

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 605 582**

51 Int. Cl.:

C07C 209/16	(2006.01)
C07C 209/68	(2006.01)
C07C 209/84	(2006.01)
C07C 209/86	(2006.01)
C07C 211/35	(2006.01)
C07C 303/32	(2006.01)
C07C 309/04	(2006.01)
C07C 29/40	(2006.01)
C07C 35/08	(2006.01)
A61K 31/13	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.04.2010 PCT/EP2010/002361**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **21.10.2010 WO10118889**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.04.2010 E 10715503 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.08.2016 EP 2419402**

54 Título: **Síntesis de mesilato de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano**

30 Prioridad:

17.04.2009 EP 09005471
17.04.2009 US 214015 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.03.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

HENRICH, MARKUS;
NEGURA, SIMONA;
TASI, GERGELY;
KOCSÁN, PÁL;
SBROGIO, FEDERICO;
PYERIN, MICHAEL y
KOLLER, HERBERT

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 605 582 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

Síntesis de mesilato de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un procedimiento para producir mesilato de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano (neramexano) que comprende una etapa (i) de hacer reaccionar 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano con ácido metanosulfónico en anisol.

10

Antecedentes de la invención

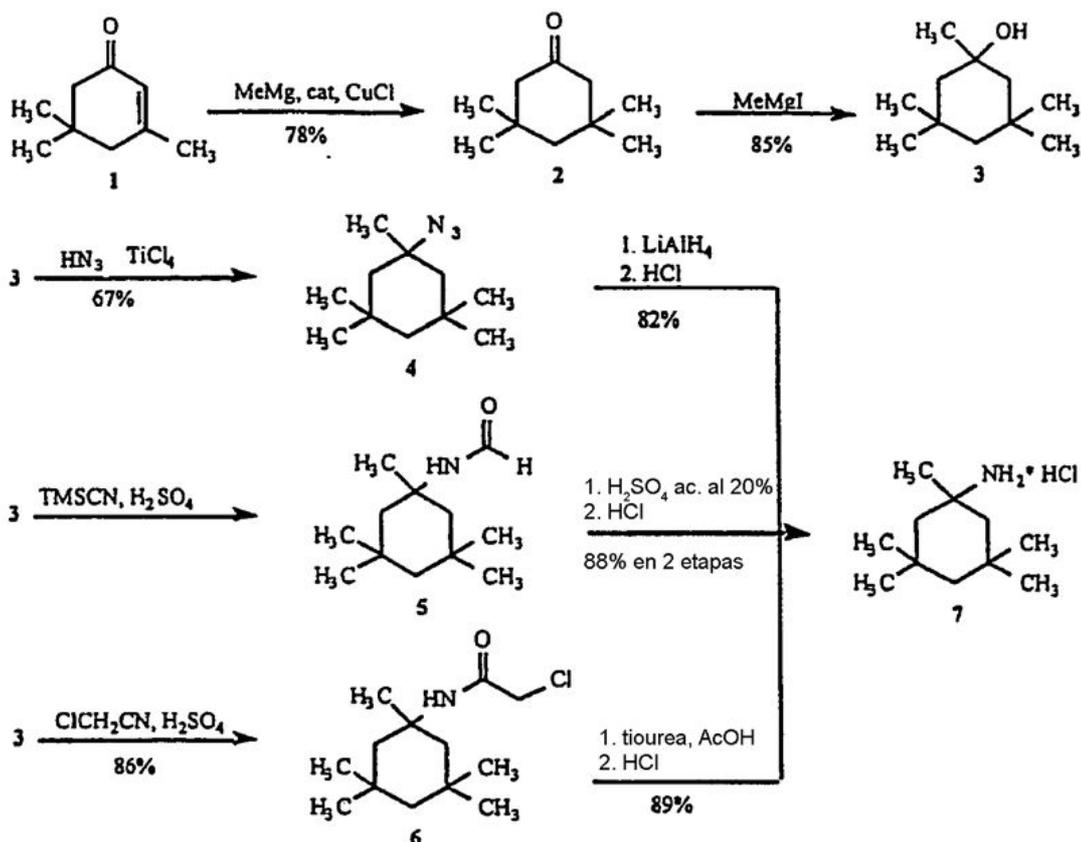
El neramexano y sales del mismo son agentes valiosos para la terapia continua de pacientes que padecen enfermedades y estados tales como acúfenos, demencia de Alzheimer y dolor neuropático.

15

El documento WO 99/01416 da a conocer la preparación de neramexano, clorhidrato de neramexano o productos intermedios partiendo de isoforona.

20

Se conoce un esquema de reacción adicional para la preparación de neramexano y clorhidrato de neramexano, también partiendo de isoforona, a partir de Danysz *et al* ("Amino-alkyl-cyclohexanes as a novel class of uncompetitive NMDA receptor antagonist", *Current Pharmaceutical Design*, 2002, 8, 835-843). La figura 1 de dicha publicación da a conocer las siguientes secuencias de reacción:



25

Otra ruta para la preparación de neramexano y clorhidrato de neramexano partiendo de isoforona se da a conocer por Jirgensons *et al*. en *European J. Med. Chem.* 35 (2000), 555-565 (Synthesis and structure-affinity relationships of 1,3,5-alkylsubstituted cyclohexylamines binding at NMDA receptor PCP site).

30

También se sabe que la sal de adición de neramexano con ácido metanosulfónico (el mesilato) es un potente fármaco para las enfermedades mencionadas anteriormente (documento WO 2007/062815).

35

El documento WO 99/01416 sugiere preparar el mesilato a partir del compuesto amino mediante adición de ácido según un procedimiento convencional, o neutralizar el clorhidrato dando como resultado la base libre y después volver a acidificar la base libre con ácido metanosulfónico.

La disertación de Steffen Schweizer (Johann-Wolfgang-Goethe-Universität en Frankfurt am Main, 2001) da a conocer la cristalización de mesilato de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano (MRZ 2/579-Mesilato) en acetona, diclorometano, dietil éter, 1,4-dioxano, etanol (al 70% y 96%), acetato de etilo, isopropanol, tolueno y agua.

5 El documento WO 99/01416 se refiere a 1-amino-alcilciclohexanos como antagonistas de receptores de NMDA no competitivos con actividad sistémica que tienen rápidas cinéticas de bloqueo/desbloqueo y fuerte dependencia del voltaje, y un método para la preparación de los compuestos de 1-aminoalcilciclohexano activos.

10 El documento US 2006/002999 se refiere a una forma de dosificación oral sólida de liberación inmediata que contiene 1-aminociclohexanos, preferiblemente memantina o neramexano, y opcionalmente un recubrimiento farmacéuticamente aceptable.

15 El documento WO 2006/094674 se refiere al uso de un antagonista de receptores de NMDA, preferiblemente memantina o neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable o un profármaco de dichos antagonistas, en la preparación de una composición farmacéutica para la prevención, mejora y/o tratamiento de trastornos del metabolismo que influyen en el peso corporal, en particular obesidad, un trastorno de la alimentación y/o en la regulación del apetito.

20 El documento WO 97/24118 se refiere a N-[(aminoiminometil o aminometil)fenil]propil-amidas y a métodos para su preparación y su uso.

Objeto de la invención

25 Un objeto de la presente invención es establecer un método de preparación para mesilato de neramexano (mesilato de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano) que puede realizarse a una escala industrial económica que da como resultado un producto que puede usarse de manera fiable en aplicaciones médicas. Este método debe proporcionar mesilato de neramexano con altos rendimientos y pureza y con tamaños de partícula y distribuciones de tamaño de partícula que pueden hacerse variar dependiendo de la necesidad ajustando los parámetros de procedimiento, tales como la manera de aislar mesilato de neramexano a partir de la mezcla de reacción obtenida en la etapa (i).

30

Sumario de la invención

La invención se refiere a un procedimiento para producir mesilato de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano que comprende la etapa (i):

35

(i) hacer reaccionar 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano con ácido metanosulfónico en un disolvente en el que el disolvente es anisol.

40

En una realización, en dicha etapa (i), la razón del volumen de disolvente con respecto al peso de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano es de desde 5:1 hasta 50:1 (ml/g).

En una realización, la temperatura dentro de la etapa (i) es de desde -20°C hasta 120°C.

45

En una realización, la temperatura dentro de la etapa (i) es de desde 0°C hasta 60°C.

En una realización, el procedimiento según la invención comprende la etapa (ii):

50

(ii) aislar mesilato de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano a partir de la mezcla de reacción de la etapa (i) mediante cristalización.

En una realización, la cristalización en la etapa (ii) se logra reduciendo la temperatura de la mezcla de reacción de la etapa (i), añadiendo anti-disolventes o eliminando parcialmente por destilación el disolvente usado en la etapa (i), o una combinación de dos o más de estas medidas.

55

En una realización, en la etapa (ii), la temperatura se reduce hasta una temperatura dentro del intervalo de desde -20°C hasta 50°C.

En una realización, el procedimiento comprende además al menos una de las etapas (iii) a (v) tras la etapa (i) o la etapa (ii):

60

(iii) recristalizar el producto formado en la etapa (i) o la etapa (ii) en anisol;

(iv) añadir mesilato de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano en una cualquiera de las etapas (i) a (iii) anteriores;

(v) desaglomerar y/o moler el producto formado en una cualquiera de las etapas (i) a (iv) anteriores.

65

En una realización, el procedimiento según la invención comprende además las etapas (a) a (c) antes de la etapa (i):

(a) convertir isoforona en 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona;

(b) convertir 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona en 1,3,3,5,5-pentametilciclohexanol;

5

(c) convertir 1,3,3,5,5-pentametilciclohexanol en 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano.

En una realización, el procedimiento según la invención comprende además una etapa (vii):

10 (vii) convertir mesilato de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano obtenido según el procedimiento de la invención en 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano.

En otro aspecto, la invención se refiere al uso de anisol para hacer reaccionar 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano con ácido metanosulfónico, o para la cristalización y/o recristalización de mesilato de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano.

15

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a un procedimiento para producir mesilato de neramexano.

20

El término "mesilato de neramexano" se refiere a mesilato de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano. El término también abarca solvatos y formas polimórficas del mismo.

El término "solvato" abarca un producto, en el que mesilato de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano está asociado con moléculas de un disolvente o atrae tales moléculas. Si el disolvente es agua, el solvato también se denomina "hidrato".

25

En una realización, el término "solvato" comprende mesilato de neramexano en el que el disolvente se incorpora en sitios reticulares de la red cristalina de mesilato de neramexano.

30

En otra realización, el término "solvato" abarca un producto en el que el disolvente se adhiere a mesilato de neramexano sin incorporarse en sitios reticulares.

En una realización, el disolvente puede eliminarse del solvato mediante los métodos comunes, tales como aplicando temperatura elevada y/o vacío.

35

El término "forma polimórfica" abarca mesilato de neramexano que cristaliza para dar diferentes estructuras cristalinas.

