molares de ácido sulfúrico por equivalente molar de 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano.

En una realización, dicho ciclohexanol y ácido acético se proporcionan en una relación de peso de aproximadamente 1 : 2, y se emplean 2 equivalentes molares de cloroacetnitrilo y 3 equivalentes molares de ácido sulfúrico.

- 20 En una realización, la adición de ácido sulfúrico o la mezcla de cloroacetnitrilo y ácido sulfúrico se realiza de forma que la temperatura de reacción se mantenga en un intervalo de 0 °C a 30 °C, o 0 °C a 20 °C, o 0 °C a 15 °C, o 5 °C a 10 °C.

En general, la reacción avanza relativamente rápido hacia el compuesto diana. En una realización, la reacción puede terminarse después de 2 horas, o incluso una hora.

Después de terminar la reacción, la mezcla de reacción puede verterse en agua o hielo o hielo y agua con el fin de procesar la mezcla. El 1-cloroacetamido-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano que precipita puede aislarse por filtración.

- 25 El precipitado puede lavarse con agua con el fin de eliminar el ácido adherente.

En una realización, el rendimiento de producto en bruto está en el intervalo del 98 al 100% en peso.

En una realización, el 1-cloroacetamido-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano puede purificarse. En una realización, el 1-cloroacetamido-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano puede recristalizarse.

- 30 En una realización, el 1-cloroacetamido-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano como se ha obtenido en la etapa (iii) puede emplearse en la etapa (iv) como el bruto, es decir, el producto no purificado. El compuesto puede emplearse en forma secada o en forma todavía húmeda.

Etapa (iv): Conversión de 1-cloroacetamido-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano en 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano en presencia de tiourea en agua

- 35 La conversión en la etapa (iv) se efectúa mediante la reacción de 1-cloroacetamido-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano con tiourea en agua.

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

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

- 40 En una realización, dicho disolvente orgánico es un alcohol seleccionado del grupo que consiste en metanol, etanol, propanol, butanol, etilenglicol.

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

## ES 2 446 365 T3

En otra realización, la mezcla como se emplea en la etapa (iv) está sustancialmente libre de un disolvente orgánico.

El término “*sustancialmente libre de un disolvente orgánico*” prevé que la mezcla contenga dicho disolvente orgánico en una cantidad del 0 al 5% en peso basado en la cantidad de agua, o del 0 al 3% en peso, o del 0 al 1% en peso.

5 En una realización, la relación de peso de tiourea con respecto a agua está en el intervalo de 1 : 0,5 a 1 : 50, o de 1 : 1 a 1 : 20, o de 1 : 2 a 1 : 10.

Aunque la reacción según la etapa (iv) puede realizarse sin la adición de un ácido, la adición de un compuesto tal puede acelerar la conversión de 1-cloroacetamido-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano en 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano.

Por consiguiente, en una realización, la mezcla de la etapa (iv) comprende además un ácido.

10 Ácidos que pueden emplearse son, pero no se limitan a, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosforoso, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido acético, ácido benzoico. Por consiguiente, pueden usarse ácidos inorgánicos, además de orgánicos.

La cantidad de ácido empleado, si lo hay, puede estar en un intervalo relativamente estrecho.

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

En una realización, el ácido empleado es ácido clorhídrico.

Con el fin de acelerar adicionalmente la conversión de 1-cloroacetamido-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano, la mezcla empleada en la etapa (iv) se calienta.

20 El término “*calentamiento*” prevé que la mezcla empleada en la etapa (iv) se fije a una temperatura por encima de la temperatura ambiente.

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

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

25 En todavía otra realización, la mezcla se calienta hasta la temperatura de reflujo de la mezcla.

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

La conversión de 1-cloroacetamido-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano en 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano según la etapa (iv) puede controlarse por procedimientos cromatográficos comunes, por ejemplo, por cromatografía de gases-líquidos.

35 En una realización, en la etapa (iv) se emplean 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 al 1.500% en peso de agua basado en la cantidad de tiourea y 1-cloroacetamido-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano a temperatura de reflujo.

40 En una realización, dicho 1-cloroacetamido-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano se hace reaccionar con aproximadamente 1,2 equivalentes molares de tiourea y 2 equivalentes molares de ácido clorhídrico en 8 veces la cantidad de agua (en peso basado en 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) avanza bastante rápido.

En una realización, en la que la etapa (iv) se realiza en agua que está sustancialmente libre de un disolvente orgánico, y en la que el calentamiento se realiza a temperatura de reflujo, es decir, a una temperatura de

aproximadamente 100 °C, y en la que se añade un ácido, la conversión puede incluso terminarse después de 2 horas, o incluso 1 hora.

En una realización, 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.

- 5 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 realización, con el fin de aislar la amina producida, el procedimiento de la invención comprende además la adición de álcali a la mezcla para fijar el pH a un valor de al menos 7, y eliminar por separación el 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano de la mezcla.

- 10 En dicha realización, preferentemente después de enfriarse la mezcla, la amina se separa de la fase acuosa después de la adición de álcali, y puede eliminarse por separación.

- 15 En otra realización, la amina puede extraerse de la mezcla que, después de la adición de álcali, comprende una fase acuosa y una orgánica, con un disolvente orgánico, que no es miscible con agua. Disolventes adecuados son disolventes tales como cloruro de metileno, tolueno o éter de petróleo. Posterior a la extracción, el extracto puede secarse usando sulfato de sodio o similares. Después de eliminar el disolvente mediante evaporación se obtiene la amina en bruto.

- 20 En una realización, el rendimiento de producto en bruto es aproximadamente mejor del 95% en peso del teórico, o incluso casi cuantitativo. El producto en bruto contiene en general el compuesto diana en una cantidad muy alta de al menos el 95%, o al menos el 97%, o al menos el 99% en peso como se ha determinado por cromatografía de gases-líquidos.

En una realización, si fuera necesario, la amina en bruto puede purificarse adicionalmente mediante destilación.

El producto como se ha obtenido y aislado en la etapa (iv) puede emplearse sin más purificación en la etapa (v) del procedimiento según la invención.

- 25 Sin embargo, en una realización, también es posible separar por destilación los compuestos del producto en bruto que tiene una mayor volatilidad que el 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano, y emplear el residuo en la etapa (v).

