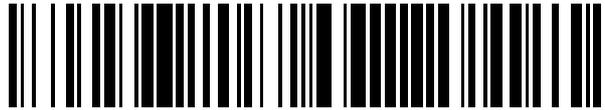


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 568 927**

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: **07.08.2009 E 09777745 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.01.2016 EP 2331495**

54 Título: **Proceso para fabricar derivados de adamantano con alto rendimiento**

30 Prioridad:

08.08.2008 EP 08014215
08.08.2008 US 188415 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.05.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

GOLD, MARKUS-RENE;
KOLLER, HERBERT y
PYERIN, MICHAEL

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 568 927 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 fabricar derivados de adamantano con alto rendimiento

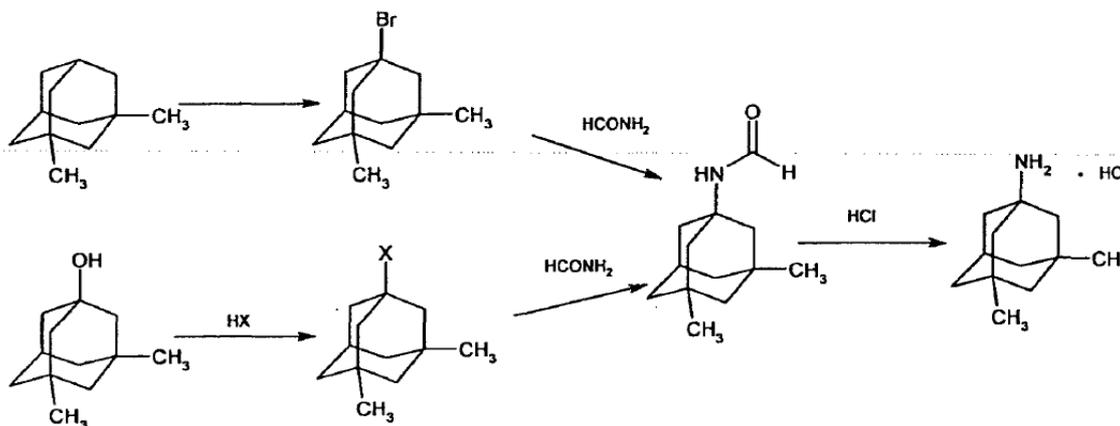
5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un proceso para fabricar derivados de adamantano o sales farmacéuticas de los mismos con un rendimiento de aproximadamente el 90%. En una realización de la presente invención dicho proceso comprende una etapa de amidación, en la que 1-bromo-adamantano sustituido, por ejemplo 1-bromo-3,5-dimetiladamantano, se hace reaccionar con una amida, en el que el 1-bromo-adamantano sustituido, por ejemplo 1-bromo-3,5-dimetiladamantano, se usa en forma de una mezcla que comprende bromo.

Antecedentes de la invención

15 Se conocen en la técnica la memantina (1-amino-3,5-dimetiladamantano), su uso terapéutico y métodos para su preparación. Para un resumen de la técnica anterior a este respecto, se hace referencia a la solicitud provisional estadounidense 61/062602 y al documento EP 08001545.6.

La publicación internacional número WO 2006/122238 da a conocer procesos para preparar memantina o una sal de adición de ácido de memantina, que implican o bien reacción de 1-bromo-3,5-dimetiladamantano con formamida para formar N-formil-1-amino-3,5-dimetiladamantano o bien reacción de 1-hidroxi-3,5-dimetiladamantano con un haluro de hidrógeno para obtener 1-halo-3,5-dimetiladamantano que se hace reaccionar entonces con formamida para proporcionar N-formil-1-amino-3,5-dimetiladamantano. El producto intermedio N-formil-1-amino-3,5-dimetiladamantano se desformila en condiciones ácidas para proporcionar clorhidrato de memantina. El exceso de bromo se elimina por destilación de la masa de reacción, después de completarse la reacción. Las reacciones dadas a conocer en la misma se resumen en el siguiente esquema 1:



Esquema 1

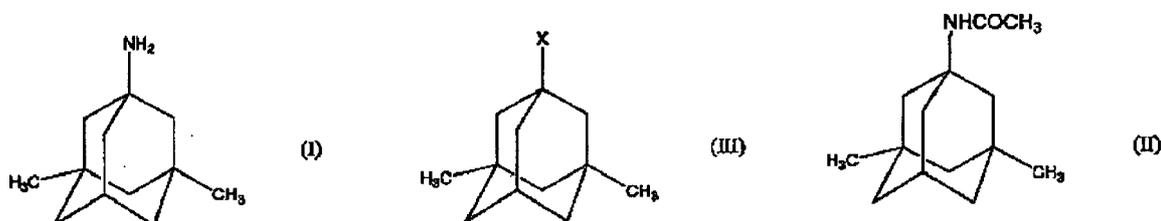
30 El documento LV 1318613 B se refiere a un método de preparación de clorhidrato de 1-amino-3,5-dimetiladamantano (HCl de memantina) en el que se hace reaccionar 1,3-dimetiladamantano con ácido nítrico seguido por la adición de urea y calentamiento de la mezcla de reacción. Se añade ácido nítrico a 10-30°C a la emulsión preformada del hidrocarburo en ácido acético y, posteriormente, se añade el 30-55% de disolución de urea acuosa en la razón molar de 1,3-dimetiladamantano-ácido acético-urea de 1:3-4-9-12:2,5-5-0 en consecuencia.

