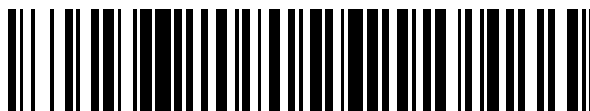


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 517 166**

51 Int. Cl.:

C07C 211/42 (2006.01)

A61K 31/135 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.06.2009 E 09757802 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.08.2014 EP 2285769**

54 Título: **Un proceso para la preparación de aminas enantioméricamente puras**

30 Prioridad:

02.06.2008 IN KA09732008

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

31.10.2014

73 Titular/es:

**GENERIC [UK] LIMITED (100.0%)
Albany Gate Darkes Lane
Potters Bar Hertfordshire EN6 1AG, GB**

72 Inventor/es:

**GORE, VINAYAK;
MANOJKUMAR, BINDU;
SONAWANE, SANDEEP;
KOKANE, DATTATREY y
TANK, SINDERPAL**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 517 166 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

Un proceso para la preparación de aminas enantioméricamente puras

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a un proceso mejorado para la preparación de (*R*)-1-aminoindano (2), rasagilina (1) y sales farmacéuticamente aceptables de rasagilina.

Antecedentes de la invención

10 La rasagilina, representada por la fórmula estructural (1) y denominada químicamente 1-(*R*)-(2-propinilamino)indano, es un inhibidor irreversible, selectivo y potente de la monoaminooxidasa de tipo B (MAO-B, por sus siglas en inglés). Está comercializada en la actualidad como la sal de tipo mesilato para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (PD, por sus siglas en inglés), tanto como monoterapia como una terapia complementaria a la levodopa. La rasagilina (1) también puede ser útil para el tratamiento de la demencia, enfermedad de Alzheimer, depresión, síndrome de hiperactividad, accidente cerebrovascular, isquemia cerebral, neurotraumatismo, esquizofrenia y esclerosis múltiple.



15 La rasagilina (1) se describió por primera vez en US 5457133, en la cual el método para su preparación es un proceso de un único paso que comprende hacer reaccionar (*R*)-1-aminoindano (2) con cloruro de propargilo. La reacción se lleva a cabo en acetonitrilo con carbonato de potasio a una temperatura de 60 °C durante 16 horas.

20 La preparación de (*R*)-1-aminoindano (2) se presenta en un artículo de Lawson y Rao en *Biochemistry*, vol. 19, páginas 2133-2139, 1980, en la cual se resuelve el 1-aminoindano mediante una cristalización fraccionada de su sal diastereomérica con ácido L-málico en etanol. Sin embargo, los procedimientos de purificación presentados son difíciles, requieren mucho tiempo y no proporcionan un producto muy puro.

25 La preparación de (*R*)-1-aminoindano (2) también se presenta en EP 235590, en la cual se resuelve 1-aminoindano racémico mediante la cristalización fraccionada de su sal diastereomérica con el agente de resolución barato D-*N*-acetil-3,4-dimetoxifenilalanina en metanol. Sin embargo, de nuevo los procedimientos de purificación presentados son difíciles, requieren mucho tiempo y no proporcionan un producto muy puro.

US 5994408 presenta un método para la preparación de (*R*)-1-aminoindano (2) mediante la resolución de *N*-bencil-1-aminoindano utilizando ácido (*S*)-mandélico. Sin embargo, este proceso es largo y conlleva múltiples pasos de protección/desprotección y, de nuevo, los procedimientos de purificación presentados son difíciles, requieren mucho tiempo y no proporcionan un producto muy puro.

30 Otro proceso para la preparación de rasagilina (1) mediante el (*R*)-1-aminoindano (2), presentado en la solicitud de patente WO 02/068376, conlleva la preparación de *N*-bencil-1-aminoindano a partir de indanona o 1-cloroindano y bencilamina. La resolución de *N*-bencil-1-aminoindano utilizando ácido L-tartárico e hidrogenolisis catalítica para eliminar el grupo bencilo proporciona (*R*)-1-aminoindano (2), que se convierte posteriormente en rasagilina (1) por reacción con cloruro de propargilo. Este proceso adolece del inconveniente de tener muchos pasos, incluida la protección y desprotección, y se señaló que el rendimiento global para la preparación de (*R*)-1-aminoindano (2) era muy bajo, de tan solo un 19%.