En una realización, el 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano se purifica mediante destilación.

- 30 Se ha descubierto inesperadamente que el procedimiento empleado en la etapa (iv) acorta considerablemente el tiempo de reacción con respecto al tiempo de reacción como se ha desvelado en los procedimientos de la técnica anterior. Simplifica adicionalmente considerablemente el procesamiento de la amina que va a producirse, ya que no es necesaria una adición de agua y filtración de un precipitado como se ha citado en la sección de Antecedentes. El rendimiento de amina es alto y casi cuantitativo. Así, el procedimiento novedoso puede realizarse ventajosamente a una escala industrial económica.

Selección de al menos dos etapas de la etapa (i) a (iv)

En una realización, dos etapas se seleccionan de la etapa (i) a (iv).

- 35 Por consiguiente, en una realización, se seleccionan las etapas (i) y (ii).

En otra realización se seleccionan las etapas (i) y (iv).

En otra realización se seleccionan las etapas (ii) y (iv).

En una realización se seleccionan tres etapas de la etapa (i) a (iv).

Por consiguiente, en una realización, se seleccionan las etapas (i), (ii) y (iii).

- 40 En una realización se seleccionan las etapas (i), (ii) y (iv).

En otra realización se seleccionan las etapas (i), (iii) y (iv).

En otra realización se seleccionan las etapas (ii), (iii) y (iv).

En una realización se seleccionan cuatro etapas de la etapa (i) a (iv).

Por consiguiente, en una realización, se seleccionan las etapas (i), (ii), (iii) y (iv).

5 En una realización, el procedimiento comprende al menos dos etapas seleccionadas de las siguientes etapas (i) a (iv):

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

(ii) convertir 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona en 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano en presencia de cloruro de metilmagnesio en presencia de tetrahidrofurano;

10 (iii) convertir 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano en 1-cloroacetamido-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano en presencia de cloroacetnitrilo en presencia de ácido acético y ácido sulfúrico;

(iv) convertir 1-cloroacetamido-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano en 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano en presencia de tiourea en presencia de agua y ácido clorhídrico.

15 *Uso de 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona, 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano, 1-cloroacetamido-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano no purificados*

En una realización, 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 ha obtenido en las etapas (i) a (iii) respectivas no se somete a una etapa de purificación.

20 Por consiguiente, el procedimiento según la invención prevé que al menos uno de los productos intermedios 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona, 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano, 1-cloroacetamido-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano, se emplee en la etapa de reacción correspondiente justo en la misma forma que se ha obtenido en la etapa previa de la secuencia de reacción, es decir, sin someter el al menos un producto intermedio preparado en la secuencia de etapas (i) a (iii) a una etapa de purificación.

25 El término “*etapa de purificación*” engloba la recristalización, destilación o cromatografía, o combinaciones de las mismas, del compuesto dado en la respectiva etapa de reacción.

30 El término “*no se ha sometido a una etapa de purificación*” permite etapas de procesamiento convencionales tales como la eliminación de un disolvente de una mezcla que comprende dicho compuesto (aquí: 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona, 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametil-ciclohexano, 1-cloroacetamido-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano), y dicho disolvente mediante destilación, o la extracción de dicho compuesto compuesto de una fase acuosa por medio de un disolvente, o el secado de una mezcla que comprende dicho compuesto y un disolvente usando, por ejemplo, sulfato de sodio anhidro, el secado de dicho compuesto a vacío, el lavado de un compuesto sólido con un líquido, y similares.

Purificación por “*recristalización*”, “*destilación*” o “*cromatografía*” son los procedimientos clásicos empleados para purificar compuestos químicos tales como compuestos orgánicos tanto a escala de laboratorio como industrial.

35 La recristalización es un procedimiento de separación de mezclas basado en diferencias de los compuestos contenidos en su interior en sus solubilidades en un disolvente o una mezcla de disolventes. Si un compuesto va a purificarse por recristalización, se disuelve en un disolvente apropiado, que luego se deja enfriar. Esto hace que el compuesto purificado deseado baje (recristalización) en la disolución. Sin embargo, también es posible añadir a la disolución otro disolvente, en el que el compuesto deseado es insoluble, hasta que los compuestos deseados empiecen a precipitar. Por consiguiente, en el significado de la presente invención, el término “*recristalización*” significa que un compuesto tiene que transferirse a una condición disuelta y precipita o se precipita de dicha condición disuelta para formar el compuesto purificado.

45 La destilación es un procedimiento de separación de mezclas basándose en diferencias de los compuestos contenidos en su interior en sus volatilidades en una mezcla de líquidos en ebullición. Por consiguiente, en el significado de la presente invención, el término “*destilación*” como se menciona en la definición del término “*purificación*” significa que un compuesto tiene que transferirse de la fase líquida a la fase vapor y se condensa posteriormente para formar el compuesto purificado.

La cromatografía en la química es un procedimiento de separación de mezclas basado en diferencias en la distribución de los compuestos contenidos en su interior entre una fase estacionaria y una fase móvil para formar el compuesto purificado. Un procedimiento típico es cromatografía en columna que puede usarse para aplicaciones preparativas.

- 5 Por consiguiente, 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 como se prepara en la secuencia de la etapa (i) a la etapa (iii) no se somete a ninguna de las etapas de purificación anteriormente definidas, y se emplea en las posteriores etapas (ii) a (iv) respectivas sin emplear dichas etapas de purificación.

- 10 Así, en una realización del procedimiento según la invención, uno de 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona, 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano, 1-cloroacetamido-1,3,3,5,5-penta-metilciclohexano, ni se somete a recristalización ni a destilación ni a cromatografía.

En una realización, el 3,3,5,5-tetrametilciclohexanol como se ha obtenido en la etapa (i) no se ha sometido a una etapa de purificación.

- 15 A temperatura ambiente (25 °C), la 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona como se ha obtenido en la etapa (i) y se emplea en la etapa (ii) es un líquido. En una realización, 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 vapor y se condensa posteriormente para formar el producto purificado.

El compuesto tampoco se somete a cromatografía. Esto significa que la 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona no se distribuye entre una fase estacionaria y una móvil para formar el producto purificado.