40

Específicamente, la presente invención se refiere a un procedimiento para producir mesilato de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano que comprende la reacción de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano con ácido metanosulfónico.

Más específicamente, la presente invención se refiere a un procedimiento para producir mesilato de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano que comprende al menos etapa (i), y opcionalmente las etapas (ii) a (v):

45

(i) hacer reaccionar 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano con ácido metanosulfónico en un disolvente, en el que el disolvente es anisol;

50

(ii) aislar mesilato de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano a partir de la mezcla de reacción de la etapa (i) mediante cristalización;

(iii) recristalizar el producto formado en la etapa (i) o la etapa (ii) en anisol;

55

(iv) añadir mesilato de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano en una cualquiera de las etapas (i) a (iii) anteriores;

(v) desaglomerar y/o moler el producto formado en una cualquiera de las etapas (i) a (iv) anteriores.

Etapa (i)

60

En una realización, el disolvente empleado en la etapa (i) se selecciona de tal manera que se logra uno o más de lo siguiente: permitir que mesilato de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano forme cristales; permitir el control de la distribución de tamaño de partícula del mesilato de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano formado; permitir formar mesilato de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano con alta pureza y alto rendimiento; permitir una buena capacidad de eliminación del disolvente a partir del mesilato de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano formado; permitir una buena estabilidad del disolvente y mesilato de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano en las

65

condiciones de reacción; permitir que el disolvente funcione en una cantidad relativamente pequeña; permitir que el disolvente pueda aplicarse de manera segura en vista de la realización técnica del procedimiento según la etapa (i); permitir que el disolvente sea farmacéuticamente aceptable.

- 5 El término “farmacéuticamente aceptable” en relación con el disolvente significa que dicho disolvente no afecta a la salud de un ser humano y/o se tolera bien por un ser humano.

Si se aísla el compuesto objetivo tal como se forma en la etapa (i), por ejemplo, mediante los métodos comunes tales como filtración o centrifugación y se seca opcionalmente, puede contener disolvente residual.

- 10 En una realización, la presente invención se refiere a mesilato de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano, tal como se produce según el procedimiento reivindicado en el presente documento, que contiene el 5% en peso o menos, o el 4% en peso o menos, o el 3% en peso o menos, o el 2% en peso o menos, o el 1,5% en peso o menos, o el 1% en peso o menos de disolvente residual basándose en la cantidad total de mesilato y disolvente.

- 15 En una realización, el mesilato de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano contiene el 0,50% en peso o menos de disolvente residual basándose en la cantidad total de mesilato y disolvente. En una realización adicional, el mesilato de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano contiene el 0,05% en peso o menos de disolvente residual basándose en la cantidad total de mesilato y disolvente.

- 20 La etapa (i) puede realizarse controlando no sólo el disolvente sino al menos uno o más de lo siguiente: temperatura, cantidad de disolvente con respecto a 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano empleado, contenido en agua del disolvente seleccionado.

- 25 En una realización, la temperatura dentro de la etapa (i) es de desde -20°C hasta 120°C.

En una realización, la temperatura dentro de la etapa (i) es de entre 50°C y 100°C, o de 50°C a 90°C, o 50°C y 80°C, o desde 70°C hasta 80°C, o es de 80°C.

- 30 En una realización, la temperatura dentro de la etapa (i) es de desde 0°C hasta 60°C. En una realización, la temperatura dentro de la etapa (i) es la temperatura ambiental.

- 35 En una realización, la presente invención se refiere a un procedimiento tal como se expuso anteriormente en el que en dicha etapa (i) la razón del volumen de disolvente con respecto al peso de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano es de desde 5:1 hasta 50:1 (ml/g).

En una realización, la razón del volumen de disolvente con respecto al peso de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano es de desde 5:1 hasta 20:1 (ml/g).

- 40 En otra realización, la razón del volumen de disolvente con respecto al peso de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano es de desde 5:1 hasta 10:1 (ml/g).

En otra realización, la razón del volumen de disolvente con respecto al peso de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano es de desde 5:1 hasta 8:1 (ml/g).

- 45 Anisol como disolvente

- 50 Los inventores han descubierto que anisol se usa ventajosamente como disolvente dentro de los intervalos de temperatura e intervalos de volumen con respecto a peso indicados ya que cumple muy bien con los requisitos mencionados anteriormente. Permite que mesilato de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano forme cristales, permite el control de la distribución de tamaño de partícula del mesilato de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano formado, y permite formar mesilato de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano con alta pureza y alto rendimiento. A pesar de su punto de ebullición relativamente alto de 154°C, puede eliminarse de manera relativamente fácil del mesilato de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano mediante secado, si es necesario a temperatura elevada y/o empleando vacío. El anisol es estable en las condiciones de reacción ácidas y ya funciona en cantidades relativamente pequeñas. Puede aplicarse de manera segura en vista de la realización técnica del procedimiento. Además, el anisol se clasifica como disolvente de clase 3.

- 60 En una realización, la etapa (i) se realiza dentro de una temperatura de desde 50°C hasta 100°C, o de 50°C a 90°C, o entre 50°C y 80°C, o desde 70°C hasta 80°C, o es de 80°C.

- 65 En una realización, la cantidad de anisol se selecciona de tal manera que el mesilato formado dentro de la etapa (i) en el intervalo de temperatura indicado permanece disuelto dentro del disolvente y precipita tras el enfriamiento. En general, se produce mesilato de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano en forma de cristales, que pueden aislarse como tales, por ejemplo, según la etapa (ii) tal como se define a continuación, por ejemplo, pueden aislarse mediante filtración o centrifugación.

En una realización, se usan de 5 a 15 ml de anisol, o de 8 a 12 ml de anisol, o 10 ml de anisol por gramo de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano o mesilato de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano en la etapa (i) (y/o la etapa (iii)).

5 Si es necesario, la mezcla tal como se obtiene en la etapa (i) (y/o la etapa (ii) y/o la etapa (iii) si se emplean estas etapas tal como se define a continuación), puede enfriarse hasta temperatura ambiente o incluso por debajo de la temperatura ambiente o temperatura ambiental empleando una velocidad de enfriamiento predeterminada antes del aislamiento, por ejemplo, una velocidad de enfriamiento de desde 0,05°C/min hasta 2°C/min o desde 0,5°C hasta 10 2°C, o desde 0,8°C hasta 2°C.

El compuesto objetivo, mesilato de neramexano, puede obtenerse con alto rendimiento y una alta calidad que, sin purificación adicional, por ejemplo, según una etapa (iii) de recristalización tal como se define a continuación, ya es adecuado para el procesamiento adicional, por ejemplo, el procesamiento para dar una composición farmacéutica.

15 Adición de ácido metanosulfónico dentro de la etapa (i)

En el procedimiento según la invención, se añade ácido metanosulfónico al disolvente de la etapa (i).

20 En una realización, se disuelve o se dispersa o se suspende o se emulsiona 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano en el disolvente. Tras la disolución o dispersión o suspensión o emulsionado, se añade ácido metanosulfónico con el fin de permitir la formación del mesilato.

En una realización, se añade ácido metanosulfónico en forma de una disolución de dicho ácido en dicho disolvente.

25 El disolvente para 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano y el disolvente para ácido metanosulfónico es anisol.

En una realización, se añade ácido metanosulfónico en forma pura a 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano y el disolvente, es decir, sin disolver o emulsionar el ácido en el disolvente.

30 En otra realización, se añade 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano, opcionalmente disuelto o dispersado o suspendido o emulsionado en el disolvente, a ácido metanosulfónico, que opcionalmente puede estar disuelto o emulsionado en el disolvente.

35 En otra realización, se añaden 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano, opcionalmente disuelto o dispersado o suspendido o emulsionado en el disolvente, y ácido metanosulfónico, opcionalmente disuelto o emulsionado en el disolvente, de manera simultánea pero por separado uno de otro al disolvente empleado en la etapa (i).

40 Etapa (ii)

Según una realización, la invención se refiere a un procedimiento en el que el mesilato de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano se aísla a partir de la mezcla de reacción de la etapa (i) mediante una etapa (ii) de cristalización.

45 El término "aislado a partir de la mezcla de reacción de la etapa (i) mediante una etapa (ii) de cristalización" abarca una etapa en la que los cristales formados se aíslan mediante filtración o centrifugación.

La cristalización según la etapa (ii) puede lograrse reduciendo la temperatura de la mezcla de reacción de la etapa (i), añadiendo anti-disolventes o eliminando parcialmente por destilación el disolvente usado en la etapa (i), o una combinación de dos o más de estas medidas.

50 El término "anti-disolvente" abarca cualquier disolvente que, cuando se añade a la sal de adición formada en la etapa (i), da como resultado la precipitación o la cristalización del mesilato.

55 Con el fin de lograr la cristalización, en una realización, puede reducirse la temperatura hasta una temperatura final dentro del intervalo de -20°C a 50°C. En una realización la temperatura final de cristalización es de entre 5°C y 15°C. En una realización adicional la temperatura final de cristalización es de 20°C. En otra realización la temperatura final de cristalización es de 10°C.

60 En una realización de la presente invención, el tiempo de agitación a la temperatura final de cristalización es de 3 horas o menos, por ejemplo, desde 10 minutos hasta 2 horas.

Etapa (iii)

65 Según otra realización de la invención, se usa el disolvente en el que no sólo puede realizarse la etapa (i) de reacción y/o la etapa (ii) de cristalización, sino que permite la recristalización tal como una etapa (iii) de

recristalización:

(iii) recristalizar el producto formado en la etapa (i) o la etapa (ii) en anisol.

5 El término “recristalización” define un procedimiento en el que al menos la mayoría, es decir, más del 50% en peso del mesilato producido, está en un estado disuelto dentro del disolvente, y precipita si, por ejemplo, se reduce la temperatura o si se añade un anti-disolvente.

10 Resulta de particular interés una etapa de recristalización según la etapa (iii), en la que sólo se necesita una cantidad relativamente pequeña de disolvente, sin embargo, que es no obstante adecuada para purificar sumamente el producto y al mismo tiempo da como resultado un alto rendimiento de producto recristalizado y purificado, es decir, sólo quedan cantidades relativamente pequeñas de producto en las aguas madres. Tal disolvente es particularmente interesante para la realización técnica del procedimiento debido a motivos económicos y para propiedades del producto debido a la calidad e idoneidad como sal farmacéuticamente aceptable.

15 El término “sal farmacéuticamente aceptable” en relación con mesilato de neramexano significa que dicha sal no afecta a la salud de un ser humano y/o se tolera bien por un ser humano tras la administración.

