

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 507 085**

51 Int. Cl.:

C07C 231/08 (2006.01)

C07C 233/03 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.03.2009 E 09723583 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.07.2014 EP 2274276**

54 Título: **Proceso para la fabricación de Memantina y producto intermedio**

30 Prioridad:

20.03.2008 EP 08005371

20.03.2008 US 70246

21.11.2008 EP 08020340

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

14.10.2014

73 Titular/es:

MERZ PHARMA GMBH & CO. KGAA (100.0%)

Eckenheimer Landstrasse 100

60318 Frankfurt, DE

72 Inventor/es:

HUBER, FLORIAN ANTON MARTIN;

GALLO, GIORGIO y

DE FAVERI, CARLA

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 507 085 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

Proceso para la fabricación de Memantina y producto intermedio

Campo de la invención

5 La presente invención se relaciona con un proceso para fabricar N-Formil-1-amino-3,5-dimetiladamantano (en lo siguiente: "NFORM"), un producto intermedio en el proceso completo para producir clorhidrato de 1-Amino-3,5-dimetiladamantano (clorhidrato de Memantina, Memantina HCl; en lo siguiente "Memantina").

De acuerdo con la presente invención, el proceso para la fabricación de N-Formil-1-amino-3,5-dimetiladamantano comprende las siguientes etapas: (

10 a) hacer reaccionar 1,3-dimetiladamantano con una mezcla de ácidos que comprende ácido sulfúrico concentrado y ácido nítrico concentrado, en donde 1 a 6 partes en volumen de ácido sulfúrico (medidas en ml) se utilizan por parte en peso de 1,3-dimetiladamantano (medidas en g);

(b) hacer reaccionar la solución de la etapa (a) con una cantidad de formamida que varía desde 1 hasta 5 equivalentes molares por mol de 1,3-dimetiladamantano desprotonado de la etapa (a) para obtener N-Formil-1-amino-3,5-dimetiladamantano.

15 De acuerdo con la presente invención, en la etapa (b), la relación molar del ácido total, es decir la cantidad molar de ácido sulfúrico y la cantidad molar de ácido nítrico tomadas juntas versus la cantidad molar de formamida es por lo menos 1.5.

En una realización adicional, la relación del ácido total versus formamida en la etapa (b) está en el rango de 2:1 a 5:1.

20 De acuerdo con una realización adicional, en la etapa (b) la temperatura es por lo menos 50° C. De acuerdo con una realización adicional, dicha temperatura está entre 50 a 65° C.

La presente invención también se relaciona con el proceso general para fabricar Memantina a partir de 1,3-dimetiladamantano que comprende la etapa adicional (c) para hidrolizar el NORM intermedio de las etapas (a) y (b).

25 La Memantina es un antagonista del receptor NMDA de afinidad moderada y utilizado como un medicamento para tratar diversas enfermedades, en particular enfermedad de Alzheimer moderada a severa y glaucoma. También se prueba la Memantina y posiblemente se indica para tratar dependencia a opiáceos, lupus eritematoso sistémico, depresión, trastorno obsesivo compulsivo, tinnitus, dolor neuropático y trastornos generalizados del desarrollo. Se puede utilizar la Memantina fabricada de acuerdo con el proceso de la invención para cualquiera de estas y todas las otras indicaciones concebibles.

30 Antecedentes de la Invención

El documento US 5 061 703 describe un método general para la preparación de aminoalquiladamantanos. La síntesis comprende tres etapas: halogenación de alquiladamantanos con cloro o bromo elemental; formilación de los alquiladamantanos halogenados con formamida. La hidrólisis ácida final da un rango de aminoalquiladamantanos.

35 Este método emplea reactivos peligrosos y tóxicos (en particular cloro o bromo) y la síntesis requiere típicamente un gran exceso de los reactivos clave. Esto genera una cantidad considerable de residuos, que no es deseable, entre otros, desde un punto de vista ambiental o económico.

Otro método para la preparación directa de N-formil-1-amino-3,5-dimetiladamantano a partir de 1,3-dimetiladamantano (1,3-DMA) utilizando ácidos fuertes y formamida se describe por L. Wanka, C. Cabrele, M. Vanejews, y P. R. Schreiner in Eur. J. Org. Chem. 2007, 1474-1490.