- 20 Debido al alto rendimiento y pureza del compuesto en bruto como se ha obtenido en la etapa (i), la 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona puede emplearse en la siguiente etapa (ii) de la secuencia de reacción como el producto en bruto. La aplicación del producto en bruto en la posterior etapa (ii) es posible, ya que la reacción de isoforona con cloruro de metilmagnesio, contraria a la reacción con yoduro de metilmagnesio o bromuro de metilmagnesio, suprime en la medida de lo posible la formación del subproducto anteriormente tratado.

- 25 Por consiguiente, el uso de cloruro de metilmagnesio para convertir isoforona en 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona es ventajoso con respecto a los usos respectivos del bromuro de metilmagnesio y yoduro de metilmagnesio. Esto se refiere particularmente a la supresión de subproductos y/o al alto rendimiento alcanzable y/o la posibilidad de aplicar el compuesto obtenido como producto en bruto en la etapa (ii) de la secuencia de reacción como se ha tratado en la sección de Antecedentes. Como el procedimiento según la invención permite la omisión de complejas etapas de limpieza del compuesto tales como destilación o recristalización o cromatografía, que comúnmente producen pérdida de producto, y como el compuesto diana también puede emplearse en una forma no purificada en la siguiente etapa de reacción (ii) de la secuencia de preparación de neramexane o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se cita en la sección de Antecedentes, el novedoso procedimiento simplificado puede realizarse a una escala industrial económica ventajosa.

- 35 En otra realización, el 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano como se ha obtenido en la etapa (ii) no se ha sometido a una etapa de purificación.

- 40 A temperatura ambiente, el 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano como se ha obtenido en la etapa (ii) y se emplea en la etapa (iii) es un líquido. En una realización, 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 vapor y se condensa posteriormente para formar el producto purificado.

El compuesto tampoco se somete a cromatografía. Esto significa que el 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano no se distribuye entre una fase estacionaria y una móvil para formar el producto purificado.

- 45 Debido al alto rendimiento y pureza del compuesto en bruto como se ha obtenido en la etapa (ii), el 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano puede emplearse en la siguiente etapa (iii) de la secuencia de reacción como el producto en bruto.

- 50 En esta realización, el uso de cloruro de metilmagnesio para convertir 3,3,5,5-tetrametilciclohexano en 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano es ventajoso con respecto a los usos respectivos de bromuro de metilmagnesio y yoduro de metilmagnesio. Esto se refiere particularmente al alto rendimiento alcanzable y la posibilidad de aplicar el compuesto obtenido como producto en bruto en la secuencia de reacción como se trata en la sección de Antecedentes. Como el procedimiento según la invención permite la omisión de complejas etapas de limpieza del producto intermedio tales como destilación o recristalización o cromatografía, que comúnmente producen pérdida de producto, y como el compuesto diana también puede emplearse en una forma no purificada en la siguiente etapa de

reacción (iii) de la secuencia de preparación de neramexane o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se cita en la sección de Antecedentes, el novedoso procedimiento simplificado puede realizarse a una escala industrial económica ventajosa.

5 En una realización, el 1-cloroacetamido-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano como se ha obtenido en la etapa (iii) no se ha sometido a una etapa de purificación.

A temperatura ambiente, el 1-cloroacetamido-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano como se ha obtenido en la etapa (iii) y empleado en la etapa (iv) es un sólido. En una realización, 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 de dicha condición disuelta para formar el producto purificado.

10 El compuesto tampoco se somete a cromatografía. Esto significa que el 1-cloroacetamido-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano no se distribuye entre una fase estacionaria y una móvil para formar el producto purificado.

15 Se descubre que empleando en la etapa (iii) 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano como se ha obtenido en la reacción de un haluro de metilmagnesio con 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona sin haber sido sometido a una etapa de purificación tal como destilación o cromatografía produce un alto rendimiento de 1-cloroacetamido-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano en bruto, oscilando el rendimiento del 90 al 100% en peso. Como el procedimiento según la invención permite la omisión de complejas etapas de limpieza del producto intermedio tal como destilación o recristalización o cromatografía, que comúnmente producen pérdida de producto, y como el compuesto diana también puede emplearse en una forma no purificada en la siguiente etapa de reacción (iv) de la secuencia de preparación de neramexane o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se ha citado en la sección de Antecedentes, el novedoso procedimiento simplificado puede realizarse a una escala industrial económica ventajosa.

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

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

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

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

En una realización, el procedimiento comprende al menos dos etapas seleccionadas de las siguientes etapas (i) a (iv):

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

(ii) convertir 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona como se ha obtenido en la etapa (i) en 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano en presencia de cloruro de metilmagnesio en presencia de tetrahidrofurano;

(iii) convertir 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano como se ha obtenido en la etapa (ii) en 1-cloroacetamido-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano en presencia de cloroacetnitrilo en presencia de ácido acético y ácido sulfúrico;

40 (iv) convertir 1-cloroacetamido-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano como se ha obtenido en la etapa (iii) en 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano en presencia de tiourea en presencia de agua y ácido clorhídrico,

en el que 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 ha sometido a una etapa de purificación.

Etapas (v): Conversión de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano en una sal del mismo en presencia de un ácido

45 En una realización, el 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano se convierte en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo mediante adición de un ácido apropiado.

Por consiguiente, el procedimiento comprende la etapa adicional (v):

(v) convertir 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en presencia de un ácido.

5 Con el fin de la presente divulgación, el término “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a sales de neramexane que son fisiológicamente tolerables y que normalmente no producen reacciones inapropiadas cuando se administran a un mamífero (por ejemplo, ser humano). Normalmente, el término “sal farmacéuticamente aceptable” significa autorizado por una agencia reguladora del gobierno federal o estatal o enumerado en la Farmacopea estadounidense u otra farmacopea generalmente reconocida para su uso en mamíferos, y más particularmente en seres humanos.

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

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

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

25 En una realización, antes de la adición de un ácido, el 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano como se ha obtenido y aislado en la etapa (iv) se disuelve o dispersa o suspende en un disolvente o una mezcla de dos o más disolventes.