20 En una realización, no es necesario aislar el mesilato formado en la etapa (i) de reacción, por ejemplo, para aislar el mesilato según la etapa (ii) de cristalización. En una realización, en primer lugar se realiza la etapa (i) de reacción y posteriormente la etapa (iii) de recristalización, por ejemplo, aumentando la temperatura de reacción inicial empleada en la etapa (i). En otra realización, la etapa (iii) de recristalización puede realizarse junto con la etapa (i) de reacción, es decir, ambas etapas se realizan simultáneamente, es decir, la etapa (i) se realiza a una temperatura en la que se produce recristalización.

25 En otra realización, se aísla el mesilato formado en la etapa (i) de reacción, por ejemplo, se aísla según la etapa (ii) de cristalización. Tras el aislamiento, se somete el mesilato a la etapa (iii) de recristalización empleando el mismo disolvente que el usado en la etapa (i).

30 Anisol como disolvente

Los inventores han descubierto que el anisol cumple con los requisitos anteriormente mencionados.

35 Por consiguiente, la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de mesilato de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano que comprende la etapa (i):

(i) hacer reaccionar 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano con ácido metanosulfónico en un disolvente, en el que el disolvente es anisol.

40 En una realización, el procedimiento comprende, además de la etapa (ii) mencionada anteriormente, una etapa (iii) adicional:

(iii) recristalizar el producto formado en la etapa (i) o la etapa (ii) en anisol.

45 En una realización, para la etapa (i) y/o la etapa (iii), se usan de 5 a 15 ml de anisol, o de 8 a 12 ml de anisol, o 10 ml por gramo de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano o mesilato de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano.

En una realización, la etapa (i) y/o la etapa (iii) se realizan a un intervalo de temperatura de desde 60°C hasta 120°C, o de 60°C a 100°C, o de 70°C a 100°C, o de 80°C a 100°C.

50 En una realización, para la etapa (i) y/o la etapa (iii), se usan de 5 a 15 ml de anisol, o de 8 a 12 ml de anisol, o 10 ml de anisol por gramo de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano o el mesilato del mismo, y la etapa (i) y/o la etapa (ii) se realizan en un intervalo de temperatura de desde 60°C hasta 100°C, o de 80°C a 100°C.

55 En una realización, para la etapa (i) y/o la etapa (iii), se usan de 8 a 12 ml de anisol, o 10 ml de anisol por gramo de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano o el mesilato del mismo, y la etapa (i) y/o la etapa (iii) se realizan en un intervalo de temperatura de desde 80°C hasta 100°C.

En una realización, las etapas (i) y (iii) se realizan simultáneamente.

60 En una realización, las cantidades requeridas de anisol y 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano se calientan hasta una temperatura de aproximadamente 80°C a 90°C. Después, se añade ácido metanosulfónico, opcionalmente diluido con anisol. En una realización, las cantidades requeridas de anisol y 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano se seleccionan de tal manera que el mesilato formado permanece disuelto en el intervalo de temperatura mencionado. Comúnmente, el mesilato formado comienza a precipitar por debajo de una temperatura de 80°C.

65

En una realización, la velocidad de enfriamiento tal como se definió anteriormente puede emplearse para enfriar la mezcla obtenida en la etapa (iii), es decir, una velocidad de enfriamiento de desde 0,05°C/min hasta 2°C/min, o desde 0,5°C hasta 2°C, o desde 0,8°C hasta 2°C.

5 En una realización, la etapa (i) y la etapa (iii) se realizan independientemente una de otra. En una realización, la etapa (i) y la etapa (iii) se realizan consecutivamente. En el presente documento, la etapa (i) se realiza tal como se definió anteriormente. El producto puede aislarse según la etapa (ii). Entonces se somete el producto así aislado a la etapa (iii).

10 En una realización, el producto formado en la etapa (i) se aísla, por ejemplo, mediante filtración o centrifugación. Posteriormente, se somete el producto aislado a la etapa (iii) de una manera tal como se describió anteriormente. En una realización, se mezcla con anisol en una cantidad suficiente para disolver el producto formado en la etapa (i) a una temperatura de entre 80 y 100°C, o de 90 a 100°C. Tras enfriar la disolución, en la que pueden emplearse las velocidades de enfriamiento tal como se definieron anteriormente, el producto comienza a precipitar en forma de
15 cristales.

La etapa (iii) puede realizarse una vez o varias veces con el fin de obtener un producto altamente purificado, si es necesario.

20 Comúnmente, en dichas etapas (ii) y/o (iii) de cristalización y/o recristalización, se obtienen cristales que son columnares. El término "de tipo listón" se usa de manera sinónima a columnar.

En una realización, si la temperatura inicial empleada en la etapa (i) se reduce hasta la temperatura final anteriormente comentada con el fin, por ejemplo, de realizar la cristalización según la etapa (ii), o la recristalización según la etapa (iii), puede controlarse el tiempo de reducción de la temperatura, es decir, la velocidad de
25 enfriamiento. Mediante tal control, puede controlarse y ajustarse el tamaño de las partículas formadas y la distribución de tamaño de partícula.

30 En una realización, la mezcla de reacción obtenida en la etapa (i) y/o la etapa (iii) que comprende mesilato disuelto o en precipitación o precipitado se enfría hasta una temperatura final de desde 40°C hasta -10°C, o desde 30°C hasta -10°C, o desde 20 hasta 0°C, en la que se emplea una velocidad de enfriamiento de desde 0,05°C/min hasta 2°C/min o desde 0,5°C hasta 2°C, o de 0,8°C a 2°C.

35 En una realización, aplicando tal velocidad de enfriamiento definida, es posible controlar y adaptar la distribución de tamaño de partícula.

En otra realización, la mezcla de reacción obtenida dentro de la etapa (i) se agita tras enfriar la misma.

40 En una realización, según los reactores de producción industriales comúnmente empleados, se emplean velocidades de agitación de entre 5 y 75 rpm. En una realización, se emplea una velocidad de agitación de desde 70 hasta 75 rpm, o desde 45 hasta 55 rpm.

45 En una realización, es posible controlar y ajustar la distribución de tamaño de partícula por medio de la velocidad de agitación.

En otra realización, es posible controlar y ajustar la distribución de tamaño de partícula por medio de la velocidad de agitación y la velocidad de enfriamiento. En particular, anisol es un disolvente que cumple ventajosamente con un rendimiento de espacio/tiempo económico.

50 Etapa (iv)

Según otra realización de la invención, con el fin de soportar la cristalización según la etapa (ii) o la recristalización según la etapa (iii), es decir, con el fin de evitar lo más posible la formación de material amorfo, lo cual podría afectar negativamente a las propiedades de material de mesilato de neramexano, se añade mesilato de neramexano ya sintetizado en la etapa (i) y/o la etapa (ii) y/o la etapa (iii) en forma de simientes de mesilato de neramexano. Por tanto, en esta realización, se añaden simientes de mesilato de neramexano.

El término "simientes de mesilato de neramexano" abarca mesilato de neramexano en forma de polvo o cristales.

60 En una realización, dichas simientes tienen una distribución de tamaño de partícula $d(90)$ en el intervalo de desde 100 μm hasta 500 μm , o de 100 μm a 400 μm , o de 100 μm a 300 μm , o de 150 μm a 300 μm , o de 200 μm a 275 μm , o de 200 μm a 250 μm según se mide con difracción láser tal como se conoce en la técnica.

65 En una realización, la cantidad de simientes es de desde el 0,1% en peso hasta el 10% en peso, o desde el 1 hasta el 8% en peso basándose en la cantidad teórica de mesilato de neramexano que va a formarse en una cualquiera de las etapas (i) a (iii) (peso/peso).

Según una realización de la invención, las simientes se añaden a mesilato de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano, que se disuelve en anisol a una temperatura de entre 80 y 100°C.

5 Los inventores han descubierto inesperadamente que tras enfriar una disolución con simientes de este tipo, en la que el disolvente es anisol, se obtiene mesilato de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano en un hábito cristalino que es diferente del hábito cristalino tal como se da a conocer en la técnica anterior, o con respecto al hábito cristalino tal como se obtiene sin añadir simientes a la mezcla en la etapa (i) y/o la etapa (ii) y/o la etapa (iii).

10 Al contrario que los cristales tal como se describen en la técnica anterior, por ejemplo, cristales en forma de cristales columnares o planos o isométricos, los cristales obtenidos según dicho aspecto de la invención tienen forma de estrella. El hábito cristalino obtenido en anisol usando simientes es inesperado.

15 El término "forma de estrellas" o "forma de estrella" define un cristal que tiene un cuerpo central o cuerpo de núcleo del cual sobresale material cristalino. El cristal tiene al menos tres protuberancias o cuatro protuberancias o incluso más protuberancias. El cristal puede tener múltiples protuberancias.

20 El término "los cristales obtenidos tienen forma de estrellas" abarca cristales obtenidos en la etapa (iii), en los que la mayoría de los cristales, es decir, más del 50%, tienen dicha forma de cristal. La forma y la estimación de la cantidad de cristales formados pueden determinarse, por ejemplo, con métodos microscópicos, que se conocen en la técnica.

Se cree que dichos cristales pueden proporcionar una buena fluidez y elaborabilidad para dar las formas galénicas comunes de composiciones farmacéuticas.

25 Por consiguiente, en una realización, el procedimiento comprende la etapa (iv):

(iv) añadir mesilato de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano a la etapa (i) y/o la etapa (ii) y/o la etapa (iii), en el que el disolvente es anisol.

30 Tal como se describió anteriormente, los cristales formados pueden aislarse mediante filtración o centrifugación.

Los cristales obtenidos, formados en la etapa (i) y/o la etapa (ii) y/o la etapa (iii) y/o la etapa (iv) pueden secarse según los métodos conocidos, por ejemplo, a vacío y/o a temperatura elevada.

35 La técnica anterior (Schweizer) da a conocer la recristalización en tolueno de cristales en forma de agujas, o cristales columnares, o cristales planos. Se ha encontrado sorprendentemente que se forman cristales con forma de estrella si se usa tolueno como disolvente al menos en la etapa (iii) y la etapa (iv) según el método de la invención.

40 En una realización, los cristales obtenidos tienen una distribución de tamaño de partícula tal como se define a continuación, lo cual permite una formación de comprimidos sin emplear una etapa de molienda adicional. Esto es ventajoso en vista de un procedimiento industrial.

Distribución de tamaño de partícula (PSD) de mesilato de neramexano

45 Según otro aspecto, mesilato de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano tal como se forma en el procedimiento según la invención, se produce en forma de cristales que tienen una distribución de tamaño de partícula $d(90)$ en el intervalo de desde 100 μm hasta 500 μm , o de 100 μm a 400 μm , o de 100 μm a 300 μm , o de 150 μm a 300 μm , o de 200 μm a 275 μm , o de 200 μm a 250 μm según se mide con difracción láser tal como se conoce en la técnica.

50 En una realización, la distribución de tamaño de partícula es mono-modal.

En otra realización, la distribución de tamaño de partícula es mono-modal que tiene un hombro en la región de partículas de pequeño tamaño.