40 Un proceso similar se describe en el documento WO 2007/101536 A1. Sin embargo, el proceso descrito en estas publicaciones todavía tiene varios inconvenientes. Aunque el proceso evita el uso de bromo elemental, el proceso general todavía resulta en un residuo considerable ya que emplea un gran exceso de formamida (63 equivalentes molares), ácido sulfúrico (22 equivalentes molares, 8 partes en volumen por parte en peso de 1,3- DMA), y ácido nítrico (1,8 equivalentes molares), todos los cuales se deben eliminar y/o llevar a través del procedimiento de trabajo.

45 Además, se debe utilizar una gran cantidad de solventes orgánicos halogenados en dicho proceso con el fin de

extraer el producto de la mezcla. Adicionalmente se reporta una etapa de purificación adicional por cromatografía, que puede no ser económicamente viable a escala industrial.

Resumen de la invención

5 A la luz de la técnica anterior en el registro, un objetivo de la presente invención es proporcionar un proceso mejorado para la fabricación de N-formil-1-amino-3,5-dimetiladamantano (también conocido como 1-formamido-3, 5-dimetiltriciclo [3.3.1.1.3,7] decano y designado en lo siguiente "Nform") partiendo de 1,3-dimetiladamantano (en lo siguiente "1,3-DMA") que evita o minimiza cualquiera de los anteriores-problemas mencionados, en particular, el uso de productos químicos peligrosos. De acuerdo con un objeto adicional, el proceso no implica una etapa de halogenación.

10 Es otro objeto minimizar la cantidad de residuo y/o productos químicos no utilizados producidos durante la fabricación de Memantina o sus productos intermedios. Es un objeto optimizar o mejorar el rendimiento y/o selectividad y/o calidad de producto con respecto a Memantina o sus productos intermedios.

15 De acuerdo con otro objeto, el rendimiento mejorado/selectividad/calidad de producto deben ser particularmente visibles en el proceso para fabricar Memantina que se amplía a un uso comercial /industrial, es decir involucrar tandas a escala de kilogramo o a escala de cientos de kilogramos.

Estos objetos y otros objetos se resuelven por un proceso para la fabricación de N-Formil-1-amino-3,5-dimetiladamantano que comprende las siguientes etapas:

20 (a) hacer reaccionar 1,3-dimetiladamantano con una mezcla de ácidos que comprende ácido sulfúrico concentrado y ácido nítrico concentrado, en donde 1 a 6 partes en volumen de ácido sulfúrico (medidas en ml) se utilizan por parte en peso de 1,3-dimetiladamantano (medidas en g);

(b) hacer reaccionar la solución de la etapa (a) con una cantidad de formamida que varía desde 1 hasta 5 equivalentes molares por mol de 1,3-dimetiladamantano desprotonado de la etapa (a) para obtener N-Formil-1-amino-3,5-dimetiladamantano.

25 De acuerdo con la presente invención, en la etapa (b), la relación molar del ácido total, es decir la cantidad molar de ácido sulfúrico y la cantidad molar de ácido nítrico tomadas juntas versus la cantidad molar de formamida es por lo menos 1.5. De acuerdo con una realización adicional, la relación del ácido total versus formamida está en el rango de 2:1 a 5:1.

De acuerdo con otra realización de la invención, en la etapa (b) la temperatura es por lo menos 50° C, en una realización alternativa en un rango desde 50° C hasta 65° C.

30 Breve descripción de las figuras

La Figura 1 muestra una realización de acuerdo con la presente invención, en donde la solución de carbocatión 1,3-DMA y la formamida se agregan al mismo tiempo a un recipiente de mezclado (modo tanda).

La Figura 2 muestra una realización alternativa, de acuerdo con la que la solución de carbocatión y la formamida se agregan a un reactor de flujo continuo.

35 Descripción detallada de la invención

La presente invención se relaciona con un proceso para la preparación de NFORM factible de realizar a una escala industrial.

40 La presente invención comprende dos etapas: En una primera etapa, la etapa (a), se hace reaccionar 1,3-DMA con ácido sulfúrico concentrado y ácido nítrico. Sin desear estar limitado por alguna teoría o mecanismo, esta etapa significa crear el carbocatión de 1,3-DMA. En una segunda etapa, la etapa (b), se hace reaccionar el carbocatión de 1,3-DMA con formamida para dar NFORM.



