

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 461 599**

51 Int. Cl.:

C07C 29/40 (2006.01)

C07C 35/08 (2006.01)

C07C 209/62 (2006.01)

C07C 211/35 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.06.2010 E 10735189 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.03.2014 EP 2448896**

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

30 Prioridad:

29.06.2009 EP 09008463

29.06.2009 US 269772 P

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

20.05.2014

73 Titular/es:

MERZ PHARMA GMBH & CO. KGAA (100.0%)

Eckenheimer Landstrasse 100

60318 Frankfurt , DE

72 Inventor/es:

KOLLER, HERBERT;

PYERIN, MICHAEL y

SBROGIÓ, FEDERICO

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 461 599 T3

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

DESCRIPCIÓN

Método para preparar 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano

CAMPO DE LA INVENCION

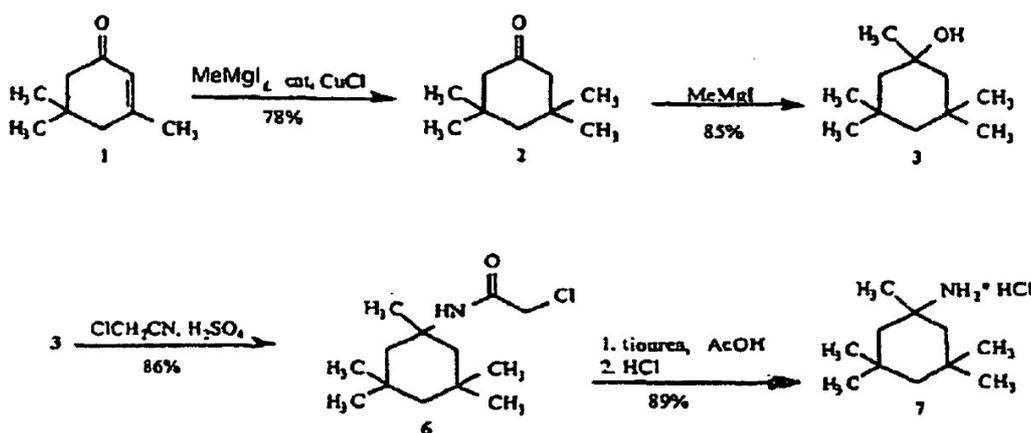
5 La presente invención se refiere a un método para preparar 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano. Dicho producto se puede usar como un producto intermedio en la fabricación de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano (Neramexane) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

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

Ya se conocen métodos para preparar estos agentes.

En un método, isoforona disponible comercialmente se convierte en Neramexane en una secuencia de reacción que comprende cinco etapas según el siguiente esquema de reacción (W. Danysz y cols., 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** mediante adición conjugada de yoduro de metilmagnesio catalizada por CuCl. El rendimiento del compuesto buscado es 78% en peso.

20 En la segunda etapa, la 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona **2** se convierte en el 1,3,3,5,5-pentametilciclohexanol **3** usando yoduro de metilmagnesio.

Además, Jirgensons y cols. (Eur. J. Med. Chem. 35 (2000) 555-565) divulga la fabricación de 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano mediante la reacción de 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona con un haluro de metilmagnesio. El producto se purificó por medio de cromatografía en una columna de gel de sílice.

25 En la tercera etapa de la secuencia, dicho ciclohexanol **3** se convierte en el 1-cloroacetamido-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano **6** mediante cloroacetnitrilo en una reacción de Ritter.

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

WO 99/01416 divulga la preparación de alquilciclohexanoles empleando yoduro de alquilmagnesio.

30 US 4.126.140 divulga la preparación de 1,3,5,5-tetrametilciclohexa-1,3-dieno haciendo reaccionar isoforona con cloruro de metilmagnesio en tetrahidrofurano (Ejemplo I).