55 En una realización, mesilato de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano en forma de cristales tiene una distribución de tamaño de partícula $d(90)$ en el intervalo de 200 μm a 300 μm y el 10% o menos de las partículas tienen un tamaño de partícula de 55 μm o menos, por ejemplo, 5 μm o menos.

60 En una realización, mesilato de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano en forma de cristales tiene una distribución de tamaño de partícula $d(90)$ en el intervalo de 200 μm a 300 μm y el 10% o menos de las partículas tienen un tamaño de partícula de 5 μm o menos; o mesilato de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano en forma de cristales tiene una distribución de tamaño de partícula $d(90)$ en el intervalo de 200 μm a 400 μm y el 10% o menos de las partículas tienen un tamaño de partícula de 5 μm o menos.

65 El intervalo de tamaño de partícula de los cristales resultantes es o puede ser suficiente como para que no se

necesite molienda adicional de los cristales antes de prensarlos para formar un comprimido. Sin embargo, está dentro del ámbito de la presente invención moler o tamizar las partículas según se obtienen a partir del procedimiento tal como se reivindica en el presente documento.

5 En una realización de la presente invención, se usa anisol como disolvente y la cristalización según la etapa (ii) y/o la recristalización según la etapa (iii) se llevan a cabo de tal manera que el mesilato de neramexano se obtiene con tamaños de partícula que permiten la formación directa de comprimidos, es decir, se obtienen de tal manera que no se necesita molienda o tamizado.

10 En una realización de la presente invención, se usa anisol como disolvente y se lleva a cabo una etapa de siembra según la etapa (iv) además de la etapa (ii) de cristalización y/o la etapa (iii) de recristalización con el fin de obtener el mesilato de neramexano en tamaños de partícula tal como se definieron anteriormente, lo cual permite la formación directa de comprimidos, es decir, se obtienen de tal manera que no se necesita molienda o tamizado.

15 Con respecto a esto, resulta notable que con frecuencia los cristales que tienen tamaños de partícula de más de 500 μm , sólo pueden prensarse directamente para obtener una composición farmacéutica tal como una forma de comprimido con dificultades, ya que son relativamente gruesos y duros y hacen que el comprimido no sea homogéneo. Antes del prensado, puede ser necesario romper tales cristales gruesos y duros mediante medios apropiados conocidos en la técnica.

20 Tal como se conoce a partir de la técnica anterior (Schweizer, disertación, página 200), aproximadamente el 20% en peso de la población de partículas del mesilato dado a conocer en la misma tienen un diámetro de menos de 10 μm . Schweizer notifica que dicho material particulado tiene una mejor sorción de vapor de agua debido a la superficie relativamente grande de las partículas que partículas más grandes. Sin embargo, dicha sorción de vapor de agua es desventajosa y debe evitarse para composiciones farmacéuticas.

25 Los inventores han descubierto de manera inesperada que mesilato de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano producido según el procedimiento de la invención tiene comúnmente una cantidad menor de material particulado en comparación con el mesilato de la técnica anterior.

30 El término "material particulado" abarca partículas de mesilato de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano que tienen un diámetro de 10 μm y menos.

35 En una realización, menos del 20% en peso de las partículas totales o la población de partículas tienen un diámetro de 10 μm y menos, o menos del 15% en peso tienen un diámetro de 10 μm y menos, o incluso menos del 10% en peso tienen un diámetro de 10 μm y menos.

40 El tamaño de partícula se determina según los métodos conocidos empleando difracción láser tal como ya se mencionó anteriormente y determinando los tamaños modales de distribución.

45 Por tanto, mesilato de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano tal como se produce según el procedimiento de la presente invención empleando el disolvente definido en la misma tiene, debido a su cantidad considerablemente inferior de material particulado, una sorción ventajosamente reducida de vapor de agua en comparación con mesilato de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano conocido a partir de la técnica anterior.

50 Por consiguiente, en un aspecto, la invención da a conocer partículas de mesilato de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano, en las que menos del 20% en peso de las partículas totales tienen un diámetro de 10 μm y menos, o menos del 15% en peso tienen un diámetro de 10 μm y menos, o menos del 10% en peso tienen un diámetro de 10 μm y menos.

55 En vista de un procedimiento industrial económico, por ejemplo, con respecto al rendimiento del compuesto objetivo, que debe ser lo más alto posible, el producto obtenido según la etapa (i) de reacción y/o la etapa (ii) de cristalización y/o la etapa (iii) de recristalización y/o la etapa (iv) de siembra no se somete a una etapa de eliminación de material particulado a partir del producto, por ejemplo, eliminando material particulado mediante una etapa de tamizado.

60 Por consiguiente, en un aspecto, la invención da a conocer partículas de mesilato de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano, en las que menos del 20% en peso de las partículas totales o la población de partículas tienen un diámetro de 10 μm y menos, o menos del 15% en peso tienen un diámetro de 10 μm y menos, o menos del 10% en peso tienen un diámetro de 10 μm y menos; y en las que las partículas de mesilato de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano o la población de partículas no se someten a una etapa de eliminación de material particulado.

65 En una realización que emplea anisol como disolvente, la distribución de tamaño de partícula $d(90)$ está en el intervalo de desde 100 μm hasta 500 μm , o desde 200 μm hasta 400 μm .

En otra realización, la distribución de tamaño de partícula d(90) está en el intervalo de desde 100 µm hasta 500 µm, y menos del 20% en peso de las partículas totales tienen un diámetro de 10 µm y menos, o menos del 15% en peso tienen un diámetro de 10 µm y menos, o menos del 10% en peso tienen un diámetro de 10 µm y menos.

5 En otra realización, la distribución de tamaño de partícula d(90) está en el intervalo de desde 200 µm hasta 400 µm, y menos del 20% en peso de las partículas totales tienen un diámetro de 10 µm y menos, o menos del 15% en peso tienen un diámetro de 10 µm y menos, o menos del 10% en peso tienen un diámetro de 10 µm y menos.

10 Los inventores han descubierto además que la distribución de tamaño de partícula puede verse ventajosamente influida mediante la formación de cristales con forma de estrella tal como se describió en la etapa (iv) anterior.

15 Por consiguiente, realizando la etapa (i) de reacción y/o la etapa (ii) de cristalización y/o la etapa (iii) de recristalización en combinación con la etapa (iv) de siembra, en la que el disolvente es anisol, la distribución de tamaño de partícula d(90) puede desplazarse ventajosamente hacia intervalos de partículas más pequeñas en comparación con un procedimiento en el que no se realiza ninguna siembra. En tal procedimiento, no se necesita una etapa de molienda adicional.

20 En una realización, la distribución de tamaño de partícula d(90) obtenida es de desde 100 µm hasta 300 µm, o desde 100 µm hasta 250 µm, si se realizan al menos las etapas (iii) y (iv).

En una realización, se obtienen cristales con forma de estrella realizando al menos las etapas (iii) y (iv), en las que se usa anisol como disolvente.

25 En una realización, las semillas se añaden a la temperatura a la que el mesitato se disuelve en el disolvente.

En otra realización, las semillas se añaden a una temperatura que es aproximadamente 5°C inferior a la temperatura a la que el mesitato se disuelve en el disolvente.

30 En la siguiente tabla se dan a conocer intervalos de distribución de tamaño de partícula según se determinan mediante difracción láser con mesitados obtenidos en anisol, cumeno, metil etil cetona, metil isobutil cetona y acetato de n-butilo realizando al menos la etapa (iii) de recristalización y la etapa (iv) de siembra:

PSD [µm]	ansol	cumeno	metil etil cetona	dimetil isobutil cetona	acetato de n-butilo
d(90)	184	152	210	137	136
d(50)	74	62	79	57	58
d(10)	15	12	5	11	12

35 Si el procedimiento se lleva a cabo sin realizar la etapa (iv) de siembra, los tamaños de partícula d(90) obtenidos son más grandes, aproximadamente en un factor de 1,5 ó 2 o más, dependiendo del disolvente usado y las condiciones de reacción. d(50) y d(10) aumentan en consecuencia.

40 En una realización, empleando al menos la etapa (iii) de recristalización en combinación con la etapa (iv) de siembra y usando anisol como disolvente; la distribución de tamaño de partícula d(90) está en el intervalo de desde 100 µm hasta 300 µm, y menos del 20% en peso de las partículas totales tienen un diámetro de 10 µm y menos, o menos del 15% en peso tienen un diámetro de 10 µm y menos, o menos del 10% en peso tienen un diámetro de 10 µm y menos.

45 En otra realización, empleando al menos la etapa (iii) de recristalización en combinación con la etapa (iv) de siembra y usando anisol como disolvente; la distribución de tamaño de partícula d(90) está en el intervalo de desde 100 µm hasta 250 µm, y menos del 20% en peso de las partículas totales tienen un diámetro de 10 µm y menos, o menos del 15% en peso tienen un diámetro de 10 µm y menos, o incluso menos del 10% en peso tienen un diámetro de 10 µm y menos. Cumeno, metil etil cetona, metil isobutil cetona y acetato de n-butilo no son disolventes usados en el procedimiento según la invención.

50 Etapa (v)

55 Según otro aspecto, en caso de que los cristales de la etapa (i) de reacción y/o la etapa (ii) de cristalización y/o la etapa (iii) de recristalización y/o la etapa (iv) de siembra formen aglomerados, dichos aglomerados pueden desaglomerarse.

El término "aglomerado" abarca cristales que se adhieren entre sí.

60 Por consiguiente, en una realización, la distribución de tamaño de partícula de cristales aglomerados expresada en d(90) supera 500 µm.

En la técnica se conocen métodos adecuados para la desaglomeración, por ejemplo, mediante un movimiento de balanceo en un dispositivo adecuado o mediante molienda tal como molienda suave.

5 El término “molienda suave” abarca una molienda que evita en la medida de lo posible la formación de material particulado.

Por tanto, en una realización, el procedimiento también puede comprender la etapa (v):

10 (v) desaglomerar y/o moler el producto formado en la etapa (i) y/o la etapa (ii) y/o la etapa (iii) y/o la etapa (iv).

Secuencia de reacción para preparar mesilato de neramexano

15 Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a un procedimiento en el que se obtiene 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano mediante una secuencia de etapas de reacción partiendo de isoforona mediante los métodos según los esquemas de reacción a los que se hizo referencia en la sección de antecedentes de la presente solicitud, por ejemplo, la secuencia de reacción dada a conocer por Danysz.

20 Por consiguiente, una realización se refiere a un procedimiento que comprende las etapas (a) a (c) antes de la etapa (i) de reacción:

(a) convertir isoforona en 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona;

25 (b) convertir 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona en 1,3,3,5,5-pentametilciclohexanol;

(c) convertir 1,3,3,5,5-pentametilciclohexanol en 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano.