40 Kisilenko *et al.* ("Bromine complexes of 1-bromoadamantanes", traducción de Zhurnal Obshchei Khimii, vol. 57, n.º 12, págs. 2659-2662, Plenum publishing corporation, páginas 2370-2372, 1988) han mostrado que los 1-bromoadamantanos forman complejos bastante estables con bromo.

La solicitud de patente rusa RU 2309940 da a conocer un método para la preparación de 3,5-dimetiladamantil-1-amina o sus sales. El método incluye una fase de bromación de 1,3-dimetiladamantano con bromo líquido mientras se somete a ebullición. Se lleva a cabo la bromación con una razón molar de 1,3-dimetiladamantano con respecto a bromo de 1 a 2 a 8, o de 1 a 3 a 6, y se separa el bromo mediante destilación. Cuando se usa el método reivindicado, el rendimiento del producto objetivo es del 63 al 75%.

50 El documento WO 2008/062472 también se refiere a un proceso para preparar memantina o una sal de adición de ácido de memantina que comprende la reacción de 1-bromo-3,5-dimetiladamantano con formamida para formar 1-N-formil-3,5-dimetiladamantano.

El documento WO 2008/062472 A2 se refiere a un proceso para la preparación de memantina de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables. El proceso comprende la fórmula (I): (a) hacer reaccionar 3,5-dimetiladamantano halogenado de fórmula (III) con acetamida en presencia de ácido sulfúrico para proporcionar 1-acetamido-3,5-dimetiladamantano de fórmula (II), en la que X es Cl o Br. Fórmula (III), (II): (b) tratar 1-acetamido-3,5-dimetiladamantano de fórmula (II) con una base en presencia de disolvente para obtener memantina de fórmula (I), (c) convertir opcionalmente la memantina de fórmula (I) en sales farmacéuticamente aceptables:



El documento RU 2309940 se refiere a un método mejorado para la síntesis de 3,5-dimetiladamantil-1-amina o sus sales. El método implica la etapa de bromación de 1,3-dimetiladamantano con bromo líquido a ebullición. La reacción de bromación se lleva a cabo en la razón molar de 1,3-dimetiladamantano con respecto a bromo = 1:(2-8) pero preferiblemente en la razón = 1:(3-6), y la separación del bromo se lleva a cabo mediante destilación. Entonces se añade la cantidad en exceso de formamida a un residuo sintetizado y se mantiene la mezcla a una temperatura de desde 120-180°C, pero preferiblemente a 150-160°C. Se aísla el producto final en forma libre o como una sal.

A. A. Kisilenko *et al.* "Bromine Complexes of 1-Bromoadamantanes", Journal of General Chemistry of the USSR, 1988, páginas 2370 - 2372, se refieren a complejos de bromo de 1-bromoadamantanos.

Objetos de la invención

En vista de la técnica anterior, un objeto de la presente invención era proporcionar un proceso ventajoso para preparar derivados de adamantano, por ejemplo memantina, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos así como productos intermedios dentro de la ruta sintética para preparar derivados de adamantano partiendo de adamantano sustituido.

La presente invención se refiere a un proceso para fabricar derivados de adamantano o sales farmacéuticas aceptables de los mismos que evita la etapa de destilación del exceso de halógenos y por tanto permite un proceso en una etapa. Además, la presente invención supera el uso de temperaturas altas durante la etapa de amidación, lo que posibilita un procedimiento seguro y respetuoso con el medio ambiente. Particularmente, el proceso dado a conocer en el presente documento se usa para producir el producto deseado en mayor rendimiento que los procesos de la técnica anterior.

Sumario de la invención

La invención se refiere a un proceso para la amidación de un 1-bromo-adamantano sustituido tal como se define en la reivindicación 1.

En una realización de la presente invención el producto de amidación de la etapa (i) se procesa adicionalmente en una etapa (ii) para dar un derivado de 1-aminoadamantano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización de la presente invención en la etapa (0) la razón molar de bromo:adamantano sustituido es [3:1].

En una realización la temperatura de reacción en la etapa (0) es de entre 50 y 100°C.

El 1-bromo-adamantano sustituido en dicha mezcla de la etapa (0) está presente como un complejo con bromo.

En una realización el 1-bromo-adamantano sustituido es 1-bromo-3,5-dimetiladamantano o 1-bromo-3,5-difeniladamantano.

En una realización la amida en la etapa (i) es o bien acetamida o bien formamida.

En una realización la razón molar entre el adamantano sustituido y la formamida oscila entre [1:3] y [1:10].

En una realización el 1-bromo-adamantano sustituido y bromo se transfieren a la disolución de formamida a lo largo de un periodo de tiempo de 4 horas a una temperatura que oscila entre 65°C y 85°C bajo agitación constante a de 90 rpm a 100 rpm.

En una realización la etapa (ii) comprende hidrólisis ácida del producto de amidación de la etapa (i) empleando un

ácido orgánico o un ácido inorgánico o una mezcla de dos o más ácidos orgánicos, o una mezcla de dos o más ácidos inorgánicos o una mezcla de al menos un ácido orgánico y al menos un ácido inorgánico.

5 En una realización el ácido orgánico se selecciona del grupo de ácido para-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido para-bromofenilsulfónico, ácido carbónico, ácido succínico, ácido benzoico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido metilsulfónico, ácido fórmico, ácido cítrico, ácido acético, ácido oxálico y mezclas de los mismos y en el que el ácido inorgánico se selecciona del grupo de ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido yodhídrico y mezclas de los mismos.