En lo siguiente, se proporciona una descripción detallada de realizaciones particulares con respecto a la etapa (a) y etapa (b).

Etapa (a): Concentración de ácido sulfúrico y ácido nítrico

- 5 De acuerdo con una realización, el ácido sulfúrico concentrado se utiliza en un rango de concentración de 90% a 98% en peso, adicionalmente 94% a 98% en peso.

En una realización adicional, el ácido nítrico concentrado se utiliza en un rango de concentración de 60% a 70% en peso, adicionalmente 65% a 70% en peso.

- 10 En el proceso para fabricar NFORM, la presencia de una cierta cantidad de agua, ya sea desde el ácido empleado en la etapa (a) o desde cualquier otra fuente, no es perjudicial a la conversión del 1,3-DMA en el carbocatión. Por lo tanto el proceso de acuerdo con la presente invención permite evitar el uso de óleum y ácidos anhídros.

Etapa (a): Temperatura

En una realización de la invención, la etapa (a) se lleva a cabo a temperaturas desde -10°C hasta 50°C y, en una realización adicional, a temperaturas desde 0°C hasta 10°C .

- 15 Etapa (a): Relación de ácido sulfúrico vs. 1, 3-DMA

De acuerdo con la presente invención, se debe reducir el exceso de ácido sulfúrico versus el material de partida 1,3-DMA para minimizar la cantidad de residuo ácido en el proceso. De acuerdo con la presente invención, 1 a 6 partes en volumen de ácido sulfúrico según se miden en ml (por parte en peso de 1,3-dimetiladamantano según se miden en g) se utilizan.

- 20 En una realización adicional, 3 a 5 partes en volumen de ácido sulfúrico (según se mide en ml) se utilizan por parte en peso de 1,3-DMA (según se mide en g).

Sin desear estar limitado a un entendimiento funcional específico, el ácido sulfúrico es visto al funcionar como solvente o reactivo en la etapa (a).

- 25 A escala de laboratorio, el modo específico de mezclado de los tres componentes no es crítico, sin embargo a una escala industrial, por razones de seguridad, se emplea adición lenta del ácido nítrico en una mezcal bifásica agitada vigorosamente de 1,3- DMA/ácido sulfúrico.

Etapa (a): Relación de ácido nítrico vs. 1,3-DMA

- 30 De acuerdo con una realización de la presente invención, se utiliza ácido nítrico en un rango desde 0.5 a 2 equivalentes molares (versus un equivalente molar de 1,3-dimetiladamantano). En una realización adicional, se emplea un rango de 0.6 a 0.8 equivalentes molares de ácido nítrico por equivalente molar de 1,3-DMA.

De acuerdo con la presente invención, en la segunda etapa, etapa (b), formamida se hace reaccionar con la solución de la etapa (a). Sin desear estar limitado a cualquier teoría o mecanismo, se considera que en esta etapa, la formamida nucleófila ataca la carbocatión creada en la etapa (a) llevando así al producto intermedio NFORM deseado.

- 35 Etapa (b): Relación molar de formamida (reactivo) vs. de 1,3-DMA de la etapa (a)

El procedimiento descrito en la técnica anterior (por ejemplo en la WO 2007/101536) implica el mezclado de 1,3-DMA desprotonada con un gran exceso de formamida, a saber 63 equivalentes molares. Normalmente, cuando un proceso se realiza en escala industrial, parámetros tales como temperatura e índice de adición de reactivos (control

de dosis) son fundamentales para la seguridad y aspectos de calidad/reguladores. Sin embargo, al aplicar el procedimiento de la técnica anterior escrupulosamente utilizando el exceso indicado de formamida, controlando estrictamente la temperatura y utilizando un índice de adición controlado de reactivos (cuando se requiere a escala industrial), solo se observa una baja concentración de 1,3-DMA en NFORM.

- 5 En contraste con la enseñanza de la técnica anterior y de acuerdo con la presente invención, se emplea ya sea solo una cantidad estequiométrica de formamida versus la cantidad de 1,3-DMA desprotonada (es decir el carbocatión de 1,3-DMA) o solo un pequeño exceso de formamida.

De acuerdo con una realización, la cantidad de formamida empleada varía desde 1 hasta 5 equivalentes molares.

De acuerdo con una realización adicional de la invención, se emplean 1.5 a 3 equivalentes molares de la formamida.