35 Un proceso alternativo para la preparación de rasagilina (1), presentado en la solicitud de patente WO 95/11016, conlleva la reacción de 1-aminoindano racémico con bencenosulfonato de propargilo en presencia de NaOH acuoso al 15% en tolueno para formar rasagilina racémica. A continuación la rasagilina racémica se resuelve para formar rasagilina (1) mediante la cristalización fraccionada de su sal diastereomérica con ácido L-tartárico. Sin embargo, el proceso señalado tiene un rendimiento bajo y proporciona un producto impuro.

40 US 2006/0199974 presenta un proceso que conlleva la reducción asimétrica de indanona en (*S*)-indanol seguida por la conversión en el correspondiente tosilato que experimenta un acoplamiento con propargilamina para proporcionar rasagilina (1). Se da cuenta de un rendimiento global de un 66%. Este proceso no es adecuado ni económica ni comercialmente ya que se utiliza un catalizador caro para la reducción asimétrica.

45 Por lo tanto, los procesos de la técnica anterior para la preparación de rasagilina (1) se pueden clasificar en tres categorías principales: en primer lugar, la reacción de (*R*)-1-aminoindano (2) con un agente alquilante propargílico;

en segundo lugar, la reacción de 1-aminoindano racémico con un agente alquilante propargílico seguida de la resolución de la rasagilina racémica formada; y en tercer lugar, una síntesis química más larga que conlleva la resolución o síntesis estereoespecífica de diferentes intermedios.

5 Para la preparación comercial de rasagilina (1) y sus sales farmacéuticamente aceptables, la primera estrategia es, en principio, la más eficaz. La segunda y tercera estrategias adolecen de las desventajas de utilizar reactivos caros; de ser procesos largos de múltiples pasos; de tener un rendimiento bajo; y/o de producir productos impuros que requieren una purificación sustancial. Sin embargo, aunque la primera estrategia es, en principio, la más atractiva, los procesos señalados que siguen esta estrategia general no son muy eficaces y no proporcionan un rendimiento alto, no constituyen un proceso viable ni económica ni comercialmente para generar el (*R*)-1-aminoindano (2)
10 entantioméricamente puro requerido.

A la vista de las desventajas anteriores asociadas con la técnica anterior, se necesita un proceso mejorado para la preparación de (*R*)-1-aminoindano (2) enantioméricamente puro que no conlleve múltiples pasos, que utilice reactivos relativamente baratos, que elimine la necesidad de técnicas de purificación engorrosas, que sea económico y con un rendimiento elevado y que proporcione (*R*)-1-aminoindano (2) con un grado elevado de pureza.

15 Ya que la producción comercial de rasagilina (1) y mesilato de rasagilina son muy importantes y a la vista de las desventajas anteriores asociadas con la técnica anterior, realmente se necesitan procesos alternativos y mejorados para la preparación de rasagilina (1) y mesilato de rasagilina (1) que no conlleven múltiples pasos y que eliminen además la necesidad de técnicas de purificación engorrosas. Los procesos alternativos deben ser económicos y con un rendimiento elevado y proporcionar rasagilina (1) y mesilato de rasagilina con un grado elevado de pureza
20 química y óptica.

Compendio de la invención

En la presente invención se superan con éxito las dificultades que aparecían en la técnica anterior cuando se preparan (*R*)-1-aminoindano (2) y rasagilina (1) enantioméricamente puros. El término “(*R*)-1-aminoindano” tal como se emplea en la presente a lo largo de toda la descripción y las reivindicaciones se refiere al (*R*)-1-aminoindano y/o
25 cualquier sal, solvato o forma polimórfica de este, a menos que se especifique lo contrario. El término “rasagilina” tal como se emplea en la presente a lo largo de la descripción y las reivindicaciones se refiere a la rasagilina y/o cualquier sal, solvato o forma polimórfica de esta, a menos que se especifique lo contrario.