Separación de subproductos

30 Debido a una posible reacción secundaria que puede producirse en la secuencia a la que se hizo referencia anteriormente de producción de mesilato de neramexano partiendo de isoforona a través de la ruta de Grignard, se produce 1-amino-1,3,3-trans-5-tetrametilciclohexano como subproducto, por ejemplo, en una cantidad que supera el 0,5% en peso o más. Dicha amina también forma un mesilato en la reacción con ácido metanosulfónico. Debido a propiedades físicas similares, no son satisfactorios los intentos de retirar dicha amina que está contenida en 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano antes de la formación de mesilato usando los procedimientos de purificación comunes tales como destilación.

35 En una realización, se somete 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano en bruto que comprende 1-amino-1,3,3-trans-5-tetrametilciclohexano a formación de mesilato según el procedimiento de la invención, en el que se forma mesilato de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano que comprende mesilato de 1-amino-1,3,3-trans-5-tetrametilciclohexano.

40 Si se realiza una cualquiera de las etapas (i) a (v) del procedimiento según la invención y se aísla el producto objetivo, mesilato de neramexano, por ejemplo según la etapa (ii), por ejemplo mediante filtración o centrifugación de los cristales formados, se obtiene el compuesto objetivo con una alta pureza con respecto al subproducto, ya que mesilato de 1-amino-1,3,3-trans-5-tetrametilciclohexano permanece en las aguas madres, es decir, el disolvente, debido a su mejor solubilidad.

45 Por tanto, en una realización, se separa mesilato de 1-amino-1,3,3-trans-5-tetrametilciclohexano de mesilato de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano empleando el procedimiento según la invención, en el que la pureza del producto objetivo se aumenta con respecto a dicho subproducto.

50 Por tanto, mientras que el compuesto objetivo precipita en la etapa (i) y/o la etapa (ii) y/o la etapa (iii) y/o la etapa (iv), el subproducto mesilato de 1-amino-1,3,3-trans-5-tetrametilciclohexano permanece al menos parcialmente disuelto en dichos disolventes. Si el compuesto objetivo, mesilato de neramexano se separa, por ejemplo mediante filtración o centrifugación, dicho subproducto se acumula en las aguas madres, y por tanto se elimina de mesilato de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano.

55 Otro subproducto que puede estar presente en la mezcla de reacción formada en la etapa (i) es 1-nitro-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano. Este producto puede formarse mediante oxidación de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano, por ejemplo, durante la manipulación y el tratamiento final de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano en la secuencia de preparación, o si no se almacena 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano bajo gas inerte. Este compuesto también puede retirarse eficazmente del compuesto objetivo empleando anisol como disolvente en el procedimiento según la invención.

60 En una realización, el procedimiento comprende la etapa (vi):

(vi) separar mesilato de 1-amino-1,3,3-trans-5-tetrametilciclohexano de mesilato de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano; y/o separar 1-nitro-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano de mesilato de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano.

5 También pueden estar presentes en la etapa (i) de reacción otras sustancias tal como se usan o que se obtienen en una cualquiera de las etapas (a) a (c) debido a una posible contaminación de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano generado. Estas sustancias son compuestos que se usan, respectivamente se forman, en la secuencia de reacción según las etapas (a) a (c), por ejemplo isoforona, 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona, 1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexanol y/o 1-N-cloroacetamido-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano. Dichos compuestos también se retiran eficazmente del compuesto objetivo empleando anisol.

15 Tal como se expuso anteriormente, anisol permite la preparación de mesilato de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano que tiene un alto grado de pureza, un alto grado de cristalinidad y un bajo contenido de material particulado lo que hace que el compuesto objetivo sea particularmente adecuado para la preparación de composiciones farmacéuticas.

Preparación de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano que tiene una alta pureza con respecto a 1-amino-1,3,3-trans-5-tetrametilciclohexano

20 En un aspecto, se convierte mesilato de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano tal como se obtiene según la etapa (vi) de separación en la amina libre sometiendo el mesilato a un tratamiento con una base tal como hidróxido de sodio o hidróxido de potasio.

25 Por consiguiente, el procedimiento según la invención comprende además:

(vii) convertir mesilato de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano obtenido según la etapa (vi) en 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano.

30 Dado que el subproducto no deseado 1-amino-1,3,3-trans-5-tetrametilciclohexano ya se ha retirado según la etapa (vi) de separación, el 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano obtenido según la etapa (vii) de conversión está libre de 1-amino-1,3,3-trans-5-tetrametilciclohexano. Por tanto, la secuencia descrita permite la preparación de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano que tiene una pureza mejorada con respecto a una contaminación con 1-amino-1,3,3-trans-5-tetrametilciclohexano en comparación con un procedimiento en el que se somete 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano a destilación sin realizar la etapa (vi).

35 El término "1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano libre de 1-amino-1,3,3-trans-5-tetrametilciclohexano" define 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano que contiene menos del 0,05% en peso, o menos del 0,01% en peso, o menos del 0,005% en peso, o menos del 0,001% en peso de 1-amino-1,3,3-trans-5-tetrametilciclohexano basándose en la cantidad total de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano y 1-amino-1,3,3-trans-5-tetrametilciclohexano tal como se determina, por ejemplo, mediante análisis por cromatografía de gases.

40 Por consiguiente, el procedimiento según la invención permite la formación de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano con una alta pureza con respecto a la impureza 1-amino-1,3,3-trans-5-tetrametilciclohexano.

45 Por consiguiente, el procedimiento según la invención puede comprender además una etapa (viii):

50 (viii) convertir el 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano obtenido en la etapa (vii) en una sal o derivado farmacéuticamente aceptable de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano, siendo dicha sal diferente de mesilato de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano.

Aspectos adicionales

55 Se usa anisol para la cristalización de mesilato de neramexano. Dicho disolvente puede dar como resultado productos que muestran propiedades variables, por ejemplo, propiedades variables con respecto al rendimiento, formas cristalinas, densidad aparente, fluidez, idoneidad para la formulación de composiciones farmacéuticas.

60 Las formas cristalinas pueden influir, por ejemplo, en la fluidez del mesilato formado o la densidad aparente del mismo. Ambas propiedades pueden ser de interés desde un punto de vista técnico. Con frecuencia, se requiere que un producto deba mostrar una buena fluidez para la elaborabilidad para dar composiciones farmacéuticas así como una densidad aparente relativamente alta debido a requisitos de almacenamiento.

65 Según un aspecto, la presente invención se refiere al uso anisol para la cristalización y/o recristalización de mesilato de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano.

En un aspecto, la invención da a conocer cristales de mesilato de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano, en los

que los cristales tienen forma de estrella.

En un aspecto, la invención da a conocer cristales de mesilato de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano, en los que los cristales tienen forma de estrella que puede obtenerse mediante un procedimiento que comprende la etapa (i) y/o las etapas (iii) y (iv), y opcionalmente la etapa (v):

(i) hacer reaccionar 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano con ácido metanosulfónico en un disolvente, en el que el disolvente es anisol, y/o

(iii) recristalizar el producto formado en la etapa (i) y/o la etapa (iii) en anisol;

(iv) añadir mesilato de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano a la etapa (i) y/o la etapa (iii);

(v) desaglomerar y/o moler el producto formado en la etapa (iii).

En otro aspecto, la invención da a conocer partículas de mesilato de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano, en las que menos del 20% en peso de las partículas totales tienen un tamaño de partícula de 10 µm y menos, o en las que menos del 15% en peso de las partículas tienen un tamaño de partícula de 10 µm y menos, o en las que menos del 10% en peso de las partículas tienen un tamaño de partícula de 10 µm y menos, que pueden obtenerse mediante un procedimiento que comprende al menos la etapa (i) y/o la etapa (iii):

(i) hacer reaccionar 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano con ácido metanosulfónico en un disolvente, en el que el disolvente es anisol, y/o

(iii) recristalizar el producto formado en la etapa (i).

Se da a conocer una composición farmacéutica que comprende cristales de mesilato de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano, en la que los cristales tienen forma de estrella, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Se da a conocer un procedimiento para producir una composición farmacéutica que comprende partículas de mesilato de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano, en el que menos del 20% en peso de las partículas totales tienen un tamaño de partícula de 10 µm y menos, o en el que menos del 15% en peso de las partículas tienen un tamaño de partícula de 10 µm y menos, o en el que menos del 10% en peso de las partículas tienen un tamaño de partícula de 10 µm y menos, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Se da a conocer una composición farmacéutica que comprende cristales de mesilato de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano, en la que los cristales tienen forma de estrella, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Se da a conocer una composición farmacéutica que comprende partículas de mesilato de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano, en la que menos del 20% en peso de las partículas totales tienen un tamaño de partícula de 10 µm y menos, o en la que menos del 15% en peso de las partículas tienen un tamaño de partícula de 10 µm y menos, o en la que menos del 10% en peso de las partículas tienen un tamaño de partícula de 10 µm y menos; y opcionalmente al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Se da a conocer una composición farmacéutica que comprende 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano que está libre de 1-amino-1,3,3-trans-5-tetrametilciclohexano, o una sal del mismo, siendo dicha sal diferente de mesilato de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano, y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Además se dan a conocer cristales de mesilato de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano, en los que los cristales tienen forma de estrella; o partículas de mesilato de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano, en las que menos del 20% en peso de las partículas totales tienen un tamaño de partícula de 10 µm y menos, o en las que menos del 15% en peso de las partículas tienen un tamaño de partícula de 10 µm y menos, o en las que menos del 10% en peso de las partículas tienen un tamaño de partícula de 10 µm y menos; o 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano que está libre de 1-amino-1,3,3-trans-5-tetrametilciclohexano; para su uso como medicamento.

Además se dan a conocer cristales de mesilato de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano, en los que los cristales tienen forma de estrella; o partículas de mesilato de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano, en las que menos del 20% en peso de las partículas totales tienen un tamaño de partícula de 10 pm y menos, o en las que menos del 15% en peso de las partículas tienen un tamaño de partícula de 10 µm y menos, o en las que menos del 10% en peso de las partículas tienen un tamaño de partícula de 10 µm y menos; o 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano que está libre de 1-amino-1,3,3-trans-5-tetrametilciclohexano; para su uso en el tratamiento de acúfenos.

Tal como se usa en el presente documento, el término "acúfenos" incluye todas las manifestaciones de acúfenos subjetivos y objetivos así como formas agudas, subagudas y crónicas.

Además se da a conocer el uso de cristales de mesilato de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano, en el que los cristales tienen forma de estrella; o partículas de mesilato de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano, en el que menos del 20% en peso de las partículas totales tienen un tamaño de partícula de 10 μm y menos, o en el que menos del 15% en peso de las partículas tienen un tamaño de partícula de 10 μm y menos, o en el que menos del 10% en peso de las partículas tienen un tamaño de partícula de 10 μm y menos; o 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano que está libre de 1-amino-1,3,3-trans-5-tetrametilciclohexano; para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de acúfenos.