OBJETIVOS DE LA INVENCION

Un objetivo de la invención es mejorar una o más etapas de reacción individuales de la susodicha secuencia de reacción a fin de proporcionar un método para preparar 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano o una de sus sales farmacéuticamente aceptables que permita una realización ventajosa a escala industrial económica. Otro objetivo es minimizar la cantidad de residuo y/o productos químicos no usados producidos durante la fabricación de Neramexane o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Un objetivo adicional es optimizar o mejorar el rendimiento y/o la selectividad y/o la calidad del producto con respecto al Neramexane o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Particularmente, la solicitud en cuestión se dirige a mejorar la etapa (ii) anterior, es decir la reacción de 3,3,5,5-pentametilciclohexanona para dar 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano. Tal método mejorado se puede considerar un requisito previo para una fabricación ventajosa de Neramexane o una de sus sales farmacéuticamente aceptables a escala industrial económica.

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a una síntesis mejorada de 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano. Dicho compuesto es un producto intermedio en la fabricación de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano (Neramexane) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Específicamente, la presente invención se refiere a un método para preparar 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano que comprende la etapa (ii):

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

En una realización, en la etapa (ii), una mezcla que comprende cloruro de metilmagnesio y un éter se hace reaccionar con 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona.

En otra realización, en la etapa (ii), la 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona se hace reaccionar con una mezcla que comprende cloruro de metilmagnesio y un éter.

En una realización, el éter es tetrahidrofurano.

En una realización, una mezcla que comprende 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona y tetrahidrofurano se añade a una mezcla que comprende cloruro de metilmagnesio y tetrahidrofurano.

En una realización, se aplican de 1,2 a 1,75 equivalentes molares de cloruro de metilmagnesio por equivalente molar de 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona.

En una realización, la temperatura se mantiene en un intervalo de 0°C a 30°C o de 15°C a 25°C.

La invención también se refiere al uso de cloruro de metilmagnesio para convertir 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona en 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano.

En una realización del uso, el cloruro de metilmagnesio se disuelve en tetrahidrofurano.

Según otro aspecto, la invención también se refiere a un método para preparar 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, tales como su hidrocloreto o mesilato, que comprende la etapa (ii):

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

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

En un aspecto, la invención se refiere a 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano o una de sus sales farmacéuticamente aceptables que está sustancialmente libre de 1-amino-1-etil-3,3,5,5-tetrametilciclohexano y, opcionalmente, libre de 1-amino-3-etil-1,3,3,5,5-tetrametilciclohexano; o una de sus sales.

Se ha descubierto inesperadamente que el método según la invención da como resultado un alto rendimiento en un producto cuya pureza es suficiente para que sea empleado en la etapa (iii) posterior de la susodicha secuencia sin purificación adicional. Así, el método según la invención simplifica el método conocido hasta ahora para producir Neramexane o una de sus sales farmacéuticamente aceptables que se menciona en la sección de Antecedentes de esta solicitud. Se puede llevar a cabo ventajosamente a escala industrial económica.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Esta invención se refiere a un método para preparar 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano a partir de 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona.

5 Específicamente, la invención se refiere a un método para preparar 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano que comprende la etapa (ii):

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

El cloruro de metilmagnesio es un reactivo de Grignard. Se puede producir haciendo reaccionar magnesio con cloruro de metilo.

10 La reacción según la etapa (ii) se lleva a cabo comúnmente en un disolvente.

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

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

En una realización, dicho éter es tetrahidrofurano.

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

15 En otra realización, se añade 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona a cloruro de metilmagnesio.

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

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

20 En una realización, la concentración de cloruro de metilmagnesio en tetrahidrofurano es de 15 a 30% en peso o de 20 a 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 23% en peso basado en la cantidad total de cloruro de metilmagnesio y tetrahidrofurano.

25 Según esto, 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, se emplea más de un equivalente molar de cloruro de metilmagnesio por un equivalente molar de 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona, p. ej. de 1,1 a 2,0 equivalentes molares.