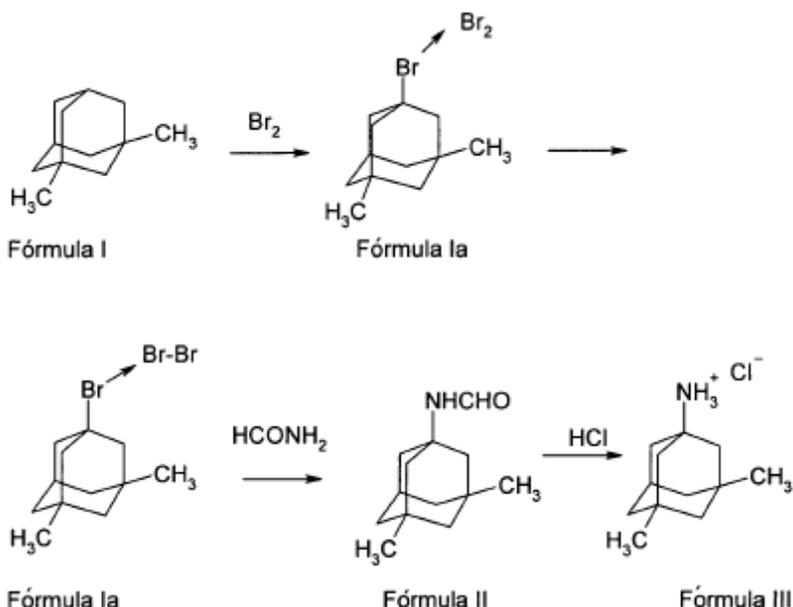
10 En una realización el derivado de 1-aminoadamantano se selecciona del grupo de memantina, amantadina, 1-amino-metiladamantano, 1-amino-3,5,7-trimetiladamantano, 1-amino-3-etil-5-metiladamantano y 1-amino-3-feniladamantano, 1-amino-3,5-dimetiladamantano, 1-amino-3-etiladamantano, 1-amino-3-isopropiladamantano, 1-amino-3-n-butiladamantano, 1-amino-3,5-dietiladamantano, 1-amino-3,5-diisopropiladamantano, 1-amino-3-metil-5-etiladamantano, 1-amino-3-butil-5-feniladamantano, 1-amino-3-pentiladamantano, 1-amino-3-dipentiladamantano, 1-amino-3-pentil-5-hexiladamantano, 1-amino-3-pentil-5-ciclohexiladamantano, 1-amino-3-metil-5-propiladamantano, 1-amino-3-metil-5-butiladamantano, 1-amino-3-metil-5-pentiladamantano, 1-amino-3-metil-5-hexiladamantano, 1-amino-3-metil-5-ciclohexiladamantano, 1-amino-3-metil-5-feniladamantano, 1-amino-3-etil-5-propiladamantano, 1-amino-3-etil-5-butiladamantano, 1-amino-3-etil-5-pentiladamantano, 1-amino-3,5-diciclohexiladamantano, 1-amino-3-ciclohexil-5-feniladamantano, 1-amino-3,5-difeniladamantano, 1-amino-3,5,7-trimetiladamantano, 1-amino-3,5-dimetil-7-etiladamantano, 1-amino-3-etil-5-hexiladamantano, 1-amino-3-etil-5-ciclohexiladamantano, 1-amino-3-etil-5-feniladamantano, 1-amino-3-propil-5-butiladamantano, 1-amino-3-propil-5-pentiladamantano, 1-amino-3-propil-5-hexiladamantano, 1-amino-3-propil-5-ciclohexiladamantano, 1-amino-3-propil-5-feniladamantano, 1-amino-3-butil-5-pentiladamantano, 1-amino-3-butil-5-hexiladamantano, 1-amino-3-butil-5-ciclohexiladamantano o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

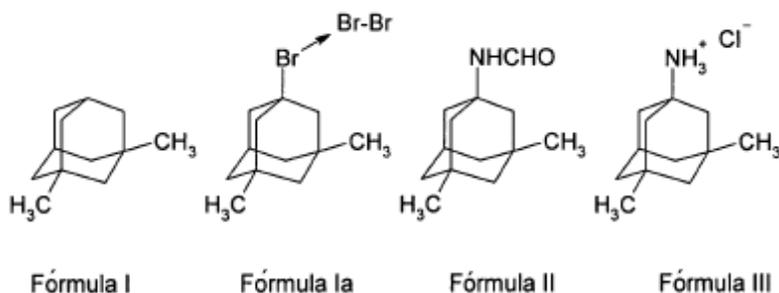
25 En una realización la sal farmacéuticamente aceptable de derivado de 1-aminoadamantano se selecciona del grupo de clorhídrica, bromhídrica, metilsulfónica, perclórica, sulfúrica, fosfórica, acética, nítrica, propiónica, glicólica, láctica, pirúvica, malónica, succínica, fumárica, tartárica, cítrica, benzoica, carbónica, cinámica, mandélica, metanosulfónica, etanosulfónica, hidroxietanosulfónica, bencenosulfónica, p-toluenosulfónica, ciclohexanosulfámica, salicílica, p-aminosalicílica, 2-fenoxibenzoica, 2-acetoxibenzoica, bromhídrica, yodhídrica, mesilato, fosfato, sulfato.

Descripción detallada de la invención

Las etapas de reacción (0), (i) y (ii) se ilustran en la figura a continuación:

35





5 La reacción global ilustrada anteriormente puede llevarse a cabo en varias etapas posteriores que incluyen el aislamiento del producto de fórmula II y/o fórmula III. Alternativamente, puede llevarse a cabo sin aislar ninguno de los productos intermedios. Sin embargo, es esencial dentro la presente invención que tras haber realizado la etapa (i), no se elimine por separación el bromo en exceso de la mezcla de reacción obtenida. Una ventaja del proceso objeto es un rendimiento mejorado del 1-bromo-alquiladamantano, por ejemplo 1-bromo-3,5-dimetiladamantano de hasta 90 en peso.