Las sales de (*R*)-1-aminoindano y rasagilina incluyen las sales de adición de ácido con ácidos adecuados incluidos, sin carácter limitante, los ácidos inorgánicos tales como ácidos halogenhídricos (por ejemplo, ácido fluorhídrico, clorhídrico, bromhídrico o yodhídrico) u otros ácidos inorgánicos (por ejemplo, ácido nítrico, perclórico, sulfúrico o fosfórico); o ácidos orgánicos tales como ácidos carboxílicos orgánicos (por ejemplo, ácido propiónico, butírico, glicólico, láctico, mandélico, cítrico, acético, benzoico, salicílico, succínico, málico o hidroxisuccínico, tartárico, fumárico, maleico, hidroximaleico, mícico o galactárico, glucónico, pantoténico o pamoico), ácidos sulfónicos orgánicos (por ejemplo, ácido metanosulfónico, trifluorometanosulfónico, etanosulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, bencenosulfónico, tolueno-*p*-sulfónico, naftaleno-2-sulfónico o canforsulfónico) o aminoácidos (por ejemplo, ácido ornitínico, glutámico o aspártico). Una sal preferida de rasagilina es la sal de adición de ácido metanosulfónico, también denominada mesilato de rasagilina.
35

A efectos de la presente invención, el 1-aminoindano, rasagilina o mesilato de rasagilina son “enantioméricamente puros” si comprenden un 95% o más de un único enantiómero, preferentemente un 98% o más, preferentemente un 99% o más, preferentemente un 99.5% o más, preferentemente un 99.9% o más, por ejemplo, según se determina por HPLC quiral.
40

A efectos de la presente invención, el 1-aminoindano, rasagilina o mesilato de rasagilina son “racémicos” si comprenden sus enantiómeros en una proporción de 70:30 a 30:70, por ejemplo, según se determina por HPLC quiral.

45 A efectos de la presente invención, el 1-aminoindano, rasagilina o mesilato de rasagilina están “sustancialmente exentos” de impurezas químicas si comprenden menos de un 3% de impurezas, preferentemente menos de un 2%, preferentemente menos de un 1%, preferentemente menos de un 0.5%, preferentemente menos de un 0.1%, por ejemplo, según se determina por HPLC.

La presente invención proporciona una síntesis eficaz y económica de (*R*)-1-aminoindano (2) que se puede convertir fácilmente en rasagilina (1) y en sus sales farmacéuticamente aceptables tales como la sal de tipo mesilato. El proceso de la presente invención tiene un rendimiento elevado y proporciona los productos con unas purezas química y óptica muy elevadas a escala comercial, sin necesitar técnicas de purificación engorrosas.
50

En consecuencia, un primer aspecto de acuerdo con la presente invención proporciona un proceso para la preparación de (*R*)-1-aminoindano (2) enantioméricamente puro que comprende la formación de una sal diastereomérica de 1-aminoindano con ácido 2,3,4,6-di-*O*-isopropiliden-2-ceto-L-gulónico. Preferentemente, el 1-
55

aminoindano utilizado es racémico.

La expresión "ácido 2,3,4,6-di-*O*-isopropiliden-2-ceto-L-gulónico" tal como se emplea en la presente a lo largo de la descripción y las reivindicaciones incluye ácido 2,3,4,6-di-*O*-isopropiliden-2-ceto-L-gulónico y sus hidratos tales como el ácido 2,3,4,6-di-*O*-isopropiliden-2-ceto-L-gulónico monohidratado.

5 Preferentemente, la formación de sales tiene lugar en un disolvente orgánico o una mezcla de un disolvente orgánico y agua. El disolvente orgánico es preferentemente un alcohol C₁-C₆, preferentemente seleccionado a partir del grupo que comprende metanol, etanol, *n*-propanol, isopropanol, *n*-butanol, isobutanol, *tert*-butanol y mezclas de estos. Más preferentemente, el disolvente orgánico es metanol, mezclado opcionalmente con agua.

Más preferentemente, la mezcla de un disolvente orgánico y agua es una mezcla de metanol y agua.
10 Preferentemente, si se utiliza una mezcla de disolvente orgánico y agua, la relación entre el disolvente orgánico y el agua estará comprendida entre aproximadamente 1:0.1 y 1:2, más preferentemente entre aproximadamente 1:0.5 y 1:1.5 y más preferentemente aproximadamente 1:0.5.