En otra realización, se emplean de aproximadamente 1,2 a 1,75 equivalentes molares de cloruro de metilmagnesio por equivalente molar de 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona.

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

En una realización, la conversión se lleva a cabo de modo que se controle la temperatura.

35 En una realización, la conversión se lleva a cabo de modo que la temperatura se pueda mantener en un intervalo de temperatura relativamente estrecho.

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

40 El reactivo de Grignard se puede añadir a la 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona bastante rápidamente, con la condición de que se pueda mantener el intervalo de temperatura seleccionado, y la reacción posterior comúnmente avanza bastante rápidamente. Habitualmente, la reacción se puede terminar después de tres horas o dos horas o incluso

una hora, dependiendo de la temperatura de reacción empleada.

Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se puede tratar con agua a fin de destruir un exceso de reactivo de Grignard, respectivamente para destruir compuestos de magnesio básicos.

5 En una realización, un ácido tal como ácido clorhídrico, o una sal de amonio, se añade para apoyar la formación de 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano.

En una realización, la capa orgánica formada se separa de la capa acuosa. Posteriormente, la capa orgánica se puede concentrar retirando compuestos orgánicos volátiles a vacío. El residuo es 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano bruto.

10 En una realización, el 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano formado en la etapa (ii) se obtiene extrayendo la mezcla acuosa con un disolvente orgánico apropiado tal como cloruro de metileno o tolueno o éter de petróleo. Después de la extracción, el disolvente se retira mediante destilación. El residuo líquido que comprende 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano bruto según se obtiene se puede emplear sin purificación en la etapa (iii) de la secuencia de reacción.

15 En otra realización, después de la extracción, el extracto se puede secar según métodos conocidos. Por ejemplo, el extracto se puede secar sobre sulfato sódico. Después de separar dicho sulfato mediante filtración, el disolvente se puede retirar mediante destilación. El residuo líquido que comprende 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano bruto según se obtiene se puede emplear sin purificación en la etapa (iii) de la secuencia de reacción.

Comúnmente, el rendimiento del compuesto buscado 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano en la etapa (ii) es alto.

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

En una realización, el producto bruto contiene el compuesto buscado 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano en una cantidad de al menos 94% en peso según se determina mediante cromatografía gas-líquido.

25 En una realización, el 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano bruto obtenido se puede purificar adicionalmente, p. ej. mediante destilación o cromatografía.

Sin embargo, debido a la alta pureza del compuesto buscado bruto resultante del uso de cloruro de metilmagnesio como el reactivo de Grignard, dicho compuesto elegido se puede emplear en la siguiente etapa de la secuencia de reacción, la tercera etapa que se analiza en la sección de Antecedentes, como el producto bruto, es decir como un producto que no se purifica ni mediante destilación ni mediante cromatografía, o que no se purifica en absoluto.

30 Según esto, el uso de cloruro de metilmagnesio para convertir 3,3,5,5-tetrametilciclohexano en 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano es ventajoso sobre los usos respectivos de bromuro de metilmagnesio y yoduro de metilmagnesio. Esto tiene que ver particularmente con el alto rendimiento alcanzable y la posibilidad de aplicar el compuesto obtenido como producto bruto en la secuencia de reacción según se trata en la sección de Antecedentes. Esto es particularmente ventajoso con vistas a una realización industrial.

35 Según esto, la presente invención también se refiere al uso de cloruro de metilmagnesio para convertir 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona en 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano.

En una realización del uso, el cloruro de metilmagnesio se disuelve en tetrahidrofurano.

El 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano preparado según el método de la invención se puede usar para preparar 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano (Neramexane) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

40 Según esto, en otro aspecto, la invención también se refiere a un método para preparar 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que comprende la etapa (ii):

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

45 Para el propósito de esta divulgación, el término "sus sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales de neramexano que sean fisiológicamente tolerables y típicamente no produzcan reacciones adversas cuando se administran a un mamífero (p. ej., un ser humano). Típicamente, el término "sal farmacéuticamente aceptable"

significa aprobada por una agencia reguladora del gobierno federal o uno estatal o listada en la Farmacopea de EE. UU. u otra farmacopea generalmente reconocida para el uso en mamíferos, y más particularmente en seres humanos.