30 Disolventes adecuados son disolventes tales como acetona, anisol, acetato de butilo, t-butil metil éter, cumeno, sulfóxido de dimetilo, acetato de etilo, éter etílico, formiato de etilo, heptano, acetato de i-butilo, acetato de i-propilo, acetato de metilo, metiletilcetona, metil-i-butilcetona, pentano, acetato de propilo, tetrahidrofurano, 1,1-dietoxipropano, 1,1-dimetoximetano, 2,2-dimetoxipropano, isoctano, éter isopropílico, metil-i-propilcetona y metiltetrahidrofurano.

En una realización también puede emplearse una mezcla de un disolvente y agua tal como metiletilcetona y agua.

Posterior a la disolución o dispersión o suspensión, un ácido apropiado se añade con el fin de permitir la formación de la sal. Dicho ácido también puede disolverse o dispersarse o suspenderse en uno o más de los disolventes anteriormente definidos.

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

El disolvente que se adhiere al precipitado puede eliminarse por secado y/o a vacío.

En una realización, el ácido empleado es ácido clorhídrico, y la sal resultante de la etapa (v) es el cloruro.

40 En otra realización, el ácido es ácido metanosulfónico. La sal resultante producida en la etapa (v) es el mesilato. El punto de fusión del mesilato es 173,1 °C como se ha determinado por calorimetría diferencial de barrido empleando una tasa de calentamiento de 10 K min<sup>-1</sup>.

En una realización, el rendimiento de la sal es al menos del 95% en peso que tiene una pureza de al menos el 98,5% en peso.

En otra realización, la pureza tiene al menos el 99,9% en peso.

45 En una realización, el rendimiento global de la secuencia de reacción que comprende las etapas (i) a (v) es de al menos el 65% en peso.

En otra realización, el ácido empleado es ácido bromhídrico, o ácido acético, o ácido cítrico, o ácido maleico, o ácido succínico, y la sal resultante es el bromuro, o el acetato (p.f. 142,2 °C), o el monocitrato (p.f. 151,5 °C), o el monomaleinato (p.f. 160,1 °C), o el monosuccinato (p.f. 177,2 °C).

Pueden existir sales de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano en formas polimórficas o pseudopolimórficas.

- 5 El término “*polimorfismo*” define la capacidad de un material sólido para existir en más de una forma o estructura cristalina.

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

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

- 10 Con el fin de la presente divulgación, las dos formas polimórficas se denominan forma A y forma E.

Con el fin de la presente divulgación, las tres formas pseudopolimórficas son la forma de monohidrato llamada la forma B, la forma de sesquihidrato llamada la forma C y la forma de trihidrato llamada la forma D.

- 15 En una realización, la forma A puede prepararse secando clorhidrato de neramexane a aproximadamente 50 °C/100 mbar (10 kPa). La forma A puede contener agua en una cantidad de hasta aprox. el 0,7% en peso, sin embargo, la forma puede secarse completamente. Tal forma se llama en el presente documento la forma A'.

Las formas A y E están enantiótrópicamente relacionadas, es decir, pueden transformarse reversiblemente entre sí cambiando la temperatura. La forma A de baja temperatura (punto de fusión 221 °C) es termodinámicamente estable hasta al menos 70 °C. Por encima de 70 °C se transfiere a la forma E de alta temperatura E (p.f. 241 °C).

- 20 A 25 °C, la forma A puede transformarse en los hidratos a por encima de aprox. el 50% de humedad relativa (h.r.). La forma C es la forma más estable de los pseudopolimorfos. A 25 °C y por debajo de aprox. el 25% de h.r., la forma C puede transformarse en la forma A y a 40 °C por debajo de aprox. el 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, o forma A', o forma E, de clorhidrato de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano.

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

Los polimorfos y pseudopolimorfos pueden caracterizarse por difracción de rayos X de polvo. Las muestras de las formas A, B y D generalmente presentan tres a cuatro picos fuertes. Las muestras molidas muestran sorprendentes variaciones en la intensidad pico en comparación con las muestras sin moler.

- 30 *1-amino-1-etil-3,3,5,5-tetrametilciclohexano y 1-amino-3-etil-1,3,5,5-tetrametilciclohexano como productos secundarios*

- 35 En una realización de la secuencia de reacción según las etapas (i) a (iv), respectivamente, según las etapas (i) a (v), en la que la conversión según la etapa (i) se efectúa usando un reactivo de Grignard de metilmagnesio tal como cloruro de metilmagnesio, además de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano, respectivamente, una sal de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano, pueden formar adicionalmente compuestos de amino, que son diferentes del compuesto diana 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexilamina o la sal respectiva del mismo.

En una realización pueden formarse tres productos secundarios. Pueden detectarse, por ejemplo, por análisis cromatográfico de gases.

- 40 En una realización, el 1-amino-3-etil-1,3,5,5-tetrametilciclohexano puede formarse como producto secundario. Como este compuesto tiene dos centros quirales, pueden detectarse dos diaestereómeros.

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

- 45 En una realización, la aparición de 1-amino-3-etil-1,3,5,5-tetrametilciclohexano puede atribuirse a la adición de un grupo etilo en lugar de un grupo metilo a la isoforona en la etapa (i) dando la ciclohexanona respectiva. Si posterior a la adición se realiza la secuencia análoga a las etapas (ii) a (iv), respectivamente análoga a las etapas (i) a (v), se forma dicha amina, respectivamente una sal de la misma.

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

- 5 En una realización, la aparición de dichos productos secundarios puede atribuirse a la contaminación del reactivo de Grignard de metilmagnesio empleado con un reactivo de Grignard de etilmagnesio.

En una realización, la aparición de dichos productos secundarios puede suprimirse empleando un reactivo de Grignard de metilmagnesio purificado que está libre de un reactivo de Grignard de etilmagnesio tal como cloruro de etilmagnesio.

- 10 En una realización, el cloruro de metilmagnesio contiene menos del 1% en peso de cloruro de etilmagnesio basado en la cantidad total de cloruro de metilmagnesio y cloruro de etilmagnesio, o menos del 0,5% en peso, o menos del 0,1% en peso.

- 15 En una realización pueden eliminarse productos secundarios no deseados del producto diana purificando la amina obtenida según la etapa (iv). En una realización, la amina puede purificarse mediante destilación en la que se eliminan los productos secundarios.

En otra realización, la sal obtenida según la etapa (v) se purifica. En una realización, dicha sal puede purificarse por una etapa de recristalización. Un disolvente adecuado es, por ejemplo, un disolvente seleccionado de los disolventes como se usan en la etapa (v). En una realización, el disolvente es anisol. En una realización, la sal es el mesilato.