10 A continuación, se describen en más detalle las etapas individuales así como la reacción global de la presente invención.

15 La bromación según la etapa (0) se conoce en la técnica anterior. Es posible dentro de la presente invención preparar el 1-bromo-adamantano sustituido, por ejemplo 1-bromo-3,5-dimetiladamantano según cualquiera de los procedimientos según la técnica anterior.

20 La etapa (0) puede llevarse a cabo en presencia o ausencia de un disolvente adicional. Tales disolventes adicionales incluyen, pero no se limitan a, alcoholes tales como metanol, etanol y propanol, cetonas, tales como acetona y etil metil cetona, ésteres, tales como acetato de etilo y acetato de propilo, y mezclas de los mismos.

En una realización, el 1-bromo-alquiladamantano en dicha mezcla que resulta de la etapa (0) está presente como un complejo con bromo, por ejemplo complejo de bromo con 1-bromo-3,5-dimetiladamantano.

25 En una realización adicional, el 1-bromo-feniladamantano en dicha mezcla que resulta de la etapa (0) está presente como un complejo con bromo, por ejemplo complejo de bromo con 1-bromo-feniladamantano.

30 En la etapa (0) el 4-bromo-alquiladamantano, por ejemplo 1-bromo-3,5-dimetiladamantano se obtiene haciendo reaccionar bromo con adamantano sustituido, por ejemplo 1,3-dimetiladamantano, a una razón molar de desde [2,8:1] hasta [3,5:1].

En la etapa (0) el 1-bromo-alquiladamantano, por ejemplo 1-bromo-3,5-dimetiladamantano puede obtenerse haciendo reaccionar bromo con adamantano sustituido, por ejemplo 1,3-dimetiladamantano a una razón molar de [2,8:1].

35 En la etapa (0) el 1-bromo-alquiladamantano, por ejemplo 1-bromo-3,5-dimetiladamantano puede obtenerse haciendo reaccionar bromo con adamantano sustituido, por ejemplo 1,3-dimetiladamantano a una razón molar de [3:1].

40 El bromo puede añadirse a adamantano sustituido bajo una velocidad de agitación de 50 a 100 rpm, por ejemplo a una velocidad de agitación de aproximadamente 90 rpm.

La reacción según la etapa (0) puede llevarse a cabo bajo atmósfera inerte, por ejemplo bajo atmósfera de nitrógeno.

45 Normalmente, el bromo se añade al adamantano sustituido, habitualmente de manera lenta con control cuidadoso de la temperatura de la reacción. En una realización adicional de la presente invención, la temperatura de reacción en la etapa (0) está entre 50 y 100°C, por ejemplo aproximadamente 80°C.

50 Dentro del alcance de esta invención el adamantano sustituido tal como se emplea en la etapa (0) puede ser, pero no se limita a, adamantano sustituido con alquilo, adamantano halosustituido, adamantano sustituido con fenilo, adamantano sustituido con fenilo sustituido, en el que el fenilo puede sustituirse con grupos funcionales diferentes tales como grupos nitro, halógenos tales como bromo, yodo o cloro, grupos alcoxilo tales como grupos metoxilo, metoxilo o hidroxilo. Ejemplos de adamantanos sustituidos con fenilo sustituido son pero no se limitan a 1-(3-fenil-3-oxopropilamino)adamantano, 1-(3-fenil-oxopropilamino)adamantano, 1-(3-fenil-3-oxo-2-metilpropilamino)adamantano. Los alquiladamantanos pueden comprender de 1 a 3 sustituyentes alquilo, en los que

cada sustituyente alquilo tiene el mismo número o un número diferente de átomos de carbono.

Ejemplos de adamantanos sustituidos que pueden hacerse reaccionar con un exceso de bromo en la etapa (0) son, pero no se limitan a, metiladamantano, etiladamantano, metiletiladamantano, dimetiladamantano, trietiladamantano, trimetiladamantano. Además, ejemplos de alquiladamantanos que pueden hacerse reaccionar con un exceso de bromo son, pero no se limitan a, 1-metiladamantano, 2-metiladamantano, 1,2-dimetiladamantano, 1,3-dimetiladamantano y 1,4-dimetiladamantano, 1,2,4-trimetiladamantano, 1,2,5-trimetiladamantano, 1,3,4-trimetiladamantano, 1,3,5-trimetiladamantano, 1,3,6-trimetiladamantano, 1-etiladamantano, 2-etiladamantano, 1-etil-3-metiladamantano, 1-etil-4-metiladamantano, 1-etil-2,4-dimetiladamantano, 1-etil-3,5-dimetiladamantano, 1-etil-3,6-dimetiladamantano. Ejemplos adicionales de estos alquiladamantanos de partida que pueden hacerse reaccionar con un exceso de bromo en la etapa (0) son, pero no se limitan a, 1-metil-3-propiladamantano, 1,2-diisobutiladamantano, 1-etil-2-metil-5-amiladamantano, 1-butiladamantano, 2-butiladamantano y similares.

En otra realización el método de la presente invención comprende una etapa (0) en la que se hace reaccionar un exceso de bromo con 1,3,5-trimetiladamantano dando como resultado una mezcla de 1-bromo-3,5,7-trimetiladamantano y bromo.

En la etapa (i) se añade una amida a la mezcla obtenida de la etapa (0). Normalmente la temperatura dentro de la etapa (i) oscila entre 75 y 120°C. En la presente invención la temperatura de reacción de la etapa de amidación (i) no excede de 120°C.