5 La conversión de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano en una de sus sales farmacéuticamente aceptables se efectúa de modo convencional mediante la 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 mediante técnicas conocidas en la especialidad tales como inducir la precipitación con un disolvente no polar (p. ej. éter) en el que la sal tiene solubilidad limitada. La naturaleza de la sal no es crítica, con tal de que sea atóxica y no interfiera sustancialmente con la actividad farmacológica deseada.

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

15 Sales farmacéuticamente aceptables adicionales incluyen, pero no se limitan a, sales por adición de ácidos, tales como las elaboradas 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.

En una realización, la etapa (ii) se efectúa según se define en una cualquiera de las realizaciones anteriores.

1-hidroxi-1-etil-3,3,5,5-tetrametilciclohexano como un posible subproducto

20 En una realización, se puede formar 1-hidroxi-1-etil-3,3,5,5-tetrametilciclohexano como un subproducto en la etapa (ii). Este producto se puede detectar, p. ej., mediante análisis cromatográfico de gases.

En una realización, la presencia de 1-hidroxi-1-etil-3,3,5,5-tetrametilciclohexano se puede atribuir a la adición de un grupo etilo en lugar de un grupo metilo al grupo carbonilo de la 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona en la etapa (ii).

En una realización, la presencia de dicho subproducto se puede atribuir a la contaminación del reactivo de Grignard de metilmagnesio empleado con un reactivo de Grignard de etilmagnesio tal como cloruro de etilmagnesio.

25 En una realización, la presencia de dicho subproducto se puede suprimir o evitar empleando un reactivo de Grignard de metilmagnesio purificado que esté libre de un reactivo de Grignard de etilmagnesio tal como cloruro de etilmagnesio.

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

En una realización, no es necesario retirar dicho subproducto del 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano bruto según se obtiene en la etapa (ii).

35 Después de una posible formación en la etapa (ii), el 1-hidroxi-1-etil-3,3,5,5-tetrametilciclohexano reacciona de un modo similar al 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano según se refiere en la secuencia de reacción de la sección de Antecedentes. La reacción con cloroacetónitrilo da como resultado el producto de Ritter correspondiente que se convierte posteriormente con tiourea en la amina correspondiente, respectivamente, después de la acidificación hasta una de sus sales.

40 Así, si se parte del producto obtenido en la etapa (ii), se realiza la posterior síntesis de neramexano o una de sus sales, se puede formar como un subproducto 1-amino-1-etil-3,3,5,5-tetrametilciclohexano, respectivamente, una de sus sales.

En una realización, dicho subproducto se puede retirar del producto elegido neramexano purificando el 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano antes de la formación de la sal. En una realización, la amina se puede purificar mediante destilación en la que se retira el subproducto.

45 En otra realización, la sal de neramexano obtenida después de la acidificación se purifica. En una realización, dicha sal se puede purificar mediante una etapa de recristalización empleando un disolvente adecuado.

En una realización, la sal de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexilamina es el mesilato y la sal que se retira mediante recristalización es mesilato de 1-amino-1-etil-3,3,5,5-tetrametilciclohexano. En una realización, el

disolvente usado para la recristalización es anisol.

