



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2003119451/04, 29.11.2001

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
29.11.2001

(30) Конвенционный приоритет:
01.12.2000 (пп.1-9) IT MI00A002608

(43) Дата публикации заявки: 10.12.2004

(45) Опубликовано: 20.12.2006 Бюл. № 35

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: WO 9828255 A1, 02.07.1998. RU 2029761
C1, 27.02.1995. US 4024175 A, 17.05.1977.

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
01.07.2003

(86) Заявка РСТ:
EP 01/13953 (29.11.2001)

(87) Публикация РСТ:
WO 02/44123 (06.06.2002)

Адрес для переписки:
103735, Москва, ул. Ильинка, 5/2, ООО
"Союзпатент", пат.пов. А.П.Агурееву

(72) Автор(ы):

ФЕРРАРИ Массимо (IT),
ГЕЦЦИ Марчелло (IT),
БЕЛОТТИ Паоло (IT)

(73) Патентообладатель(и):
ЭРРЕДЖЕРРЕ С.П.А. (IT)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 1-(АМИНОМЕТИЛ) ЦИКЛОГЕКСАНУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ

(57) Реферат:

Настоящее изобретение относится к способу получения 1-(аминометил) циклогексануксусной кислоты, используемое в основном при лечении человека, страдающего церебральным заболеванием. Способ заключается в превращении гидрохлорида габапентина в габапентин полиморфной формы (II), включающий: а) растворение гидрохлорида габапентина в воде, в которой полностью растворимы гидрохлорид габапентина и габапентин; б) последующее добавление амина, который делает возможным удаление хлоридного иона из раствора, содержащего гидрохлорид габапентина, в результате осаждения гидрохлорида данного амина с оставлением габапентина в растворе в форме свободной аминокислоты; с) удаление путем фильтрования осадка гидрохлорида амина из раствора, содержащего габапентин в форме

свободной аминокислоты; и d) выделение габапентина в полиморфной форме (II) путем концентрирования раствора, полученного на стадии (с), путем отгонки, и возвращения остатка обратно при помощи спирта, выбранного из группы, состоящей из алкиловых спиртов, линейных или разветвленных, содержащих от одного до четырех углеродных атомов, или их смесей. Целью настоящего изобретения является разработка способа, приводящего к получению габапентина в полиморфной форме (II), которая является самой востребованной для применения и коммерческой реализации, из гидрохлорида габапентина, который был бы лишен технических недостатков, связанных с необходимостью использования установок для ионообменных смол и позволял бы избежать прохождения через полиморфную форму III габапентина, которая отличается от той, что представлена на рынке. 8 з.п. ф-лы.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2003119451/04, 29.11.2001**(24) Effective date for property rights: **29.11.2001**(30) Priority:
01.12.2000 (cl.1-9) IT MI00A002608(43) Application published: **10.12.2004**(45) Date of publication: **20.12.2006 Bull. 35**(85) Commencement of national phase: **01.07.2003**(86) PCT application:
EP 01/13953 (29.11.2001)(87) PCT publication:
WO 02/44123 (06.06.2002)Mail address:
**103735, Moskva, ul. Il'inka, 5/2, OOO
"Sojuzpatent", pat.pov. A.P.Agureevu**

(72) Inventor(s):

**FERRARI Massimo (IT),
GETsTsl Marchello (IT),
BELOTTI Paolo (IT)**

(73) Proprietor(s):

EhRREDZherRE S.P.A. (IT)(54) **METHOD FOR PREPARING 1-(AMINOMETHYL)CYCLOHEXANE ACETIC ACID**

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry, chemical technology, medicine.

SUBSTANCE: invention relates to a method for synthesis of 1-(aminomethyl)cyclohexane acetic acid used in treatment of humans suffering from cerebral diseases. Method involves conversion of gabapentin hydrochloride to gabapentin of polymorphous form (II) that involves: (a) dissolving gabapentin hydrochloride in water wherein gabapentin hydrochloride and gabapentin are soluble completely; (b) the following addition of amine that provides removal of chloride ions from solution containing gabapentin hydrochloride as result of precipitation of amine hydrochloride and gabapentin is remained in solution as a free amino acid; (c) removal of amine hydrochloride from solution by filtration;

(d) isolation of gabapentin in polymorphous form (II) by concentrating the solution prepared at step (c) by distilling and recovery a residue inversely by using alcohol chosen from the group consisting of linear or branched alkyl alcohols and comprising from 1 to 4 carbon atoms, or their mixtures. Invention provides the development of a method resulting to preparing gabapentin in polymorphous form (II) from gabapentin hydrochloride that is demanded for using and commercial realization. This method shows absence of technical defects associated with using devices for ion-exchange resins and provides avoiding passing polymorphous form (II) of gabapentin that differs from that is represented in the market.

EFFECT: improved preparing method.

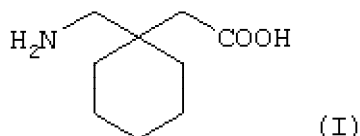
9 cl, 2 ex

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к способу получения 1-(аминометил)циклогексануксусной кислоты (габапентина).