La amida usada en la etapa (i) puede seleccionarse entre acetamida y acetamidas sustituidas por ejemplo cloroacetamida y formamida.

En una realización de la presente invención la amida en la etapa (i) es formamida, y el producto respectivo es 1-formamido-alquiladamantano, por ejemplo 1-formamido-3,5-dimetiladamantano.

La razón molar entre adamantano sustituido y la amida, por ejemplo la razón entre 1,3-dimetiladamantano y formamida es de al menos [1:3], por ejemplo 1:6,5.

En una realización de la presente invención se usa urea o un derivado de urea en la etapa (i) en la que se hace reaccionar 1-bromoalquiladamantano con urea o un derivado de urea. Los derivados de urea son N,N-dimetilurea, N,N-dietilurea, N,N-di-n-propilurea, N,N-diisopropilurea, N,N-dibutilurea, N,N-diciclohexilurea o tiourea.

En otra realización de la presente invención la relación molar de 1-bromo-alquiladamantano con respecto a urea es de [1:2].

Los disolventes adecuados que pueden usarse dentro de la etapa (i) incluyen, pero no se limitan a alcoholes tales como metanol, etanol, propanol y butanol; cetonas tales como acetona, etil metil cetona y metil isobutil cetona; ésteres tales como acetato de etilo y acetato de propilo; y mezclas de los mismos. La etapa (i) también puede llevarse a cabo sin usar ningún disolvente, es decir la propia amida puede actuar como disolvente.

En una realización de la presente invención la mezcla de 1-bromo-alquiladamantano y bromo, por ejemplo 1-bromo-3,5-dimetiladamantano y bromo se transfiere a la disolución de acetamida a lo largo de un periodo de tiempo de 4 horas a aproximadamente 75°C bajo agitación constante a aproximadamente 100 rpm. En otra realización de la presente invención esta etapa se realiza en la secuencia inversa, es decir la disolución de acetamida se transfiere a la mezcla de 1-bromo-alquiladamantano y bromo a lo largo de un periodo de tiempo de 4 horas a aproximadamente 75°C bajo agitación constante a aproximadamente 100 rpm.

En una realización de la presente invención la mezcla de 1-bromo-alquiladamantano y bromo, por ejemplo 1-bromo-3,5-dimetiladamantano y bromo se transfiere a la disolución de formamida a lo largo de un periodo de tiempo de 4 horas a aproximadamente 75°C bajo agitación constante a aproximadamente 100 rpm. En otra realización de la presente invención esta etapa se realiza en la secuencia inversa, es decir la disolución de formamida se transfiere a la mezcla de 1-bromo-alquiladamantano y bromo a lo largo de un periodo de tiempo de 4 horas a aproximadamente 75°C bajo agitación constante a aproximadamente 100 rpm.

Tras la finalización de la amidación, la masa de reacción puede extinguirse con un disolvente prótico. Dicha extinción se conoce de nuevo en la técnica. Los disolventes próticos que pueden usarse incluyen, pero no se limitan a, agua, alcoholes, ácido acético o fórmico, o mezclas de los mismos. La adición del disolvente prótico se lleva a cabo normalmente a temperaturas relativamente bajas de por debajo de 30°C.

En otra realización de la presente invención la etapa (ii) comprende hidrólisis ácida del producto de amidación de la etapa (i) empleando o bien ácido orgánico o bien ácido inorgánico, o una mezcla de dos o más de los mismos. La hidrólisis ácida según la presente invención se proporciona añadiendo ácidos o bien orgánicos o bien inorgánicos (ácido diluido o concentrado). Los ácidos orgánicos tal como se usan en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, ácido para-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido para-bromofenilsulfónico, ácido carbónico, ácido

succínico, ácido benzoico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido metilsulfónico, ácido fórmico, ácido cítrico, ácido acético, ácido oxálico o mezclas de los mismos. Ácidos inorgánicos tal como se usan en el presente documento son, pero no se limitan a, ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido yodhídrico.

5 En una realización adicional el ácido inorgánico es ácido clorhídrico. Normalmente, la razón molar entre adamantano sustituido y ácido clorhídrico, por ejemplo 1,3-dimetiladamantano y ácido clorhídrico es de al menos 1:2, en otra realización 1:5,8. En principio la razón de derivado de adamantano:ácido puede variar en un amplio intervalo hasta un exceso molar de 10 a 100 veces de ácido en comparación con el derivado de adamantano.

10 Dicha etapa (ii) puede llevarse a cabo de nuevo en presencia de un disolvente, tal como, pero sin limitarse a, alcoholes, cetonas, nitrilos, DMSO, DMF, o mezclas de los mismos, opcionalmente en combinación con agua en diversas proporciones sin limitación. Temperaturas adecuadas dentro de la etapa (ii) están dentro de aproximadamente 0 a 150°C.