Si se desea, la sal diastereomérica formada se puede recrystalizar, preferentemente en un disolvente orgánico o agua o una mezcla de estos. El disolvente orgánico es preferentemente un alcohol C₁-C₆, seleccionado preferentemente a partir del grupo que comprende metanol, etanol, *n*-propanol, isopropanol, *n*-butanol, isobutanol, *tert*-butanol y mezclas de estos. Más preferentemente, el disolvente orgánico es metanol, mezclado opcionalmente con agua.
15

Preferentemente, la sal diastereomérica formada se recrystaliza en una mezcla de metanol y agua. Preferentemente, la relación entre el metanol y el agua está comprendida entre aproximadamente 1:0.1 y 1:2, más preferentemente entre aproximadamente 1:0.5 y 1:1.5 y lo más preferible entre aproximadamente 1:0.75 y 1:1.5.
20

Preferentemente, el (*R*)-1-aminoindano (2) formado se convierte en rasagilina (1) o en una sal farmacéuticamente aceptable de esta. Lo más preferible es que la sal farmacéuticamente aceptable de rasagilina (1) sea una sal de tipo mesilato.

Preferentemente, el (*R*)-1-aminoindano (2), rasagilina (1) o sal de rasagilina se obtienen con un rendimiento de un 70% o más, preferentemente un 80% o más, preferentemente un 90% o más, preferentemente un 95% o más.
25

Preferentemente, el (*R*)-1-aminoindano (2), rasagilina (1) o sal de rasagilina se obtienen a escala comercial, preferentemente en lotes de 1 kg o más, 10 kg o más, 100 kg o más, 500 kg o más o 1000 kg o más.

Preferentemente, el (*R*)-1-aminoindano (2), rasagilina (1) o sal de rasagilina obtenidos son enantioméricamente puros, es decir, comprenden preferentemente un 95% o más de un único enantiómero, preferentemente un 98% o más, preferentemente un 99% o más, preferentemente un 99.5% o más, preferentemente un 99.9% o más, por ejemplo, según se determina por HPLC.
30

Preferentemente, el (*R*)-1-aminoindano (2), rasagilina (1) o sal de rasagilina obtenidos están sustancialmente exentos de impurezas químicas, es decir, comprenden preferentemente menos de un 3% de impurezas, preferentemente menos de un 2%, preferentemente menos de un 1%, preferentemente menos de un 0.5%, preferentemente menos de un 0.1%, por ejemplo, según se determina por HPLC.
35

Preferentemente, estas purezas óptica y química se logran sin utilizar la cromatografía.

La rasagilina (1) o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, tal como el mesilato de rasagilina, se pueden preparar mediante un proceso de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención. La rasagilina (1) enantioméricamente pura o una sal farmacéuticamente aceptable enantioméricamente pura de rasagilina (1), tal como el mesilato de rasagilina enantioméricamente puro, también se pueden preparar mediante un proceso de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención.
40

La rasagilina (1) sustancialmente exenta de impurezas químicas o una sal farmacéuticamente aceptable de rasagilina (1), tal como el mesilato de rasagilina, sustancialmente exentas de impurezas, se pueden preparar mediante un proceso de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención.

Las sales farmacéuticamente aceptables de rasagilina (1) que se pueden preparar de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención incluyen las sales de adición de ácido con ácidos adecuados incluidos, sin carácter limitante, los ácidos inorgánicos tales como ácidos halogenhídricos (por ejemplo, ácido fluorhídrico, clorhídrico, bromhídrico o yodhídrico) u otros ácidos inorgánicos (por ejemplo, ácido nítrico, perclórico, sulfúrico o fosfórico); o ácidos orgánicos tales como ácidos carboxílicos orgánicos (por ejemplo, ácido propiónico, butírico, glicólico, láctico, mandélico, cítrico, acético, benzoico, salicílico, succínico, málico o hidroxisuccínico, tartárico, fumárico, maleico, hidroximaleico, mícico o galactárico, glucónico, pantoténico o pamoico), ácidos sulfónicos orgánicos (por ejemplo, ácido metanosulfónico, trifluorometanosulfónico, etanosulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, bencenosulfónico, tolueno-*p*-sulfónico, naftaleno-2-sulfónico o canforsulfónico) o aminoácidos (por ejemplo, ácido ornitínico, glutámico o
45
50

aspártico). Una sal farmacéuticamente aceptable preferida de rasagilina es la sal de adición de ácido metanosulfónico, también denominada mesilato de rasagilina.