- 20 La secuencia de reacción como se cita en la sección de Antecedentes proporciona el compuesto diana neramexane con un rendimiento de aproximadamente el 51%. El rendimiento global de la secuencia de reacción correspondiente que comprende las etapas (i) a (iv) de la aplicación objeto es al menos del 65% en peso. Los Ejemplos 1 a 5 incluso proporcionaron el compuesto diana con un rendimiento global de aproximadamente el 88%. Así, en comparación con la secuencia de reacción conocida, la secuencia de reacción según la invención mejora el rendimiento de neramexane. No cabría esperar que empleando uno o más de los productos intermedios no purificados, el compuesto diana, es decir, neramexane, o neramexane en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, pudiera obtenerse en una pureza que es suficiente para la aplicación médica. Como el procedimiento según la invención permite la omisión de complejas etapas de limpieza de los productos intermedios tales como destilación o recristalización o cromatografía, que comúnmente producen pérdida de producto, el novedoso procedimiento simplificado de producción de neramexane puede realizarse a una escala industrial económica ventajosa.

- 30 La Figura 1 a 10 presenta diagramas de difracción de rayos X de polvo de las formas A, A', B, C, D y E. El eje x muestra  $2\theta / d [A]$ , el eje y la intensidad en unidades arbitrarias.

Figura 1: Forma A

Figura 2: Forma A molida

Figura 3: Forma A'

- 35 Figura 4: Forma B

Figura 5: Forma B molida

Figura 6: Forma C

Figura 7: Forma C molida

Figura 8: Forma D

- 40 Figura 9: Forma D molida

Figura 10: Forma E

## Ejemplos

### Ejemplo 1

- 45 Una mezcla de 93 g de cloruro de metilmagnesio y 372 g de tetrahidrofurano se añade gota a gota a una mezcla con agitación de 139 g de isoforona, 19 de yoduro de cobre (I), 8,4 g de cloruro de litio y 1.550 g de tetrahidrofurano, en el que los compuestos inorgánicos se han disuelto antes de la adición gota a gota. La tasa de goteo está seleccionada de forma que la temperatura de la mezcla pueda mantenerse entre 5 y 15 °C. Después de terminar la adición, la mezcla se agita durante 60 minutos. Posteriormente se añade ácido clorhídrico diluido para descomponer

un exceso de cloruro de metilmagnesio, y para descomponer compuestos de magnesio básicos. La mezcla se extrae dos veces con éter de petróleo. Los extractos se combinan y se lavan con amoníaco. Posteriormente, el disolvente se separa por destilación. El rendimiento de compuesto diana en bruto es cuantitativo (153 g). El contenido de 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona en el producto en bruto es aproximadamente del 91% en peso como se ha determinado por cromatografía de gases-líquidos. El producto en bruto contiene aproximadamente el 2% en peso de isoforona sin reaccionar, menos del 1% en peso de 1,3,5,5-tetrametilciclohexanol generado por adición en 1,2 del reactivo de Grignard a isoforona, u olefinas generadas de dicho compuesto, y el 1% en peso de 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano.

### Ejemplo 2

Una mezcla de 153 g de 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona como se ha obtenido en el Ejemplo 1 y 153 g de tetrahidrofurano se añaden gota a gota a una mezcla con agitación de 93 g de cloruro de metilmagnesio y 372 g de tetrahidrofurano. La tasa de goteo está seleccionada de forma que la temperatura de la mezcla pueda mantenerse entre 5 y 15 °C. Después de terminar la adición, la mezcla se agita durante 60 minutos. Posteriormente, se añade ácido clorhídrico diluido para descomponer un exceso de cloruro de metilmagnesio, y para descomponer compuestos de magnesio básicos. La mezcla se extrae dos veces con éter de petróleo. Los extractos se combinan y el disolvente se separa por destilación. El rendimiento en bruto de 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano es cuantitativo (170 g). El contenido de compuesto diana en el producto en bruto es aproximadamente el 95% en peso como se ha determinado por cromatografía de gases-líquidos.

### Ejemplo 3

Se añaden gota a gota 294 g de ácido sulfúrico concentrado a una mezcla con agitación de 170 g de 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano en bruto como se ha obtenido en el Ejemplo 2, 150 g de cloroacetnitrilo y 320 g de ácido acético glacial. La tasa de goteo está seleccionada de forma que la temperatura de la mezcla de reacción pueda mantenerse entre 5 y 10 °C. Después de terminar el goteo, la mezcla se agita durante otros 60 minutos. Posteriormente, la mezcla se vierte en una mezcla de hielo y agua. El compuesto diana que precipita el 1-cloroacetamido-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano se separa por filtración. Después de secar se obtienen 230 g de compuesto diana. El rendimiento es casi cuantitativo (94%).

### Ejemplo 4

Una mezcla de 245 g de 1-cloroacetamido-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano como se prepara según el Ejemplo 3, 91 g de tiourea, 2.700 g de agua y 220 g de ácido clorhídrico (ácido al 33%) se calientan a reflujo. Después de un tiempo de reacción de 6 horas, la mezcla se enfría a temperatura ambiente, y el pH de la mezcla se fija a un valor de al menos 7 añadiendo hidróxido sódico. Posteriormente, la mezcla se extrae dos veces con éter de petróleo. Los extractos se combinan. Después de eliminar por destilación el éter de petróleo se obtiene 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano en bruto con un rendimiento del 97% en peso (159 g). El producto en bruto tuvo un contenido de compuesto diana del 97% en peso como se ha determinado por cromatografía de gases-líquidos. El producto se purifica mediante destilación.

### Ejemplo 5

101 g de ácido metanosulfónico se añaden gota a gota a una mezcla de 169 g de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano como se ha obtenido en el Ejemplo 4 en 1.860 g acetato de etilo, de manera que la temperatura pueda mantenerse entre 0 y 5 °C. Después de agitar la mezcla durante 60 minutos, el precipitado se separa por filtración, se lava con acetato de etilo y se seca a vacío. El rendimiento de producto es 241 g en peso (91%).