Además se da a conocer un método de tratamiento de acúfenos en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de cristales de mesilato de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano, en el que los cristales tienen forma de estrella; o partículas de mesilato de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano, en el que menos del 20% en peso de las partículas totales tienen un tamaño de partícula de 10 μm y menos, o en el que menos del 15% en peso de las partículas tienen un tamaño de partícula de 10 μm y menos, o en el que menos del 10% en peso de las partículas tienen un tamaño de partícula de 10 μm y menos; o 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano que está libre de 1-amino-1,3,3-trans-5-tetrametilciclohexano.

Además se da a conocer una sal farmacéuticamente aceptable que puede obtenerse según la etapa (viii).

Además se da a conocer una sal farmacéuticamente aceptable que puede obtenerse según la etapa (viii) para su uso como medicamento.

Además se da a conocer una sal farmacéuticamente aceptable que puede obtenerse según la etapa (viii) para su uso en el tratamiento de acúfenos.

Además se da a conocer el uso de una sal farmacéuticamente aceptable que puede obtenerse según la etapa (viii) para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de acúfenos.

Además se da a conocer un método de tratamiento de acúfenos en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de una sal farmacéuticamente aceptable que puede obtenerse según la etapa (viii).

Figuras

La figura 1 presenta los cristales con forma de estrella aislados, cuando se añade el 1% (peso/peso), el 2,5%, el 5% y el 7,5% de simientes de mesilato de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano en la etapa (iv) de siembra del procedimiento según la invención tras la etapa (i) de reacción o la etapa (iii) de recristalización, en los que el disolvente es anisol (véase el ejemplo 3).

La figura 2 presenta cristales columnares si no se añaden simientes de mesilato de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano en el procedimiento según la invención en la etapa (i) de reacción y/o la etapa (iii) de recristalización, en los que el disolvente es anisol (véase el ejemplo 1).

La figura 3 presenta un análisis mediante XRD de mesilato de neramexano obtenido según el ejemplo 6. El eje de las X muestra 20 [deg] / d [Å], el eje de las Y la intensidad en unidades arbitrarias (difractor de transmisión, U = 40 kV, I = 35 mA, Cu, A = 1,54186 Å).

La figura 4 presenta la distribución de tamaño de partícula de mesilato de neramexano obtenido según el ejemplo 6. El eje de las X representa el tamaño de partícula en μm , el eje de las Y la asignación de densidad. La determinación se realizó usando un sensor de difracción láser HELOS (Sympatec GmbH).

La figura 5 presenta el tamaño de distribución modal correspondiente. El eje de las X representa el tamaño de partícula en μm , el eje de las Y la suma de la distribución en %.

La figura 6 presenta un diagrama de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de mesilato de neramexano obtenido según el ejemplo 6. La velocidad de calentamiento es de 5°C/min.

Ahora se describe la invención con referencia a los siguientes ejemplos. Estos ejemplos se proporcionan únicamente con fines de ilustración y no debe interpretarse que la invención esté limitada a estos ejemplos, sino que más bien debe interpretarse que abarca todas y cada una de las variaciones que resultarán evidentes como resultado de las enseñanzas proporcionadas en el presente documento. Los siguientes materiales y métodos se proporcionan con respecto a los siguientes ejemplos, pero no limitan una multitud de materiales y metodologías abarcados por la presente invención.

Ejemplos

Ejemplo 1

Uso de anisol como disolvente en la etapa (i) de reacción

5 A un reactor de vidrio de laboratorio de 250 ml, de tres bocas, con camisa, equipado con un agitador superior, termómetro y válvula de descarga inferior, se le añaden 15,0 g (1 eq, 88,59 mmol) de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano y 75,0 ml de anisol. Se calienta la mezcla hasta 80°C. A la mezcla (entre 80-85°C, durante 30-40 minutos) se le añaden 5,76 ml (1,0 eq, 88,59 mmol) de ácido metanosulfónico en 22,5 ml de anisol. Tras la adición de ácido metanosulfónico, se agita la mezcla de reacción a 50°C durante una hora. Se enfría la mezcla de reacción hasta 10°C durante 4 horas usando un termostato Huber programable. Se agita la mezcla durante 2 horas adicionales a 10°C. Se separa por filtración el producto precipitado y cristalizado y se lava dos veces con anisol. Se seca el producto (mesilato de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano) a 60°C hasta obtener peso constante durante la noche. El punto de fusión de la sal de mesilato es de 175°C (método capilar). El rendimiento de producto es del 91%.

Ejemplo 2

Distribución de tamaño de partícula de mesilato de neramexano obtenido en el ejemplo 1

20 Se analizan los cristales obtenidos en el procedimiento del ejemplo 1 con respecto al tamaño de cristal y la distribución de tamaño. Se emplea un dispositivo comercial Malvern Mastersizer 2000. Se dispersan las muestras en aceite de semilla de colza. Los resultados son los siguientes:

Distribución de tamaño de partícula	Tamaño en μm
d(90)	264,5
d(50)	129,4
d(10)	52,3

25 La cantidad total de partículas que tienen un tamaño de partícula de 10 μm y menos es de menos del 1% en peso. La distribución de tamaño de partícula y los tamaños de partícula son apropiados para usar el producto directamente sin moler para formar comprimidos según métodos convencionales.

Ejemplo 3

Uso de anisol como disolvente en la etapa (i) de reacción y la etapa (iv) de siembra

35 A un reactor de vidrio de laboratorio de 250 ml, de tres bocas, con camisa, equipado con agitador superior, termómetro y válvula de descarga inferior, se le añaden 15,0 g (1 eq, 88,59 mmol) de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano y 75,0 ml de anisol. Se calienta la mezcla hasta 80°C. A la mezcla (entre 80-85°C, durante 30-40 minutos) se le añaden 5,76 ml (1,0 eq, 88,59 mmol) de ácido metanosulfónico en 22,5 ml de anisol. Tras la adición de ácido metanosulfónico, se añade mesilato de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano. Se enfría la mezcla de reacción hasta 20°C durante 4 horas usando un termostato Huber programable. Se agita la mezcla durante 2 horas adicionales a 20°C. Se separa por filtración el producto precipitado y cristalizado y se lava dos veces con anisol. Se seca el producto mesilato de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano a 60°C hasta obtener peso constante durante la noche.

45 La figura 1 muestra los cristales con forma de estrella aislados, cuando se añade el 1% (peso/peso), el 2,5%, el 5% y el 7,5% de simientes de mesilato de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano.

La distribución de tamaño de partícula es la siguiente (el 5% en peso de simientes añadidas):

Distribución de tamaño de partícula	Tamaño en μm
d(90)	184
d(50)	74
d(10)	15

50 La distribución de tamaño de partícula y los tamaños de partícula son apropiados para usar el producto directamente sin moler para formar comprimidos según métodos convencionales.

Ejemplo 4 (comparativo)

55 Uso de metil etil cetona como disolvente en la etapa (i) de reacción y la etapa (ii) de cristalización

A un reactor de acero de 50 l equipado con agitador superior, termómetro y válvula de descarga inferior, se le

añaden 3,33 kg de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano y 30,0 de metil etil cetona. Se calienta la mezcla hasta de 50 a 55°C. A la mezcla se le añaden 1,99 kg de ácido metanosulfónico en el plazo de 60 min, manteniendo la temperatura a de 50°C a 55°C. Tras la adición de ácido metanosulfónico, se agita la mezcla de reacción a de 50°C a 55°C durante una hora. Se enfría la mezcla de reacción hasta de 20 a 25°C en el plazo de 3 horas. Se agita la mezcla durante otra hora a de 20 a 25°C. Se separa por filtración el producto precipitado y cristalizado y se lava dos veces con metil etil cetona. Se seca el mesilato de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano aislado a 50°C hasta obtener peso constante a vacío a 50°C para proporcionar 5 kg de cristales incoloros.

Ejemplo 5 (comparativo)

Uso de metil etil cetona como disolvente en la etapa (i) de reacción y la etapa (iii) de recrystalización

A un reactor de vidrio de laboratorio de 1000 ml, de tres bocas, con camisa, equipado con agitador superior, termómetro y válvula de descarga inferior, se le añaden 15,0 g (1 eq, 88,59 mmol) de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano y 330 ml de metil etil cetona. Se calienta la mezcla hasta 80°C. A la mezcla (entre 80-85°C, durante 30-40 minutos) se le añaden 5,76 ml (1,0 eq, 88,59 mmol) de ácido metanosulfónico. Tras la adición de ácido metanosulfónico, se agita la mezcla de reacción a 80°C durante hora. Se enfría la mezcla de reacción hasta 10°C durante 4 horas usando un termostato Huber programable, en el que mesilato de neramexano comienza a precipitar en forma cristalizada. Se agita la mezcla durante 2 horas adicionales a 10°C. Se separa por filtración el producto precipitado y cristalizado y se lava dos veces con metil etil cetona. Se seca el mesilato de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano obtenido a 60°C hasta obtener peso constante durante la noche. El punto de fusión es de 175°C (método capilar). El rendimiento de producto es del 95%.

Ejemplo 6

Uso de anisol en la etapa (i) de reacción, la etapa (ii) de cristalización y la etapa (iii) de recrystalización

Reacción según la etapa (i) y cristalización según la etapa (ii)

A un reactor de 2,500 l equipado con agitador, control de temperatura y válvula de descarga inferior, se le añaden 762 kg de anisol y 110 kg de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano destilado. Se agita la mezcla durante 30 min a una temperatura de desde 20 hasta 30°C. Tras la agitación, se descarga la mezcla del reactor y se filtra a través de un filtro de cartucho que tiene un tamaño de malla de 0,65 µm. Se diluye la disolución filtrada con 218 kg de anisol y vuelve a filtrarse a través de un filtro de cartucho que tiene un tamaño de malla de 0,65 µm. Vuelve a cargarse el reactor con la mezcla filtrada. Se agita la mezcla a de 45 a 55 rpm y se calienta hasta una temperatura de desde 80 hasta 82°C. Se añade una mezcla con agitación de 62,5 kg de ácido metanosulfónico y 54 kg de anisol a la mezcla con agitación y calentada de neramexano en anisol durante de 60 a 70 min, en la que la mezcla de ácido y anisol se filtra a través de un filtro de cartucho que tiene un tamaño de malla de 0,65 µm. Tras la carga del ácido se lava el filtro con otros 54 kg de anisol. Se agita la mezcla en el reactor a una temperatura de entre 80 y 82°C a de 45 a 55 rpm durante de 50 a 70 min. Posteriormente, se enfría la mezcla hasta una temperatura de entre 28°C y 32°C durante de 2,5 a 3,5 h. Se agita la mezcla durante otras 2 h. Tras la agitación, se centrifuga la mezcla en tres porciones. Cada una de las porciones centrifugadas se lava tres veces con 50 kg de anisol, respectivamente.