15 Realizaciones específicas del derivado de adamantano obtenido mediante la etapa (ii) son, pero no se limitan a, memantina, 1-amino-metiladamantano, 1-amino-3,5,7-trimetiladamantano, 1-amino-3-etil-5-metiladamantano y amantadina, 1-amino-3-feniladamantano, 1-amino-3,5-dimetiladamantano, 1-amino-3-etiladamantano, 1-amino-3-isopropiladamantano, 1-amino-3-n-butiladamantano, 1-amino-3,5-dietiladamantano, 1-amino-3,5-diisopropiladamantano, 1-amino-3-metil-5-etiladamantano, 1-amino-3-butil-5-feniladamantano, 1-amino-3-pentil-5-ciclohexiladamantano, 1-amino-3-dipentiladamantano, 1-amino-3-pentil-5-hexiladamantano, 1-amino-3-pentil-5-ciclohexiladamantano, 1-amino-3-metil-5-propiladamantano, 1-amino-3-metil-5-butiladamantano, 1-amino-3-metil-5-pentiladamantano, 1-amino-3-metil-5-hexiladamantano, 1-amino-3-metil-5-ciclohexiladamantano, 1-amino-3-metil-5-feniladamantano, 1-amino-3-etil-5-propiladamantano, 1-amino-3-etil-5-butiladamantano, 1-amino-3-etil-5-pentiladamantano, 1-amino-3,5-diciclohexiladamantano, 1-amino-3-ciclohexil-5-feniladamantano, 1-amino-3,5-difeniladamantano, 1-amino-3,5,7-trimetiladamantano, 1-amino-3,5-dimetil-7-etiladamantano, 1-amino-3-etil-5-hexiladamantano, 1-amino-3-etil-5-ciclohexiladamantano, 1-amino-3-etil-5-feniladamantano, 1-amino-3-propil-5-butiladamantano, 1-amino-3-propil-5-pentiladamantano, 1-amino-3-propil-5-hexiladamantano, 1-amino-3-propil-5-ciclohexiladamantano, 1-amino-3-propil-5-feniladamantano, 1-amino-3-butil-5-pentiladamantano, 1-amino-3-butil-5-hexiladamantano, 1-amino-3-butil-5-ciclohexiladamantano.

En lugar de estos compuestos por sí mismos, también pueden obtenerse sales farmacéuticamente aceptables de los mismos usando métodos conocidos en la técnica. Las sales farmacéuticamente aceptables del derivado de adamantano deseado incluyen, pero no se limitan a sales de adición de ácido, tales como las producidas con ácido 35 clorhídrico, metilsulfónico, perclórico, sulfúrico, fosfórico, acético, propiónico, glicólico, láctico, pirúvico, malónico, succínico, fumárico, tartárico, cítrico, benzoico, carbónico, cinámico, mandélico, metanosulfónico, etanosulfónico, hidroxietanosulfónico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, ciclohexanosulfámico, salicílico, p-aminosalicílico, 2-fenoxibenzoico y 2-acetoxibenzoico. La naturaleza de la sal no es particularmente crítica, siempre que no sea tóxica y no interfiera sustancialmente con la actividad farmacológica deseada. Sales específicas que van a prepararse 40 según la presente invención son clorhidrato de memantina o mesilato de memantina.

A continuación varios términos usados en la descripción anterior de la invención se definen para mejorar la comprensión del contenido de la misma.

45 El término "aproximadamente" tal como se usa en el presente documento pretende reflejar una variación del 10% del valor adjunto.

El término "compuesto" tal como se usa en el presente documento se refiere a todas las sustancias que comprenden al menos dos elementos unidos entre sí.

50 El término "mezcla" tal como se usa en el presente documento es una combinación de dos o más moléculas, átomos, iones o cualquier combinación o complejo de los mismos, independientemente de la forma en que se combinen. El término "mezcla" tal como se usa en el presente documento puede ser una mezcla física o química.

55 El término "farmacéutico aceptable" tal como se usa en el presente documento se refiere a estructuras moleculares, compuestos o complejos que son fisiológicamente tolerables y que no producen ninguna reacción no deseada cuando se administran a un mamífero.

El término "sales" tal como se usa en el presente documento incluye sales de ácidos o bases libres.

60 El término "complejo" tal como se usa en el presente documento se refiere a una estructura que comprende una molécula, átomo, ion central o combinación de los mismos conectados con enlaces químicos o físicos a átomos, moléculas o iones circundantes. El átomo o molécula central puede estar en forma ionizada o no ionizada.

65 El término "alquilo" tal como se usa en el presente documento se refiere a grupos alifáticos saturados de cadena lineal y ramificada que tienen normalmente desde 1 hasta 20 átomos de carbono, en otra realización que tienen

desde 1 hasta 6 átomos de carbono, así como grupos alifáticos saturados cíclicos que tienen normalmente desde 3 hasta 20 átomos de carbono y en una realización adicional que tienen desde 3 hasta 6 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo según esta invención son, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares.

5 El término "alquilo" tal como se usa en el presente documento se refiere también a alquilos sustituidos, que son grupos alquilo tal como se definieron anteriormente, que tienen de 1 a 5 sustituyentes. En una realización los grupos alquilo tienen de 1 a 3 sustituyentes. Dichos sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en alcoxilo, alcoxilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxilo, amino, amino sustituido, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tioceto, tiol, carboxilo, ariloxilo, nitro, arilo y halógenos.

El término "fenilo" tal como se usa en el presente documento se refiere a un anillo de benceno.

15 El término "fenilo sustituido" tal como se usa en el presente documento se refiere a un grupo fenilo sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de halógenos, alquilo (C₁-C₁₀), alquilo (C₃-C₆) ramificado, haloalquilo (C₁-C₇), hidroxialquilo (C₁-C₇), alcoxilo (C₁-C₇), haloalcoxilo (C₁-C₇), fenoxilo, fenilo, NO₂, OH, CN, alcanóilo (C₁-C₄), benzoílo, alcanoiloxilo (C₁-C₄), alcoxycarbonilo (C₁-C₄), fenoxycarbonilo, o benzoiloxilo y similares. Los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

20 Los términos "halo" y "halógeno" se usan de forma sinónima, significando un radical monovalente seleccionado del grupo de cloro (Cl), bromo (Br), yodo (I) y flúor (F).

La invención se describe ahora con referencia a los siguientes ejemplos. Estos ejemplos se proporcionan con el fin de ilustración sólo.