**REIVINDICACIONES**

1. Procedimiento de preparación de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende al menos dos etapas seleccionadas de las siguientes etapas (i) a (iv):
- (i) convertir isoforona en 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona en presencia de cloruro de metilmagnesio;
- 5 (ii) convertir 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona en 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano en presencia de cloruro de metilmagnesio;
- (iii) convertir 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano en 1-cloroacetamido-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano en presencia de cloroacetnitrilo en disolución ácida;
- 10 (iv) convertir 1-cloroacetamido-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano en 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano en presencia de tiourea en agua, en el que se seleccionan las etapas (i) y (ii); o
- en el que se seleccionan las etapas (i) y (iv); o
- en el que se seleccionan las etapas (ii) y (iv).
2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que se seleccionan las etapas (i), (ii) y (iii).
3. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que se seleccionan las etapas (i),
- 15 (ii) y (iv).
4. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que se seleccionan las etapas (i), (iii) y (iv).
5. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que se seleccionan las etapas (ii), (iii) y (iv).
- 20 6. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que se seleccionan las etapas (i), (ii), (iii) y (iv).
7. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que 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 ha sometido a una etapa de purificación.
- 25 8. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende además la etapa (v):
- (v) convertir 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en presencia de un ácido.
9. Procedimiento según la reivindicación 8, en el que el ácido es ácido metanosulfónico, y la sal resultante producida en la etapa (v) es el mesilato.
- 30 10. Procedimiento según la reivindicación 8, en el que el ácido es ácido metanosulfónico, y la sal resultante producida en la etapa (v) es el cloruro.
11. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que dicho cloruro de metilmagnesio está libre de cloruro de metilmagnesio.