5 Preferentemente, la rasagilina (1) y la sal farmacéuticamente aceptable de esta, tal como el mesilato de rasagilina, que se pueden preparar de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención son adecuadas para tratar o prevenir la enfermedad de Parkinson (PD, por sus siglas en inglés) (incluidas como monoterapia o como una terapia complementaria a la levodopa), demencia, enfermedad de Alzheimer, depresión, síndrome de hiperactividad, accidentes cerebrovasculares, isquemia cerebral, neurotraumatismo, esquizofrenia o esclerosis múltiple.

10 La rasagilina (1) o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, tal como el mesilato de rasagilina, preparadas mediante un proceso de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención se pueden utilizar en una composición farmacéutica. Preferentemente, la composición farmacéutica es adecuada para tratar o prevenir la enfermedad de Parkinson (PD) (incluida como monoterapia o como una terapia complementaria a la levodopa), demencia, enfermedad de Alzheimer, depresión, síndrome de hiperactividad, accidentes cerebrovasculares, isquemia cerebral, neurotraumatismo, esquizofrenia o esclerosis múltiple.

15 La rasagilina (1) o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, tal como el mesilato de rasagilina, preparadas mediante un proceso de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención se pueden utilizar en un método para tratar o prevenir la enfermedad de Parkinson (PD) (incluidas como monoterapia o como una terapia complementaria a la levodopa), demencia, enfermedad de Alzheimer, depresión, síndrome de hiperactividad, accidentes cerebrovasculares, isquemia cerebral, neurotraumatismo, esquizofrenia o esclerosis múltiple, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de rasagilina (1) o de la sal farmacéuticamente aceptable de esta, tal como el mesilato de rasagilina, o una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de la composición farmacéutica descrita anteriormente. Preferentemente, el paciente es un mamífero y lo más preferible es que el mamífero sea un ser humano.

20 Un segundo aspecto de la presente invención proporciona un proceso para la preparación de (*R*)-2-metilamino-1-fenilpropano enantioméricamente puro que comprende la formación de una sal diastereomérica de 2-metilamino-1-fenilpropano con ácido 2,3,4,6-di-*O*-isopropiliden-2-ceto-L-gulónico. Preferentemente, el 2-metilamino-1-fenilpropano utilizado es racémico. El (*R*)-2-metilamino-1-fenilpropano es un precursor de la selegilina.

Cualquier realización o característica preferidas del proceso del primer aspecto de la presente invención es igualmente una realización o característica preferidas del proceso del segundo aspecto de la presente invención.

Descripción detallada de la invención

30 La presente invención proporciona un método simple, conveniente y barato para la preparación de (*R*)-1-aminoindano (2) enantioméricamente puro, que se puede convertir fácilmente en rasagilina (1) y sus sales farmacéuticamente aceptables, tales como el mesilato de rasagilina (remítase, por ejemplo, a los métodos reseñados en US 5457133). Los productos obtenidos a partir de los procesos de la presente invención son, sorprendentemente, muy puros sin la necesidad de técnicas de purificación engorrosas.

35 Las ventajas de la presente invención son el uso de agentes sintéticos no peligrosos, baratos y las condiciones del proceso simples y convenientes que proporcionan los productos resultantes con purezas óptica y química muy elevadas.

40 En una realización preferida de la presente invención, se proporciona un proceso para la preparación de (*R*)-1-aminoindano (2) mediante la resolución de 1-aminoindano racémico utilizando ácido 2,3,4,6-di-*O*-isopropiliden-2-ceto-L-gulónico. Este proceso proporciona (*R*)-1-aminoindano (2) con un rendimiento y una pureza óptica muy elevados.

El ácido 2,3,4,6-di-*O*-isopropiliden-2-ceto-L-gulónico se utiliza preferentemente en forma de su monohidrato.

Una realización particularmente preferida de la presente invención es un proceso para la preparación de (*R*)-1-aminoindano (2) que comprende los pasos de:

- 45
- (a) proporcionar una mezcla de 1-aminoindano racémico y un alcohol;
 - (b) añadir una mezcla de ácido 2,3,4,6-di-*O*-isopropiliden-2-ceto-L-gulónico monohidratado en el mismo alcohol, mezclado opcionalmente con agua;
 - (c) filtrar la sal;
 - (d) calentar opcionalmente la sal en una mezcla de alcohol y agua, enfriar y aislar la sal;

50

 - (e) agitar la sal en una mezcla de una base inorgánica y agua;
 - (f) extraer con un disolvente inmisible en agua; y
 - (g) destilar para eliminar el disolvente.