Ejemplos

Ejemplo 1

30 Se inertiza un reactor esmerilado limpio purgando 3 veces con nitrógeno. Se ajusta la temperatura en el reactor a 20°C. Se introducen 1,22 kmol de 1,3-dimetiladamantano en el reactor bajo atmósfera de nitrógeno. Posteriormente, se introducen 3,66 kmol de bromo en el reactor bajo agitación constante a 90 rpm. Se calienta la masa de reacción hasta 80°C en aproximadamente 8 horas bajo agitación constante a 90 rpm. Se agita la masa de reacción durante 35 otras 6 horas a 80°C.

Se prepara un segundo reactor y se inertiza la atmósfera en el reactor purgando el reactor 3 veces con nitrógeno. Se introducen 7,9 kmol de formamida bajo atmósfera de nitrógeno a 22°C en el reactor. Posteriormente, se calienta formamida hasta 75°C bajo agitación constante a 100 rpm. Se transfiere la masa de reacción en el primer reactor 40 lentamente, a lo largo de un periodo de tiempo de 4 horas, al reactor que contiene formamida. Se agita la mezcla resultante durante 2 horas. Después de las 2 horas de agitación precedentes, se enfría inmediatamente el reactor hasta 12°C. Se introduce cloruro de metileno en este reactor a 12°C. Inmediatamente después, se prepara una disolución de bisulfito en un tercer reactor a 20°C y posteriormente se enfría hasta 10°C. Lentamente, a lo largo de un periodo de tiempo de 2-3 horas, se transfiere la disolución de bisulfito bajo agitación constante a 100 rpm al 45 segundo reactor que contiene la masa de reacción. Tras 15 minutos se forman dos fases; la fase superior marrón que contiene el producto y la fase de capa acuosa que contiene las sales. Se separan las dos fases. Por separado, se prepara una disolución de bicarbonato de sodio y se introduce en la fase orgánica marrón. Tras 30 minutos, se enjuaga la masa con agua para inyección. Se introducen 7,06 kmol de ácido clorhídrico en la masa de reacción resultante y se calienta hasta reflujo (T=98-108°C). La suspensión resultante se enfría inmediatamente hasta 8°C en 50 el plazo de 2,5 horas. El resultado es HCl de memantina.

Ejemplo 2

Se repite el mismo procedimiento del ejemplo 1 con 1,3,5-trimetiladamantano dando como resultado 1-amino-3,5,7-trimetiladamantano.

Ejemplo 3

60 Se repite el mismo procedimiento del ejemplo 1 con 1-metil-3-propiladamantano dando como resultado 1-amino-3-metil-5-propiladamantano.

Ejemplo 4

65 Se repite el mismo procedimiento del ejemplo 1 con 1,3-dietiladamantano dando como resultado 1-amino-3,5-dietiladamantano.

Ejemplo 5

Se repite el mismo procedimiento del ejemplo 1 con 1-propil-5-ciclohexiladamantano dando como resultado 1-amino-3-propil-5-ciclohexiladamantano.

5

Ejemplo 6

Se repite el mismo procedimiento del ejemplo 1 con 1-feniladamantano dando como resultado 1-amino-3-feniladamantano.

10

Ejemplo 7

Se repite el mismo procedimiento del ejemplo 1 con 1,3-difeniladamantano dando como resultado 1-amino-3,5-difeniladamantano.

15

Ejemplo 8

Se introducen 1,22 kmol de 1,3-dimetiladamantano en el reactor bajo atmósfera de nitrógeno. Posteriormente, se introducen 3,66 kmol de bromo en el reactor bajo agitación constante a 90 rpm. Se calienta la masa de reacción hasta 80°C en aproximadamente 8 horas bajo agitación constante a 90 rpm. Se agita la masa de reacción durante otras 6 horas a 80°C.

20

Se prepara un segundo reactor y se introducen 7,9 kmol de N,N-dimetilurea bajo atmósfera de nitrógeno en el reactor. Posteriormente, se calienta N,N-dimetilurea hasta 75°C bajo agitación constante a 100 rpm. Se transfiere la masa de reacción en el primer reactor lentamente al reactor que contiene N,N-dimetilurea. Se agita la mezcla resultante durante 2 horas, luego se enfría el reactor inmediatamente hasta 15°C. Se introduce cloruro de metileno en este reactor. Inmediatamente después, se prepara una disolución de bisulfito en un tercer reactor a 20°C y posteriormente se enfría hasta 10°C. Lentamente, a lo largo de un periodo de tiempo de 2-3 horas, se transfiere la disolución de bisulfito bajo agitación constante a 100 rpm al segundo reactor que contiene la masa de reacción. Tras 15 minutos se forman dos fases; la fase superior que contiene el producto y la fase de capa acuosa que contiene las sales. Se separan las dos fases. Por separado, se prepara una disolución de bicarbonato de sodio y se introduce en la fase orgánica marrón. Tras 30 minutos, se enjuaga la masa con agua para inyección. Se introducen 7,06 kmol de ácido clorhídrico en la masa de reacción resultante y se calienta hasta reflujo (T=98-108°C). La suspensión resultante se enfría inmediatamente hasta 8°C en el plazo de 2,5 horas. El resultado es HCl de memantina.