Fig. 1

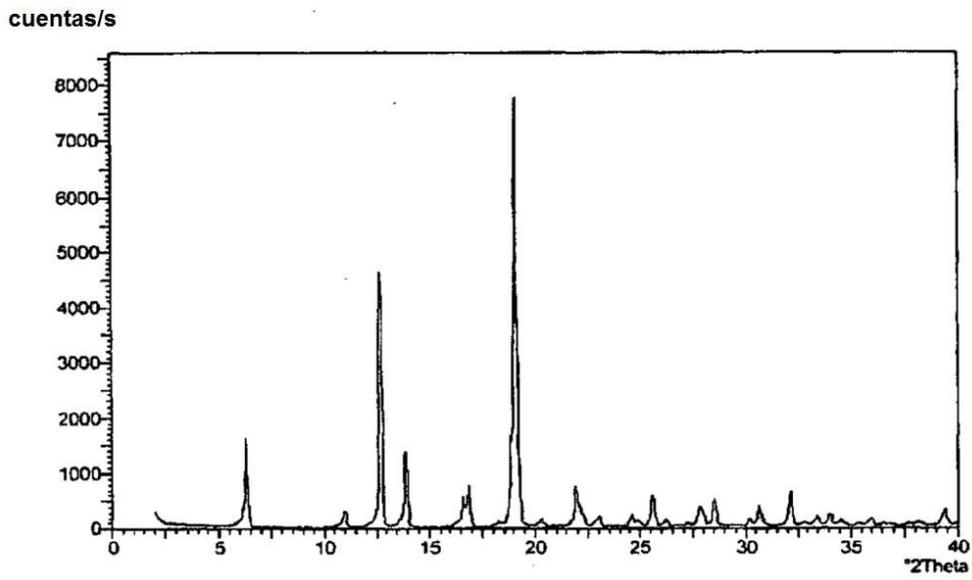


Fig. 2

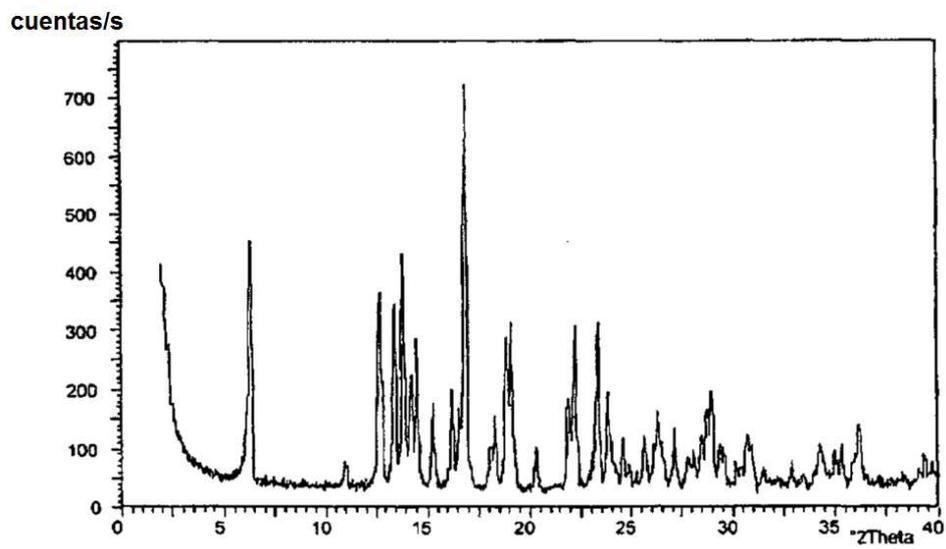


Fig. 3

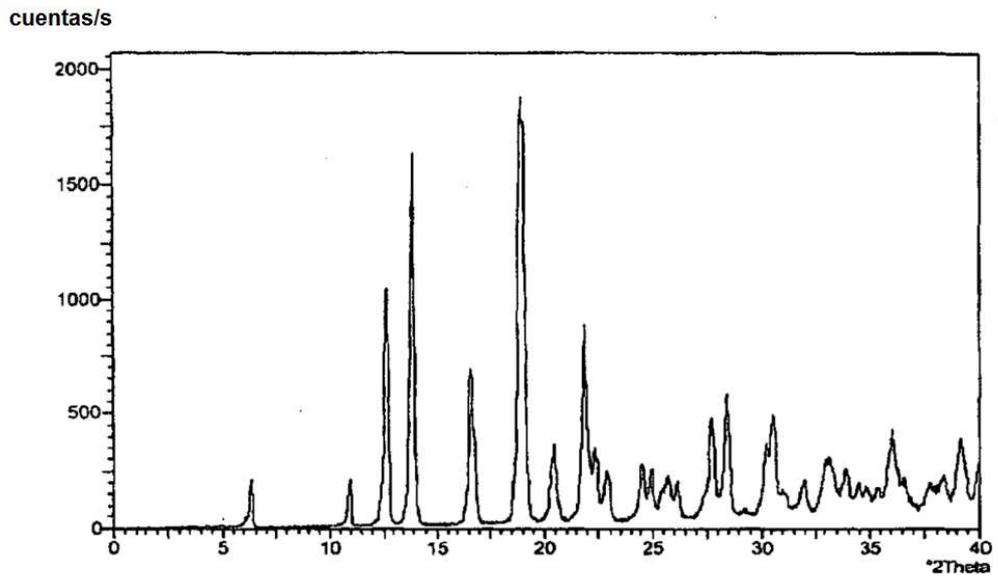


Fig. 4

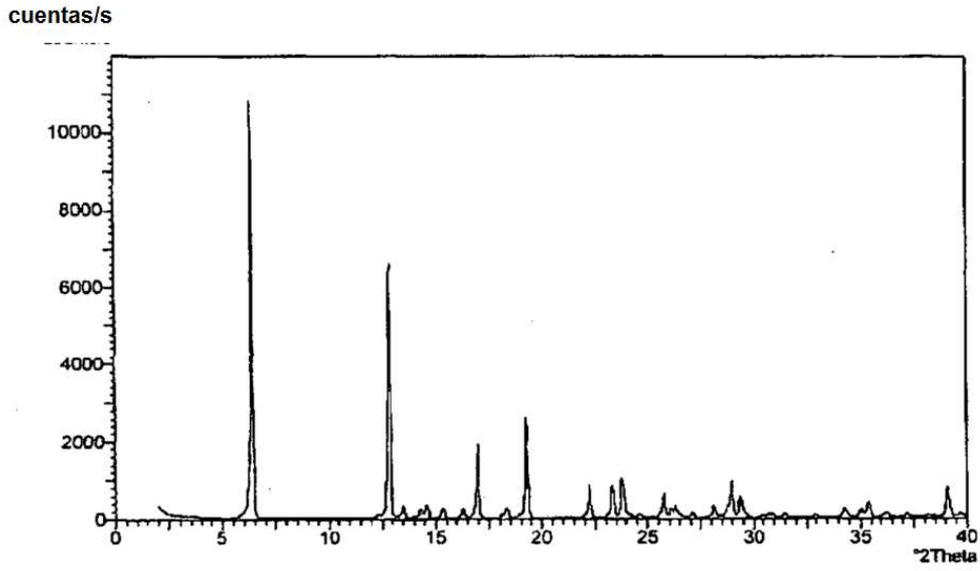


Fig. 5

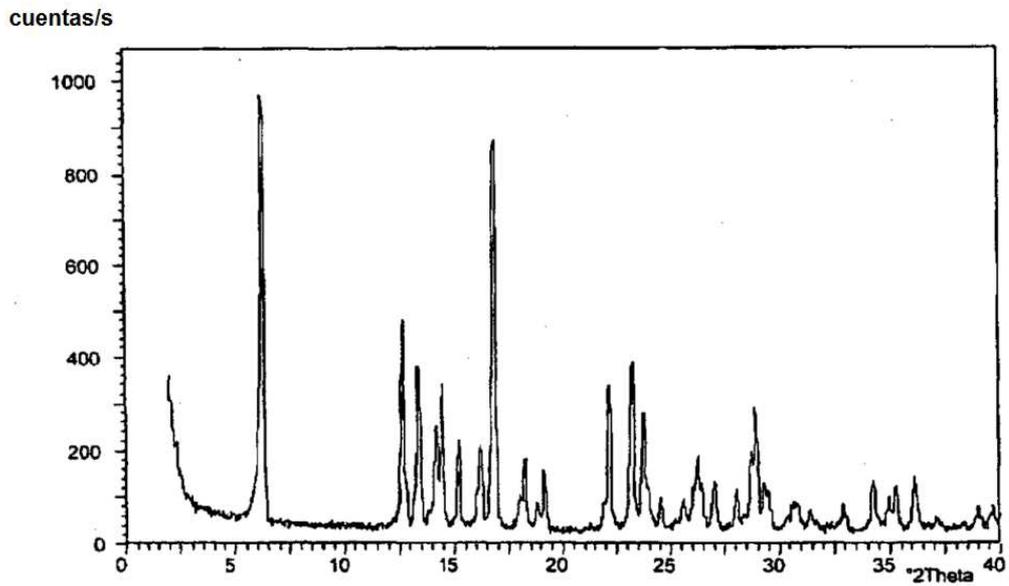