- 10 Reduciendo la cantidad de formamida utilizada en la etapa de formilación (b) no es solo deseable desde un punto de vista ambiental sino también se ha encontrado que mejora de forma sorprendente la conversión del carbocatión en el producto intermedio NFORM, y como una consecuencia, la conversión general de 1,3-DMA en Memantina HCl. Adicionalmente, si se minimiza la cantidad de exceso de formamida, se facilitan las etapas de trabajo.

Etapa (b): Relación molar del ácido total vs. formamida

- 15 Además de la relevancia de la relación de formamida versus carbocatión de 1,3-DMA, se encuentra que la relación de la cantidad molar de "ácido" versus formamida es de importancia para la formación NFORM.

Aquí, el término "ácido" significa la cantidad molar de ácido sulfúrico más la cantidad molar de ácido nítrico ("ácido total").

- 20 La relación molar del ácido total versus formamida necesita ser por lo menos de 1.5 para llevar a una conversión suficiente de 1,3- DMA en NFORM (N-Formil-1-amino-3,5-dimetiladamantano). De otra forma se ha encontrado que se forman productos secundarios predominantemente no deseados tales como 1-hidroxi-3,5-dimetiladamantano y O-formil-1-oxi-3,5-dimetiladamantano.

- 25 De acuerdo con una realización de la invención, la relación del ácido total versus formamida está en el rango de 2 a 5. El proceso de la técnica anterior proceso descrito en el documento WO 2007/101536 en lugar de utilizar ácido en deficiencia.

Etapa (b): Temperatura de Formilación

- 30 La temperatura de reacción de la reacción de formilación (reacción de carbocatión con formamida) de la etapa (b) también es un parámetro relevante. De acuerdo con una realización de la presente invención, se emplea una temperatura de por lo menos 50° C para formar el NORM intermedio. Se considera que por debajo de esta temperatura, se forman predominantemente 1-hidroxi-3,5-dimetiladamantano y O-formil-1-oxi-3,5-dimetiladamantano.

De acuerdo con una realización de esta invención, se mantiene la temperatura a 50° C a 65° C durante la etapa de mezclado. Las temperaturas de reacción (por encima de 70° C) puede llevar a la formación de impurezas.

Etapa (b): Modo de Mezclado

- 35 El mezclado de la carbocatión con la formamida en la etapa (b) se puede realizar en por lo menos tres modos diferentes: (i) adición de formamida al carbocatión, (ii) adición del carbocatión a la formamida o, como una tercera opción, (iii) mezclar de forma simultánea (concurrente) los dos componentes. Se encuentra que los dos primeros modos, llevan a los primeros dos modos, para llevar a la formación de producto pero también llevan a reacciones laterales colaterales a las temperaturas requeridas.

- 40 Sin desear estar limitado por teorías o mecanismos, parecería que la solución de carbocatión puede descomponerse (parcialmente) en impurezas cuando se calienta durante un tiempo prolongado mientras que se agrega la formamida [modo de adición (i)]. También, se puede descomponer la formamida a monóxido de carbono y amoníaco si se agrega lentamente carbocatión de ácido en la formamida [modo de adición (ii)].

- 45 Por lo tanto, de acuerdo con una realización de la invención, el modo de mezclar es la adición concurrente o simultánea de ambas a la carbocatión y la formamida en un recipiente común. Esta adición concurrente o simultánea

se puede lograr ya sea por un modo en forma de tanda (como se ilustra en la Figura 1) o en un proceso de flujo continuo (como se ilustra en Figura 2).

5 En el modo en forma de tanda, de acuerdo con una realización de la invención, el periodo de tiempo para mezclar /hacer reaccionar es desde 0.5 hasta 3 horas. En el modo en forma de tanda, con el fin de permitir agitación desde el inicio de la reacción, una cantidad suficiente de ácido sulfúrico podría estar presente en el recipiente de mezclado agitado antes de que se agreguen las dos soluciones.

El modo de mezcla concurrente/simultánea es ventajosa ya que permite mantener la solución que contiene carbocatión de la etapa (a) muy por debajo de la temperatura a la que se inicia la descomposición de la solución de carbocatión (por encima de 60° C).