Recrystalización según la etapa (iii)

Vuelve a cargarse el reactor con 170 kg del mesilato obtenido mediante la centrifugación anterior y con 1683 kg de anisol. Se calienta la mezcla hasta una temperatura de desde 88 hasta 90°C empleando una velocidad de agitación de desde 70 hasta 75 rpm. Tras alcanzar la temperatura, se agita la mezcla durante otros 60 min. Posteriormente, se enfría la mezcla hasta una temperatura de entre 28°C y 32°C durante de 1,5 h a 2 h empleando una velocidad de agitación de desde 70 hasta 75 rpm. Se agita la mezcla a de 28°C a 32°C durante otras 2 h empleando una velocidad de agitación de desde 70 hasta 75 rpm. Se centrifuga el producto tal como se describió anteriormente.

Tras la primera etapa de recrystalización, se someten 160 kg de producto recrystalizado en 1584 kg de anisol a una segunda etapa de recrystalización de una manera similar a la descrita para la primera etapa de recrystalización. Se calienta la mezcla hasta una temperatura de desde 88°C hasta 90°C empleando una velocidad de agitación de desde 70 hasta 75 rpm. Tras alcanzar la temperatura, se agita la mezcla durante otros 60 min. Posteriormente, se enfría la mezcla hasta una temperatura de entre 28°C y 32°C durante de 1,5 h a 2 h empleando una velocidad de agitación de desde 70 hasta 75 rpm. Se agita la mezcla a de 28°C a 32°C durante 2 h empleando una velocidad de agitación de desde 70 hasta 75 rpm. Se centrifuga el producto y se lava tal como se describió anteriormente.

Se seca el producto a de 55 a 65°C a un vacío de aproximadamente 10 mbar. Los cristales blancos de tipo listón tienen un punto de fusión de 175,08°C (método de DSC; figura 6).

Se convierte el producto en la base libre y se realiza una prueba de pureza mediante análisis por cromatografía de gases:

ES 2 605 582 T3

1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano	>98,5%
1-hidroxi-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano	≤ 0,10%
1-N-cloroacetamido-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano	≤ 0,10%
1-nitro-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano	≤ 100 ppm
1-amino-1,3,3-trans-5-tetrametilciclohexano	no detectado

Ejemplo 7 (comparativo)

Uso de una mezcla de metil etil cetona/agua en la etapa (i) de reacción y la etapa (ii) de cristalización

5 Se carga un reactor con 168 kg de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano, 1680 kg de metil etil cetona y 6 l de agua. Se añaden 1,5 kg de mesilato de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano a la mezcla con agitación. Posteriormente, se añaden 101 kg de ácido metanosulfónico a la mezcla con agitación. En cuanto se añade el ácido, 10 1,5 kg de mesilato de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano comienzan a cristalizar. Se retira continuamente el producto en precipitación y precipitado durante la adición del ácido y se muele en húmedo. Vuelve a cargarse el producto molido en el reactor. Tras completarse la precipitación, se centrifuga el producto y se lava con metil etil cetona. Se seca el producto a 60°C a vacío. Se obtienen 248 kg de producto en forma de cristales de blancos a incoloros. Los cristales son columnares. El producto se funde a entre 173 y 175°C (método capilar).

15 Ejemplo 8 (comparativo)

Recristalización de mesilato de neramexano según la etapa (iii) usando cumeno como disolvente

20 Se necesitan 20 ml de cumeno para disolver 1 g de mesilato de neramexano a 104°C. Se enfría la mezcla hasta temperatura ambiental. Se aísla el producto recristalizado mediante centrifugación. Los cristales obtenidos son columnares.

Ejemplo 9 (comparativo)

25 Recristalización de mesilato de neramexano según la etapa (iii) y siembra según la etapa (iv) usando cumeno como disolvente

30 Se disuelve 1 g de mesilato de neramexano en 20 ml de cumeno a 104°C. Se enfría la mezcla hasta 90°C, en la que se añade el 5% en peso de mesilato de neramexano. Posteriormente, se enfría la mezcla hasta temperatura ambiental. Se aísla el producto recristalizado mediante centrifugación con un rendimiento del 95%. Los cristales obtenidos tienen forma de estrella.

Ejemplo 10 (comparativo)

35 Recristalización de mesilato de neramexano según la etapa (iii) usando metil etil cetona como disolvente

40 Se necesitan 22 ml de metil etil cetona para disolver 1 g de mesilato de neramexano a 80°C. Se enfría la mezcla hasta temperatura ambiental. Se aísla el producto recristalizado mediante centrifugación. Los cristales obtenidos tienen forma de placas en mezcla con cristales columnares.

Ejemplo 11 (comparativo)

45 Recristalización de mesilato de neramexano según la etapa (iii) y siembra según la etapa (iv) usando metil etil cetona como disolvente

50 Se disuelve 1 g de mesilato de neramexano en 22 ml de metil etil cetona a 80°C. Se enfría la mezcla hasta 79°C, en la que se añade el 5% en peso de mesilato de neramexano. Posteriormente, se enfría la mezcla hasta temperatura ambiental. Se aísla el producto recristalizado mediante centrifugación con un rendimiento del 95%. Los cristales obtenidos tienen forma de estrella.

Ejemplo 12 (comparativo)

Recristalización de mesilato de neramexano según la etapa (iii) usando metil isobutil cetona como disolvente

55 Se necesitan 20 ml de metil isobutil cetona para disolver 1 g de mesilato de neramexano a 100°C. Se enfría la mezcla hasta temperatura ambiental. Se aísla el producto recristalizado mediante centrifugación. Los cristales obtenidos son columnares.

Ejemplo 13 (comparativo)

60 Recristalización de mesilato de neramexano según la etapa (iii) y siembra según la etapa (iv) usando metil isobutil

cetona como disolvente

5 Se disuelve 1 g de mesilato de neramexano en 20 ml de metil isobutil cetona a 100°C. Se enfría la mezcla hasta 95°C, a la que se añade el 5% en peso de mesilato de neramexano. Posteriormente, se enfría la mezcla hasta temperatura ambiental. Se aísla el producto recristalizado mediante centrifugación con un rendimiento del 95%. Los cristales obtenidos tienen forma de estrella.

Ejemplo 14 (comparativo)

10 Recristalización de mesilato de neramexano según la etapa (iii) usando acetato de n-butilo como disolvente

Se necesitan 23 ml de acetato de n-butilo para disolver 1 g de mesilato de neramexano a 100°C. Se enfría la mezcla hasta temperatura ambiental. Se aísla el producto recristalizado mediante centrifugación. Los cristales obtenidos son columnares.

15 Ejemplo 15 (comparativo)

Recristalización de mesilato de neramexano según la etapa (iii) y siembra según la etapa (iv) usando acetato de n-butilo como disolvente

20 Se disuelve 1 g de mesilato de neramexano en 23 ml de acetato de n-butilo a 100°C. Se enfría la mezcla hasta 95°C, a la que se añade el 5% en peso de mesilato de neramexano. Posteriormente, se enfría la mezcla hasta temperatura ambiental. Se aísla el producto recristalizado mediante centrifugación con un rendimiento del 96%. Los cristales obtenidos tienen forma de estrella.

25 Ejemplo 16

Recristalización de mesilato de neramexano según la etapa (iii) usando anisol como disolvente

30 Se necesitan 10 ml de anisol para disolver 1 g de mesilato de neramexano a 87°C. Se enfría la mezcla hasta temperatura ambiental. Se aísla el producto recristalizado mediante centrifugación. Los cristales obtenidos son columnares.

35 Ejemplo 17

Recristalización de mesilato de neramexano según la etapa (iii) y siembra según la etapa (iv) usando anisol como disolvente

40 Se disuelve 1 g de mesilato de neramexano en 10 ml de anisol a 90°C. Se enfría la mezcla hasta 85°C, a la que se añade mesilato de neramexano molido. Posteriormente, se enfría la mezcla hasta temperatura ambiental. Se aísla el producto recristalizado mediante filtración a vacío y se seca a vacío a 60°C hasta obtener peso constante (rendimiento de aproximadamente el 95%). Los cristales obtenidos tienen forma de estrella.

45 La siguiente tabla muestra la distribución de tamaño de partícula dependiendo de la cantidad de simientes:

	1% de simientes	2,5% de simientes	5% de simientes	7,5% de simientes
d(10) [µm]	69	36	24	21
d(50) [µm]	181	119	86	76
d(90) [µm]	377	330	215	243

La cantidad de material particulado es inferior al 5% en peso, respectivamente.

50 Ejemplo 18 (comparativo)

Recristalización de mesilato de neramexano según la etapa (iii) y siembra según la etapa (iv) usando tetrahidrofurano como disolvente

55 Se necesitan 20 ml de tetrahidrofurano para disolver 1 g de mesilato de neramexano a 60°C. Se enfría la mezcla hasta 57°C, en la que se añade el 5% en peso de mesilato de neramexano. Posteriormente, se enfría la mezcla hasta temperatura ambiental. Se aísla el producto recristalizado mediante centrifugación con un rendimiento del 89%. Los cristales obtenidos tienen forma de placas.

60 Ejemplo 19 (comparación)

Recristalización de mesilato de neramexano según la etapa (iii) usando tolueno como disolvente

Se necesitan 20 ml de tolueno para disolver 1 g de mesilato de neramexano a 80°C. Se enfría la mezcla hasta temperatura ambiental. Se aísla el producto recristalizado mediante centrifugación.

5 Ejemplo 20 (comparativo)

Recristalización de mesilato de neramexano según la etapa (iii) y siembra según la etapa (iv) usando tolueno como disolvente

10 Se disuelve 1 g de mesilato de neramexano en 20 ml de tolueno a 80°C. Se enfría la mezcla hasta 79°C, en la que se añade el 5% en peso de mesilato de neramexano. Posteriormente, se enfría la mezcla hasta temperatura ambiental. Se aísla el producto recristalizado mediante centrifugación. Los cristales obtenidos tienen forma de estrella.

15 Ejemplo 21 (comparación)

Recristalización de mesilato de neramexano según la etapa (iii) usando una mezcla de acetona/agua (99/1 (volumen/volumen) como disolvente

20 Se necesitan 100 ml de la mezcla de acetona y agua para disolver 1 g de mesilato de neramexano a 40°C. Se enfría la mezcla hasta temperatura ambiental. Se aísla el producto recristalizado mediante centrifugación con un rendimiento del 66%.