En el paso (b), en lugar de añadir una mezcla de ácido 2,3,4,6-di-*O*-isopropiliden-2-ceto-L-gulónico monohidratado,

un alcohol y opcionalmente agua a una mezcla de 1-aminoindano racémico y un alcohol, se puede añadir una mezcla de 1-aminoindano racémico y un alcohol a una mezcla de ácido 2,3,4,6-di-*O*-isopropiliden-2-ceto-L-gulónico monohidratado, un alcohol y opcionalmente agua.

5 Preferentemente, la mezcla de ácido 2,3,4,6-di-*O*-isopropiliden-2-ceto-L-gulónico monohidratado, un alcohol y opcionalmente agua utilizada en el paso (b) es una solución.

Preferentemente, el alcohol que hace de disolvente se selecciona a partir del grupo que comprende metanol, etanol, *n*-propanol, isopropanol, *n*-butanol, isobutanol, *tert*-butanol y mezclas de estos. Más preferentemente, el alcohol es metanol.

10 Preferentemente, en el paso (d), la mezcla de alcohol y agua se calienta a reflujo. Preferentemente, la relación entre el alcohol y el agua está comprendida entre 1:0.75 y 1:1.5.

Preferentemente, en el paso (d), la mezcla se enfría hasta 10-25 °C.

Preferentemente, en el paso (e), la sal se agita con una solución acuosa de una base inorgánica seleccionada a partir del grupo que comprende carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, hidróxido de sodio, carbonato de potasio, hidróxido de potasio e hidróxido de amonio.

15 Los reactivos y disolventes descritos anteriormente sirven meramente para ilustrar la presente invención y las reacciones no están limitadas por estos reactivos y disolventes. Tal como se ha bosquejado anteriormente se pueden utilizar cualesquiera alternativas adecuadas.

20 El (*R*)-1-aminoindano (2) se puede convertir fácilmente en rasagilina (1) y sus sales farmacéuticamente aceptables incluidas las sales de adición de ácido con ácidos adecuados incluidos, sin carácter limitante, los ácidos inorgánicos tales como ácidos halogenhídricos (por ejemplo, ácido fluorhídrico, clorhídrico, bromhídrico o yodhídrico) u otros ácidos inorgánicos (por ejemplo, ácido nítrico, perclórico, sulfúrico o fosfórico); o ácidos orgánicos tales como ácidos carboxílicos orgánicos (por ejemplo, ácido propiónico, butírico, glicólico, láctico, mandélico, cítrico, acético, benzoico, salicílico, succínico, málico o hidroxisuccínico, tartárico, fumárico, maleico, hidroximaleico, múcico o galactárico, glucónico, pantoténico o pamoico), ácidos sulfónicos orgánicos (por ejemplo, ácido metanosulfónico, trifluorometanosulfónico, etanosulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, bencenosulfónico, tolueno-*p*-sulfónico, naftaleno-2-sulfónico o canforsulfónico) o aminoácidos (por ejemplo, ácido ornitínico, glutámico o aspártico). Una sal farmacéuticamente aceptable preferida de rasagilina (1) es la sal de adición de ácido metanosulfónico, también denominada mesilato de rasagilina (remítase, por ejemplo, a los métodos señalados en US 5457133). La conversión de rasagilina (1) en mesilato de rasagilina se puede lograr siguiendo rutas para la formación de sales bien establecidas y publicadas.

25 Preferentemente, el (*R*)-1-aminoindano (2), rasagilina (1) y mesilato de rasagilina se obtienen con un rendimiento de un 70% o más, preferentemente un 80% o más, preferentemente un 90% o más, preferentemente un 95% o más.

Preferentemente, el (*R*)-1-aminoindano (2), rasagilina (1) y mesilato de rasagilina se obtienen a escala comercial, preferentemente en lotes de 1 kg o más, 10 kg o más, 100 kg o más, 500 kg o más o 1000 kg o más.

35 Preferentemente, el (*R*)-1-aminoindano (2), rasagilina (1) y mesilato de rasagilina se obtienen enantioméricamente puros.

Preferentemente, el (*R*)-1-aminoindano (2), rasagilina (1) y mesilato de rasagilina se obtienen sustancialmente exentos de impurezas químicas.