Fig. 6

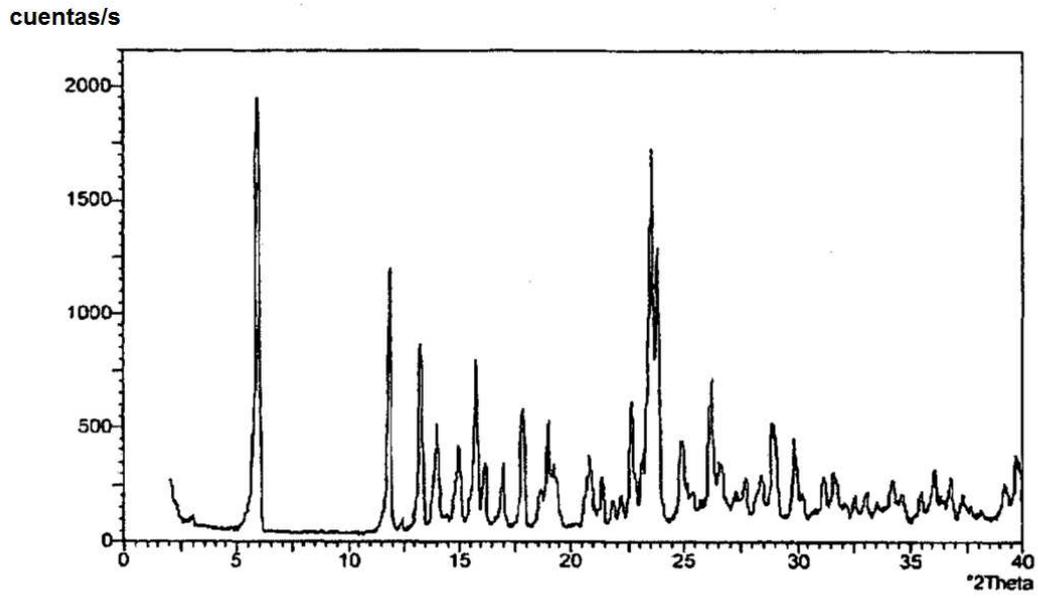


Fig. 7

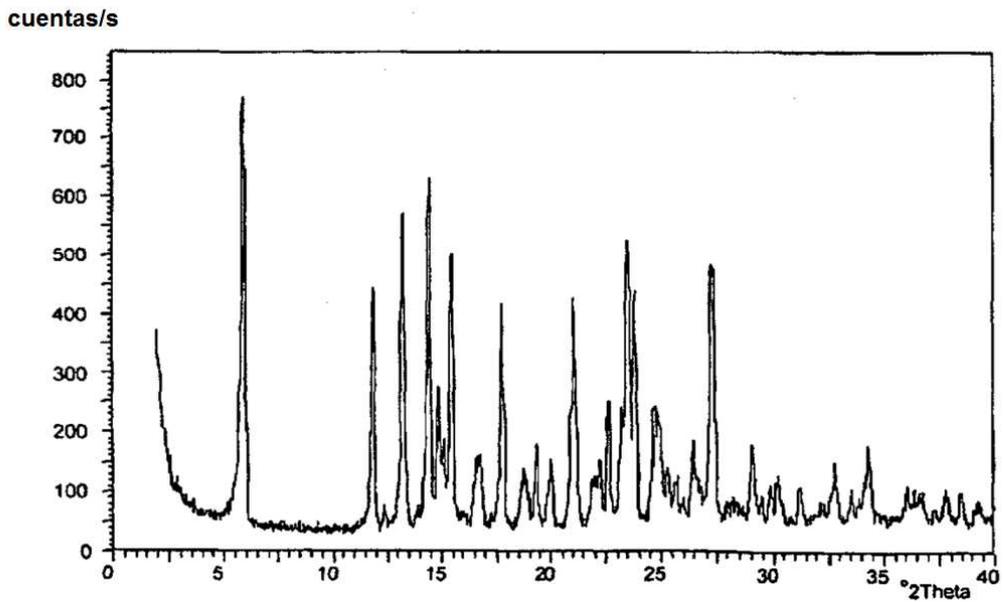


Fig. 8

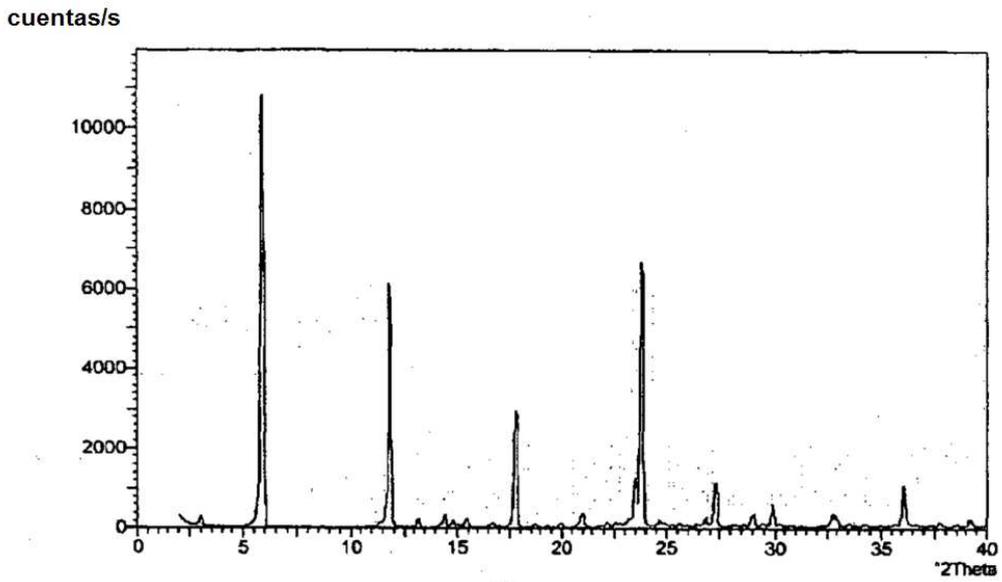


Fig. 9

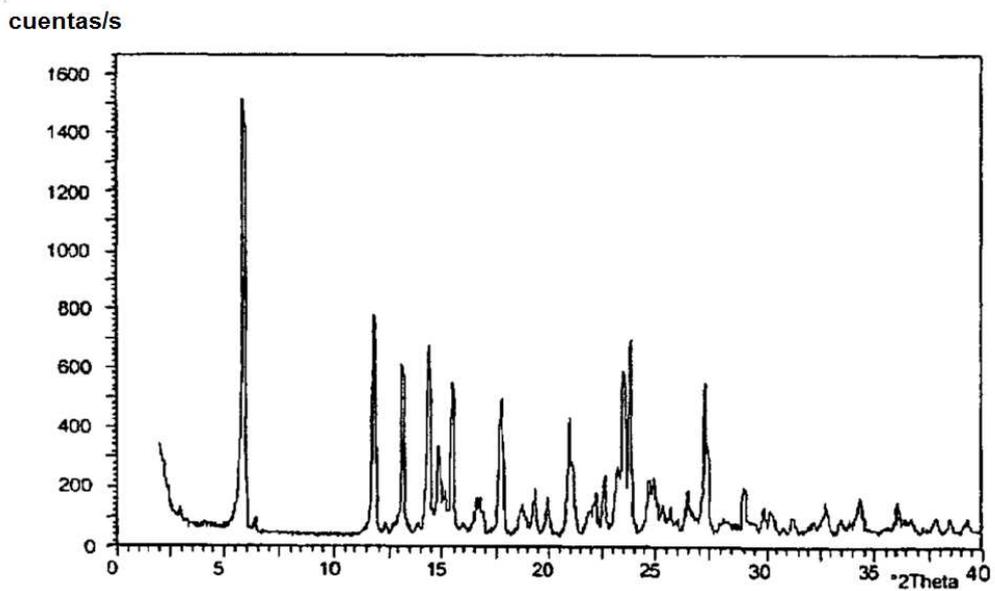


Fig. 10