25

30

REIVINDICACIONES

1. Proceso para la amidación de un 1-bromo-adamantano sustituido que comprende una etapa (0) de hacer reaccionar un adamantano sustituido con un exceso de bromo para obtener un 1-bromo-adamantano y una etapa (i) de hacer reaccionar dicho 1-bromo-adamantano sustituido con una amida o, cuando dicho 1-bromo-adamantano sustituido es un 1-bromo-alkiladamantano, hacer reaccionar dicho 1-bromo-alkiladamantano con urea o un derivado de urea seleccionado de N,N-dimetilurea, N,N-dietilurea, N,N-di-n-propilurea, N,N-diisopropilurea, N,N-dibutilurea, N,N-diciclohexilurea o tiourea, en el que el 1-bromo-adamantano sustituido se usa en forma de una mezcla que comprende bromo tal como se obtiene en la etapa (0), caracterizado porque, en la etapa (0), se emplea una razón molar de bromo:adamantano sustituido de desde [2,8:1] hasta [3,5:1], y en el que la temperatura de reacción de la etapa de amidación (i) no excede de 120°C.
2. Proceso según la reivindicación 1, en el que el producto de amidación de la etapa (i) se procesa adicionalmente en una etapa (ii) para dar un derivado de 1-aminoadamantano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
3. Proceso según la reivindicación 2, en el que la razón molar de bromo:adamantano sustituido es de [3:1].
4. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la temperatura de reacción en la etapa (0) está entre 50 y 100°C.
5. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el 1-bromo-adamantano sustituido en dicha mezcla está presente como un complejo con bromo.
6. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el 1-bromo-adamantano sustituido es 1-bromo-3,5-dimetiladamantano.
7. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el 1-bromo-adamantano sustituido es 1-bromo-3,5-difeniladamantano.
8. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicha amida es acetamida o formamida.
9. Proceso según la reivindicación 8, en el que se emplea una razón molar entre el adamantano sustituido y la formamida de desde 1:3 hasta 1:10.
10. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que se transfieren 1-bromo-adamantano sustituido y bromo a la disolución de formamida a lo largo de un periodo de tiempo de 4 horas a una temperatura que oscila entre 65°C y 85°C bajo agitación constante a de 90 rpm a 100 rpm.
11. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 9, en el que la etapa (ii) comprende hidrólisis ácida del producto de amidación de la etapa (i) empleando un ácido orgánico o un ácido inorgánico o una mezcla de dos o más ácidos orgánicos, o una mezcla de dos o más ácidos inorgánicos o una mezcla de al menos un ácido orgánico y al menos un ácido inorgánico.
12. Proceso según la reivindicación 10, en el que el ácido orgánico se selecciona del grupo de ácido para-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido para-bromofenilsulfónico, ácido carbónico, ácido succínico, ácido benzoico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido metilsulfónico, ácido fórmico, ácido cítrico, ácido acético, ácido oxálico y mezclas de los mismos, y en el que el ácido inorgánico se selecciona del grupo de ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido yodhídrico y mezclas de los mismos.
13. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 12, en el que el derivado de 1-aminoadamantano se selecciona del grupo de memantina, amantadina, 1-amino-metiladamantano, 1-amino-3,5,7-trimetiladamantano, 1-amino-3-etil-5-metiladamantano y 1-amino-3-feniladamantano, 1-amino-3,5-dimetiladamantano, 1-amino-3-etiladamantano, 1-amino-3-isopropiladamantano, 1-amino-3-n-butiladamantano, 1-amino-3,5-dietiladamantano, 1-amino-3,5-diisopropiladamantano, 1-amino-3-metil-5-etiladamantano, 1-amino-3-butil-5-feniladamantano, 1-amino-3-pentiladamantano, 1-amino-3-dipentiladamantano, 1-amino-3-pentil-5-hexiladamantano, 1-amino-3-pentil-5-ciclohexiladamantano, 1-amino-3-metil-5-propiladamantano, 1-amino-3-metil-5-butiladamantano, 1-amino-3-metil-5-pentiladamantano, 1-amino-3-metil-5-hexiladamantano, 1-amino-3-metil-5-ciclohexiladamantano, 1-amino-3-metil-5-feniladamantano, 1-amino-3-etil-5-propiladamantano, 1-amino-3-etil-5-butiladamantano, 1-amino-3-etil-5-pentiladamantano, 1-amino-3,5-diciclohexiladamantano, 1-amino-3-ciclohexil-5-feniladamantano, 1-amino-3,5-difeniladamantano, 1-amino-3,5,7-trimetiladamantano, 1-amino-3,5-dimetil-7-etiladamantano, 1-amino-3-etil-5-hexiladamantano, 1-amino-3-etil-5-ciclohexiladamantano, 1-amino-3-etil-5-feniladamantano, 1-amino-3-propil-5-butiladamantano, 1-amino-3-propil-5-pentiladamantano, 1-amino-3-propil-5-hexiladamantano, 1-amino-3-propil-5-ciclohexiladamantano, 1-amino-3-propil-5-feniladamantano, 1-amino-3-butil-5-pentiladamantano, 1-amino-3-butil-5-hexiladamantano, 1-amino-3-butil-5-ciclohexiladamantano o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

14. Proceso según las reivindicaciones 2 a 13, en el que la sal farmacéuticamente aceptable de derivado de 1-aminoadamantano se selecciona del grupo de clorhídrica, bromhídrica, metilsulfónica, perclórica, sulfúrica, fosfórica, acética, nítrica, propiónica, glicólica, láctica, pirúvica, malónica, succínica, fumárica, tartárica, cítrica, benzoica, carbónica, cinámica, mandélica, metanosulfónica, etanosulfónica, hidroxietanosulfónica, bencenosulfónica, p-toluenosulfónica, ciclohexanosulfámica, salicílica, p-aminosalicílica, 2-fenoxibenzoica, 2-acetoxibenzoica, bromhídrica, yodhídrica, mesilato, fosfato, sulfato.
- 5