40 El proceso de la presente invención se puede adaptar fácilmente para la preparación de aminas, que son análogas a la rasagilina (1) o su precursor el (*R*)-1-aminoindano (2), tal como, por ejemplo, la selegilina y su precursor el (*R*)-2-metilamino-1-fenilpropano. Por lo tanto, la presente invención también proporciona un proceso para la preparación de (*R*)-2-metilamino-1-fenilpropano que comprende la formación de una sal diastereomérica de 2-metilamino-1-fenilpropano con ácido 2,3,4,6-di-*O*-isopropiliden-2-ceto-L-gulónico.

45 Tal como se ha mencionado anteriormente, la rasagilina (1) o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, tal como mesilato de rasagilina, preparada mediante un proceso de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención se puede utilizar en una composición farmacéutica. La composición farmacéutica puede estar en forma de una solución o una suspensión pero está preferente en una forma farmacéutica oral sólida. Las formas farmacéuticas preferidas incluyen comprimidos, cápsulas y similares los cuales, opcionalmente, pueden estar recubiertos si se desea. Los comprimidos se pueden preparar por técnicas convencionales, incluidas la compresión directa, granulación húmeda y granulación en seco. Las cápsulas se forman generalmente a partir de un material de gelatina y pueden incluir un granulado de excipientes preparado convencionalmente.

50 La composición farmacéutica comprende normalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables convencionales seleccionados a partir del grupo que comprende un material de relleno, un aglutinante, un

desintegrante, un lubricante y opcionalmente comprende además al menos un excipiente seleccionado entre agentes colorantes, adsorbentes, surfactantes, formadores de películas y plastificantes.

5 Tal como se ha descrito anteriormente, la composición farmacéutica comprende normalmente uno o más agentes de relleno tales como celulosa microcristalina, lactosa, azúcares, almidones, almidones modificados, manitol, sorbitol y otros polioles, dextrina, dextrano o maltodextrina; uno o más aglutinantes tales como lactosa, almidones, almidón modificado, almidón de maíz, dextrina, dextrano, maltodextrina, celulosa microcristalina, azúcares, polietilenglicoles, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, gelatina, goma arábica, tragacanto, polivinilpirrolidona o exosporidano; uno o más agentes desintegrantes tales como croscarmelosa de sodio, polivinilpirrolidona reticulada, crospovidona, carboximetilalmidón reticulado, almidones, celulosa microcristalina o poliacrilina de potasio; uno o más deslizantes o lubricantes tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de zinc, behenato de calcio, estearilfumarato de sodio, talco, trisilicato de magnesio, ácido esteárico, ácido palmítico, cera de carnauba o dióxido de silicio.

Si resulta necesario, la composición farmacéutica también puede incluir surfactantes y otros excipientes convencionales.

15 Si la formulación farmacéutica sólida está en forma de comprimidos recubiertos, el recubrimiento se puede preparar a partir de al menos un formador de películas tal como hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa o polímeros de metacrilato que pueden contener opcionalmente al menos un plastificante tal como polietilenglicoles, sebacato de dibutilo, citrato de trietilo y otras sustancias auxiliares farmacéuticas convencionales para recubrimientos de tipo película tales como pigmentos, rellenanos y otros.

20 A continuación se proporcionan detalles experimentales de ejemplos preferidos de la invención.

Ejemplos

Ejemplo 1: (*R*)-1-aminoindano (2)

Se disolvió 1-aminoindano racémico (1 equivalente) en metanol (3 vol.) y se añadió una solución de ácido 2,3,4,6-di-*O*-isopropiliden-2-ceto-L-gulónico monohidratado (1 equivalente) en metanol (3 vol.). El sólido precipitado se filtró, se lavó con metanol (1 vol) y se secó al vacío a 40 °C. Se obtuvo el producto como un sólido blanco.

La sal anterior se disolvió en metanol (20 vol.) y agua (15 vol.) a reflujo y se enfrió hasta 20-25 °C antes de filtrar. El producto se secó al vacío a 40 °C para obtener un sólido blando.

Se logró disgregar la sal añadiendo la sal anterior (1 equivalente) a una solución acuosa al 10% de carbonato de sodio (10 vol.), agitando durante 30 minutos y extrayendo el producto con DCM (3x5 vol.). La fase de DCM se lavó con agua (3x5 vol.) y se eliminó el DCM al vacío a 40 °C. Se obtuvo el producto como un aceite de color verde claro.