10 Adicionalmente, la mezcla concurrente/simultánea permite una formación de producto casi instantánea evitando o minimizando de esta manera la formación de productos secundarios y/o descomposición debida a los picos globales o locales de temperatura exotérmica. Dicho control puede no ser tan relevante a escala de laboratorio donde está disponible la agitación rápida y se procesan pequeñas cantidades generales de productos químicos. Sin embargo, este control es de gran relevancia para la producción a escala industrial, desde el punto de vista de la calidad y la seguridad.

Resumen de los efectos relevantes

20 El proceso de acuerdo con la presente invención conduce a un producto crudo que comprende N-formil-1-amino-3, 5 - dimetiladamantano (NFORM) como un producto intermedio que es suficientemente puro para ser transformado directamente en clorhidrato de memantina, por ejemplo, por medio de hidrólisis sencilla con HCl acuoso, sin ninguna etapa previa de purificación adicional

En general, la presente invención proporciona un procedimiento mejorado para la fabricación de N-formil-1-amino-3,5-dimetiladamantano a partir de 1,3-dimetiladamantano que minimiza el uso de productos químicos peligrosos.

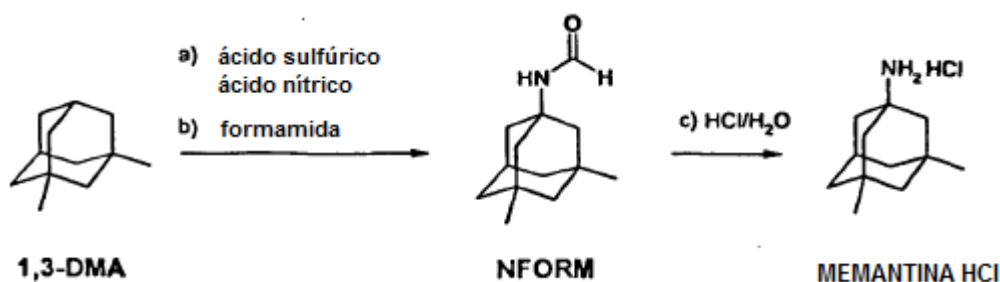
25 El proceso de la invención también minimiza la cantidad de residuos y/o productos químicos no utilizados producidos durante la fabricación de memantina o sus productos intermedios debido a que se evitan grandes cantidades en exceso de productos químicos. Esto se consigue al mejorar la selectividad y pureza en los procesos de la técnica anterior sin comprometer el rendimiento.

Adicionalmente, como opuesto al proceso de la técnica anterior (documento WO 2007/101536) que trabaja a escala de laboratorio, el proceso de acuerdo con la presente invención está listo para ser aplicado a escala industrial, proporcionando alto rendimiento y alta pureza.

30 Conversión del producto intermedio NFORM en Memantina

Adicionalmente a la fabricación de NFORM, la presente invención también se relaciona con la conversión del producto intermedio NFORM Memantina en grado farmacéutico. Para esto, se requiere una tercera etapa, a saber, la etapa (c), es decir, se requiere una etapa de trabajo en marcha.

35 De acuerdo con una realización de la invención, con el fin de lograr la conversión, el intermedio de N-formil-1-amino-3,5-dimetiladamantano en ácido se diluye con agua y se extrajo con una cantidad mínima de un solvente apropiado. De acuerdo con una realización adicional de la invención, se utilizan de 1 a 6 partes en volumen de solvente (según como se mide en ml) por parte en peso de 1,3-DMA (según se mide en g).



El solvente "adecuado" tiene que ser compatible con un medio ácido fuerte. Los solventes adecuados son solventes halogenados (por ejemplo diclorometano), solventes etéreos, hidrocarburos alifáticos o aromáticos. De acuerdo con una realización de la invención, se utiliza diclorometano.

5 Después del lavado, de acuerdo con una realización de la invención, un cambio de solvente del solvente orgánico, en particular, a partir de diclorometano en agua se lleva a cabo y se puede hidrolizar el producto con ácido clorhídrico acuoso a Clorhidrato de memantina. No se requiere ni aislamiento del intermedio ni una etapa de purificación en esta realización de la invención.

10 El clorhidrato de memantina final se obtiene en una pureza que cumple con las especificaciones conocidas del "ingrediente farmacéutico activo" (API). El proceso de la presente invención en el ámbito de las etapas (a) y (b) o las etapas (a), (b) y (c) es factible no sólo a escala de laboratorio, pero se ha demostrado que produce resultados excelentes también cuando está a escala en marcha para las condiciones de fabricación industrial.