5 En otra realización, es concebible que la 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona que se usa como materia prima en la etapa (ii) también esté contaminada con un compuesto de etilo, con tal de que dicha materia prima se prepare a partir de isoforona usando un reactivo de Grignard tal como cloruro de metilmagnesio. La presencia de 3-etil-3,5,5-trimetilciclohexanona en la 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona se puede atribuir a la adición de un grupo etilo en lugar de un grupo metilo a la isoforona para dar la respectiva ciclohexanona. Esta ciclohexanona reacciona de un modo similar a la 3,3,5,5-pentametilciclohexanona en las reacciones posteriores. La reacción con cloruro de metilmagnesio da como resultado 1-hidroxi-3-etil-1,3,5,5-tetrametilciclohexano. La reacción con cloroacetnitrilo da como resultado el producto de Ritter correspondiente que posteriormente se convierte con tiourea en la amina correspondiente (1-amino-3-etil-1,3,5,5-tetrametilciclohexano), respectivamente, después de la acidificación hasta una de sus sales.

10 Puesto que el 1-amino-3-etil-1,3,5,5-tetrametilciclohexano tiene dos centros quirales, se forman dos diastereoisómeros. La formación de dichos compuestos se puede suprimir o evitar, respectivamente, la retirada de dichos compuestos se puede realizar mediante los métodos que se describen anteriormente en relación con el 1-hidroxi-1-etil-3,3,5,5-tetrametilciclohexano.

15 El rendimiento de 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano bruto en el procedimiento según la invención es aprox. 100%. La pureza del producto bruto es suficiente para que se emplee en la etapa (iii) posterior de la secuencia mencionada sin purificación adicional. Así, el método según la invención simplifica el método conocido hasta ahora para producir Neramexane o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según se menciona en la sección de Antecedentes de esta solicitud. Ventajosamente, se puede realizar a escala industrial económica.

20 EJEMPLO

25 Una mezcla de 153 g de 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona en 153 g de tetrahidrofurano se añade gota a gota a una mezcla agitada de 93 g de cloruro de metilmagnesio y 372 g de tetrahidrofurano. La velocidad de goteo se selecciona de modo que la temperatura de la mezcla se mantenga entre 5 y 15°C. Después de que se termine la adición, la mezcla se agita durante otros 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 de 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano bruto es cuantitativo (170 g). El contenido de compuesto elegido en el producto bruto es de alrededor de 95% en peso según se determina mediante cromatografía gas-líquido.

REIVINDICACIONES

1. Método para preparar 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano que comprende la etapa (ii):
- (ii) convertir 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona en 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano en presencia de cloruro de metilmagnesio.
- 5 2. Método según la reivindicación 1, en el que en la etapa (ii) una mezcla que comprende cloruro de metilmagnesio y un éter se hace reaccionar con 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona.
3. Método según la reivindicación 1 o 2, en el que la 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona se añade a una mezcla que comprende cloruro de metilmagnesio y un éter.
4. Método según la reivindicación 2 o 3, en el que el éter es tetrahydrofurano.
- 10 5. Método según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que una mezcla que comprende 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona y tetrahydrofurano se añade a una mezcla que comprende cloruro de metilmagnesio y tetrahydrofurano.
6. Método según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que se aplican de 1,2 a 1,75 equivalentes molares de cloruro de metilmagnesio por un equivalente molar de 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona.
- 15 7. Método según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la temperatura se mantiene en un intervalo de 0°C a 30°C.
8. Método según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la temperatura se mantiene en un intervalo de 15°C a 25°C.
- 20 9. Uso de cloruro de metilmagnesio para convertir 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona en 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano.
10. Uso según la reivindicación 9, en el que el cloruro de metilmagnesio se disuelve en tetrahydrofurano.
11. Método para preparar 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que comprende llevar a cabo la etapa (ii) según la reivindicación 1.
- 25 12. Método según la reivindicación 11, en el que la etapa (ii) se efectúa según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 8.
13. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 u 11 a 12, en el que dicho cloruro de metilmagnesio está libre de cloruro de etilmagnesio.
14. Uso según la reivindicación 9 o 10, en el que dicho cloruro de metilmagnesio está libre de cloruro de etilmagnesio.
- 30 15. Método según la reivindicación 11 o 12, en el que dicha sal farmacéuticamente aceptable es el hidrocloreto o el mesilato.