Rendimiento = 40%

Pureza química = 99.95% (determinada por HPLC)

Pureza óptica = 96.5% (determinada por HPLC quiral)

Ejemplo 2: (*R*)-1-aminoindano (2)

35 Se disolvió 1-aminoindano racémico (1 equivalente) en metanol (7 vol.) y se calentó a reflujo. Se preparó una solución de ácido 2,3,4,6-di-*O*-isopropiliden-2-ceto-L-gulónico monohidratado (0.75 equivalentes) en metanol (7 vol.) y se añadió agua (7 vol.). A continuación se añadió la solución del ácido gulónico a la mezcla de reacción a la temperatura de reflujo. La mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora y se permitió que se enfriara hasta 25-30 °C lentamente durante la agitación. Se filtró el sólido precipitado, se lavó con metanol (2 vol.) y se secó al vacío a 40 °C. El producto se obtuvo como un sólido blanco.

Se logró disgregar la sal añadiendo la sal anterior (1 equivalente) a una solución de hidróxido de sodio (2 equivalentes) en agua (6 vol.) a 25-30 °C, agitando durante 1 hora y extrayendo el producto con DCM (3x3 vol.). La fase de DCM se lavó con agua (3 vol.) y se eliminó el DCM al vacío a 40 °C. El producto se obtuvo como un aceite de color verde claro.

45 Rendimiento = 41-42%

Pureza química = 99.96% (determinada por HPLC)

Pureza óptica = 96.8% (determinada por HPLC)

Con el proceso de la presente invención se superan con éxito las dificultades que aparecían en la técnica anterior cuando se preparan (*R*)-1-aminoindano (2) y rasagilina (1).

50 No se observaron trazas de impurezas químicas por HPLC en el (*R*)-1-aminoindano (2) y rasagilina (1), cuando se

prepararon siguiendo el proceso de la presente invención.

Se sobreentenderá que la presente invención se ha descrito anteriormente únicamente a modo de ejemplo. No se pretende que los ejemplos limiten el alcance de la invención. Se pueden realizar varias modificaciones y realizaciones sin alejarse del alcance de la invención, definido únicamente por las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de (*R*)-1-aminoindano (2) enantioméricamente puro que comprende la formación de una sal diastereomérica de 1-aminoindano con ácido 2,3,4,6-di-*O*-isopropiliden-2-ceto-L-gulónico.
- 5 2. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, donde la formación de la sal tiene lugar en un disolvente orgánico o una mezcla de un disolvente orgánico y agua.
3. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 2, donde el disolvente orgánico es:
 - (i) un alcohol C₁-C₆; y/o
 - 10 (ii) disolvente seleccionado del grupo que comprende metanol, etanol, *n*-propanol, isopropanol, *n*-butanol, isobutanol, *tert*-butanol y mezclas de estos; y/o
 - (iii) metanol.
4. Un proceso de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, donde la sal diastereomérica formada se:
 - (i) recristaliza; y/o
 - 15 (ii) recristaliza en un disolvente orgánico o agua o una mezcla de estos; y/o
 - (iii) recristaliza en una mezcla de un disolvente orgánico y agua.
5. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 4, donde el disolvente orgánico es:
 - (i) un alcohol C₁-C₆; y/o
 - (ii) disolvente seleccionado del grupo que comprende metanol, etanol, *n*-propanol, isopropanol, *n*-butanol, isobutanol, *tert*-butanol y mezclas de estos; y/o
 - 20 (iii) metanol.
6. Un proceso de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, donde la sal diastereomérica formada se recristaliza en:
 - (i) una mezcla de metanol y agua; y/o
 - 25 (ii) una mezcla de metanol y agua, donde la relación entre el metanol y el agua está comprendida entre aproximadamente 1:0.75 y 1:1.5.
7. Un proceso de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, donde el (*R*)-1-aminoindano (2) formado se convierte en rasagilina (1) o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, tal como una sal de tipo mesilato.
8. Un proceso para la preparación de (*R*)-2-metilamino-2-fenilpropano enantioméricamente puro que comprende la formación de una sal diastereomérica de 2-metilamino-1-fenilpropano con ácido 2,3,4,6-di-*O*-isopropiliden-2-ceto-L-gulónico.
- 30 9. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 8, donde el (*R*)-2-metilamino-1-fenilpropano formado se convierte en selegilina.