Ejemplo 22 (comparación)

25

Recristalización de mesilato de neramexano según la etapa (iii) usando diclorometano como disolvente

Se necesitan 55 ml de diclorometano para disolver 1 g de mesilato de neramexano a 40°C. Se enfría la mezcla hasta temperatura ambiental. Se aísla el producto recristalizado mediante centrifugación con un rendimiento del 87%.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para producir mesilato de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametil-ciclohexano que comprende la etapa (i):
 - 5 (i) hacer reaccionar 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano con ácido metanosulfónico en un disolvente, en el que el disolvente es anisol.
2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que en dicha etapa (i) la razón del volumen de disolvente con respecto al peso de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano es de desde 5:1 hasta 50:1 (ml/g).
 - 10 3. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la temperatura dentro de la etapa (i) es de desde -20°C hasta 120°C; o desde 0°C hasta 60°C.
4. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende la etapa (ii):
 - 15 (ii) aislar mesilato de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano a partir de la mezcla de reacción de la etapa (i) mediante cristalización.
5. Procedimiento según la reivindicación 4, en el que la cristalización en la etapa (ii) se logra reduciendo la temperatura de la mezcla de reacción de la etapa (i), añadiendo anti-disolventes o eliminando parcialmente por destilación el disolvente usado en la etapa (i).
 - 20 6. Procedimiento según la reivindicación 4 ó 5, en el que en la etapa (ii) la temperatura se reduce hasta una temperatura dentro del intervalo de -20°C a 50°C.
7. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además al menos una de las etapas (iii) a (v) tras la etapa (i) o la etapa (ii):
 - 25 (iii) recrystalizar el producto formado en la etapa (i) o la etapa (ii) en anisol;
 - 30 (iv) añadir mesilato de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano en una cualquiera de las etapas (i) a (iii) anteriores;
 - (v) desaglomerar y/o moler el producto formado en una cualquiera de las etapas (i) a (iv) anteriores.
8. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que en la etapa (i) y/o la etapa (iii) la temperatura es de desde 60°C hasta 120°C.
 - 35 9. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además las etapas (a) a (c) antes de la etapa (i):
 - 40 (a) convertir isoforona en 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona;
 - (b) convertir 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona en 1,3,3,5,5-pentametilciclohexanol;
 - 45 (c) convertir 1,3,3,5,5-pentametilciclohexanol en 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano.
10. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además la etapa (vii):
 - 50 (vii) convertir mesilato de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano obtenido según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano.
11. Uso de anisol como disolvente para hacer reaccionar 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano con ácido metanosulfónico, o para la cristalización y/o recrystalización de mesilato de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano.

Fig. 1

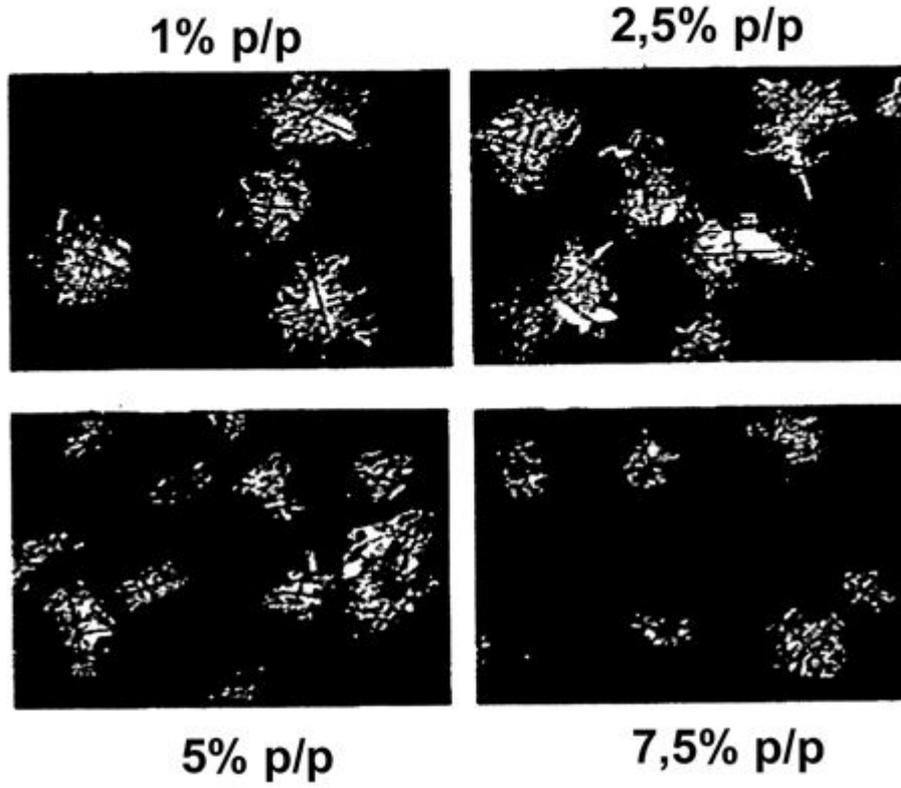


Fig. 2



Fig. 3

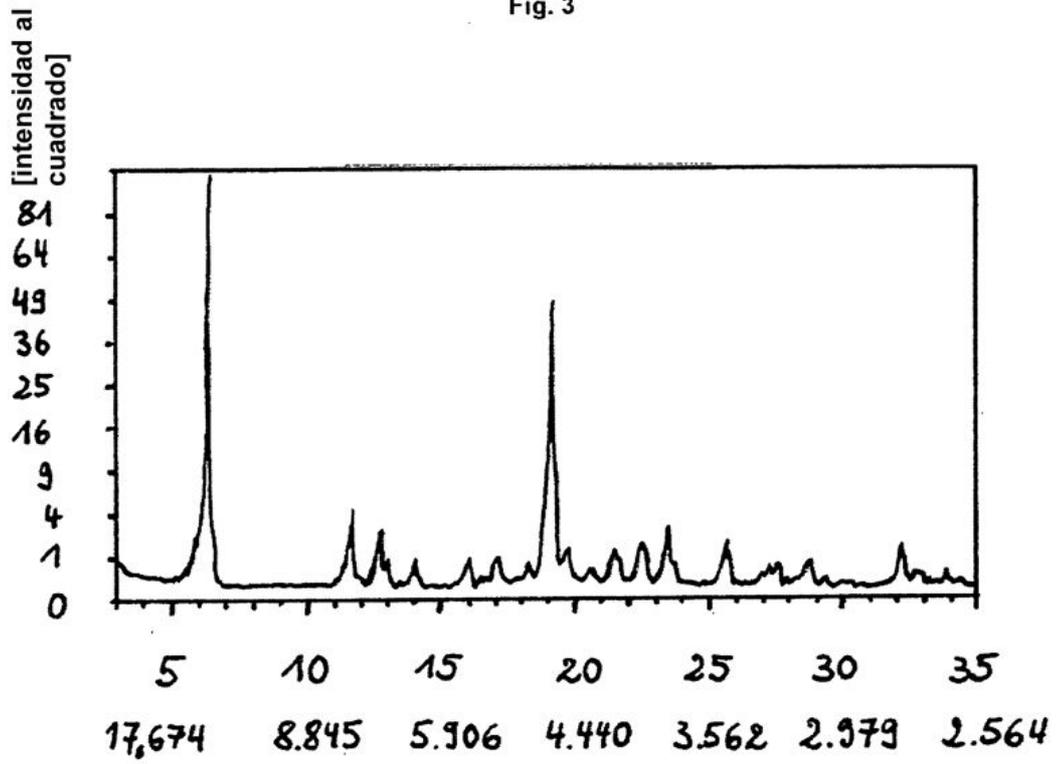


Fig. 4

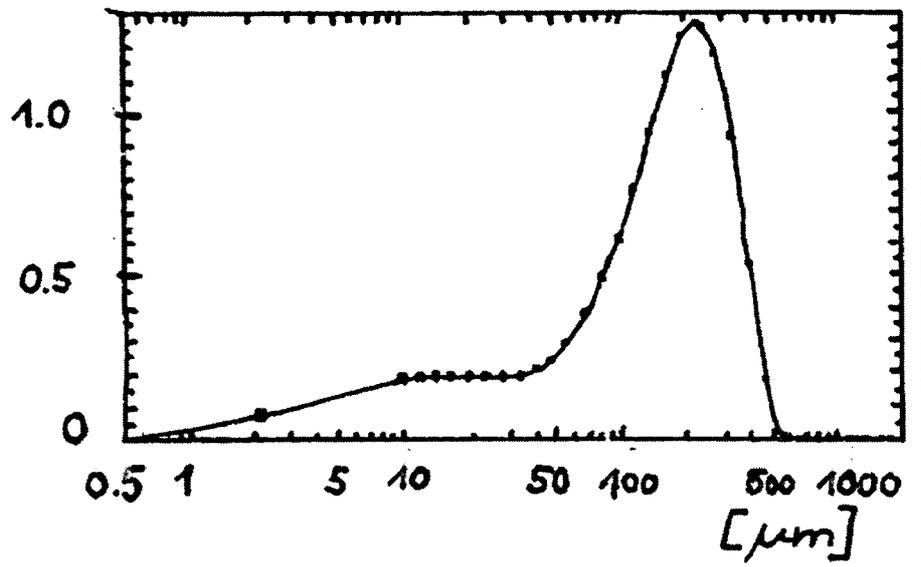


Fig. 5

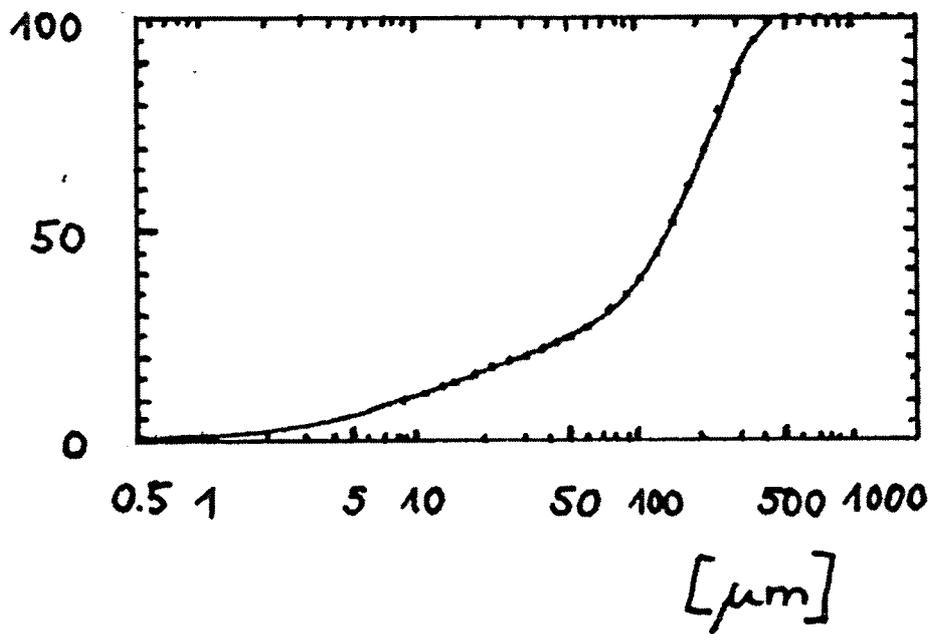


Fig. 6