En lo que sigue, la invención se ilustra adicionalmente por medio de ejemplos no limitantes.

Ejemplo 1

15 300 g (1.83 moles) de 1,3-dimetiladamantano (1,3-DMA) y 900 ml de ácido sulfúrico al 96% (16.2 moles) se mezclan y se enfrían a 0° C a 5° C.

Se agregan 84 ml (1.20 moles) de ácido nítrico al 65% con agitación vigorosa durante un período de tiempo de 4.5 horas, manteniendo la temperatura entre 0° C a 5° C. La agitación se continúa durante una noche a esa temperatura.

20 Esta solución se agrega al mismo tiempo junto con 180 ml de formamida (4.53 moles) en un recipiente cargado previamente con ácido sulfúrico al 96% (150 ml) precalentado a 55 - 60° C, durante el período de tiempo de dos horas, manteniendo la temperatura interna a T = 55° C - 60° C.

25 Después de terminación de formilación, la mezcla se enfría a 5 ° C y se inactiva en una solución fría (0° C), que contiene agua (720 ml), amoníaco acuoso al 30% (480 ml) y diclorometano (900 ml) , mientras que se mantiene la temperatura por debajo de 25° C. La capa ácida acuosa se vuelve a extraer con 450 ml de diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavan tres veces con 600 ml de agua. Con el último lavado se corrige a pH a 8 a 9 utilizando amoníaco acuoso. Se obtiene N-Formil-1-amino-3,5-dimetiladamantano como una solución en diclorometano, que se puede utilizar en la siguiente etapa. La eliminación del solvente da 360 g de N-formil-1-amino-3,5-dimetiladamantano (NFORM) (rendimiento 95%). La pureza, medida por GC es del 98%.

Ejemplo 2

30 En este ejemplo, se describe la hidrólisis del producto intermedio NFORM tal como se obtiene de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 a HCl de Memantina.

35 La solución de N-formil-1-amino-3,5-dimetiladamantano en diclorometano se concentra y se introduce agua (1.330 ml). Se agrega clorhidrato de ácido 37% (990 g) y la mezcla se calienta a aproximadamente 100° C durante 2 a 3 horas. Se obtiene una suspensión. La mezcla de reacción se enfría por debajo de 10° C, el clorhidrato de memantina producto se aísla por filtración y se lava con agua y acetato de etilo. El producto húmedo se seca ara obtener 320 g de clorhidrato de memantina (rendimiento molar general 81%, pureza 99,7%) de vacío.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la fabricación de N-Formil-1-amino-3,5-dimetiladamantano que comprende las siguientes etapas:
 - (a) hacer reaccionar 1,3-dimetiladamantano con una mezcla de ácidos que comprende ácido sulfúrico concentrado y ácido nítrico concentrado, se utilizan en donde 1 a 6 partes en volumen de ácido sulfúrico según se miden en ml por parte en peso de 1,3- dimetiladamantano según se miden en g;
 - (b) hacer reaccionar la solución de la etapa (a) con una cantidad de formamida que varía desde 1 hasta 5 equivalentes molares por mol de 1,3-dimetiladamantano desprotonado de la etapa (a) para obtener N-Formil-1-amino-3,5-dimetiladamantano; en donde en la etapa (b), la relación molar del ácido total, es decir la cantidad molar de ácido sulfúrico y la cantidad molar de ácido nítrico tomadas juntas versus la cantidad molar de formamida es por lo menos 1.5.
2. Proceso de acuerdo con reivindicación 1, en donde en la etapa (b), la temperatura es por lo menos 50° C.
3. Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la relación molar del ácido total es decir la cantidad molar de ácido sulfúrico y la cantidad molar de ácido nítrico tomadas juntas versus la cantidad molar de formamida está en el rango de 2:1 a 5:1.
4. Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el ácido sulfúrico concentrado está presente en un rango de concentración de 90 a 98% en peso o el ácido nítrico concentrado está presente en un rango de concentración de 60 a 70% en peso, o ambos.
5. Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la etapa (a) se lleva a cabo a temperaturas desde -10° C hasta 50° C.
6. Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde en la etapa (a), se utilizan 3 a 5 partes en volumen de ácido sulfúrico según se miden en ml por parte en peso de 1,3-dimetiladamantano según se miden en g.
7. Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el ácido nítrico en la etapa (a) se utiliza en un rango desde 0.5 hasta 2 equivalentes molares o en un rango desde 0.6 hasta 0.8 equivalentes molares de ácido nítrico con relación a 1,3-dimetiladamantano.
8. Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde en la etapa (b), se emplean 1.5 a 3 equivalentes molares de formamida por mol de 1,3-dimetiladamantano desprotonado de la etapa (a).
9. Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde se mantiene una temperatura en el rango de 50° Ca 65° C para la reacción de la etapa (b).
10. Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el modo de mezclar las dos soluciones en la etapa (b) es la adición concurrente o simultánea de ambas a la solución de carbocación de (a) y la formamida en un recipiente de reactor común durante un periodo de tiempo dado.
11. Proceso de acuerdo con la reivindicación previa realizado en un modo en forma de tanda o mediante un proceso de flujo continuo.
12. Proceso de acuerdo con reivindicación 10, en donde el proceso se realiza en tandas de 100 kilogramos o más.
13. Proceso para la fabricación de Memantina que comprende el proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones previas para la fabricación de N-Formil-1-amino-3,5-dimetiladamantano intermedio y que comprende adicionalmente la etapa de hidrolizar dicho intermedio con ácido clorhídrico acuoso a clorhidrato de Memantina.

Figura 1

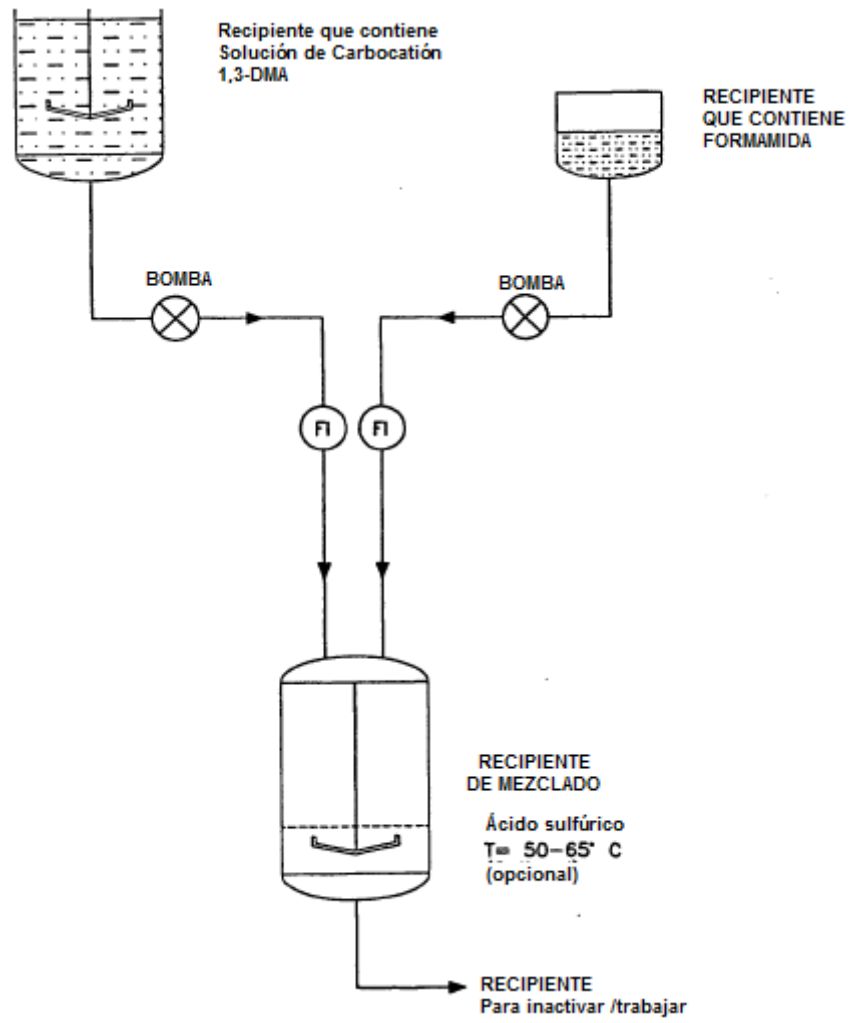


Figura 2