Уровень техники

5 Габапентин, описываемый следующей структурной формулой (I):



10 представляет собой действующее начало лекарственных препаратов, в основном используемое при лечении человека, страдающего церебральным заболеванием, а именно, эпилепсией ("Drugs of the future", vol.9, №6, 1984, pp.418-419). В уровне техники описаны различные способы синтеза данной молекулы. Американский патент US 4024175 описывает получение габапентина из гидрохлорида путем обработки водного раствора данной соли ионообменными смолами для того, чтобы удалить хлоридный ион и перевести молекулу габапентина в форму свободной аминокислоты. Раствор, полученный по завершении обработки, концентрировали путем отгонки, а остаток извлекали при помощи спиртов, позволяющих выделять габапентин. Однако данный способ сложен и труден, в частности, из-за технологии конструирования специальной установки, 20 необходимой для удаления хлоридного иона и перевода габапентина в форму свободной аминокислоты.

В WO 98/28255 описан способ получения габапентина из его гидрохлорида, в котором удаление хлоридного иона осуществляют путем, отличным от того, который описан в предыдущем патенте. После растворения гидрохлорида габапентина в подходящих неводных растворителях к полученному в результате раствору добавляют амин, в результате чего образуется соль с хлорид-ионом, делая его растворимым и, таким образом, делая возможным осаждение габапентина в новой полиморфной форме, называемой "ФОРМОЙ III", которая отличается от полиморфной формы, известной под названием "ФОРМА II", которая и является той, которую наиболее широко используют и коммерчески реализуют. Габапентин, полученный в полиморфной форме, известной под названием "ФОРМА III", необходимо переводить в полиморфную форму "ФОРМА II", используя обработку спиртами. Кроме того, данная обработка имеет недостаток, который заключается в невозможности извлечения использованного амина и отправления его на рецикл на стадию образования соли с хлоридным ионом. Поэтому существует потребность в разработке способа, приводящего к получению габапентина в полиморфной форме "ФОРМА II", которая является самой востребованной для применения и коммерческой реализации, из гидрохлорида габапентина, который был бы лишен технических недостатков, связанных с необходимостью использования установок для ионообменных смол, и позволял бы избежать прохождения через полиморфную форму "ФОРМА III" габапентина, которая отличается от той, что представлена на рынке.

Сущность изобретения.

В настоящее время найден новый способ получения габапентина в полиморфной форме "ФОРМА II" из гидрохлорида габапентина, делающий возможным преодоление технических недостатков и недостатков, связанных с необходимостью прохождения через кристаллическую форму, не используемую для продажи, типичных для способов, известных из уровня техники.

Заявитель неожиданно и к своему удивлению обнаружил новый способ получения габапентина в полиморфной форме "ФОРМА II" из гидрохлорида габапентина, в котором удаления хлорид-иона достигают в результате осаждения его в виде нерастворимой соли с высвобождением габапентина в растворе в форме свободной аминокислоты.

Подробное описание изобретения.

Таким образом, целью настоящего изобретения является создание способа превращения гидрохлорида габапентина в габапентин, включающего:

а) растворение гидрохлорида габапентина в растворителе, в котором полностью растворимы гидрохлорид габапентина и габапентин; и

б) последующее добавление амина, который делает возможным удаление хлоридного иона из раствора, содержащего гидрохлорид габапентина, в результате осаждения гидрохлорида данного амина с высвобождением габапентина в растворе в форме свободной аминокислоты.

Растворитель, применяемый на стадии а) для полного растворения гидрохлорида габапентина, предпочтительно является водным растворителем, более предпочтительно растворителем, состоящим, по меньшей мере, на 50% (мас.) из воды, более предпочтительно растворитель состоит, по меньшей мере, на 70% (мас.) из воды, наиболее предпочтительно растворитель состоит, по меньшей мере, на 90% (мас.) из воды, еще более предпочтительно растворитель представляет собой воду.

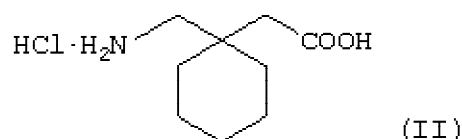
Амин, используемый на стадии б) для удаления хлоридного иона, предпочтительно является амином с циклоалкильными или арильными заместителями, более предпочтительно его выбирают из группы, состоящей из моноциклогексиламина, дициклогексиламина, дибензиламина, трициклогексиламина или их смесей, еще более предпочтительно им является дициклогексиламин. Растворение на стадии а) осуществляют при температуре, которая зависит от используемого растворителя, и подбирается таким образом, чтобы сделать возможным полное растворение гидрохлорида габапентина и габапентина. Предпочтительно температура находится в диапазоне от 10° до 90°C, более предпочтительно - в диапазоне от 20° до 70°C, еще более предпочтительно - в диапазоне от 30° до 50°C.

Один из наиболее предпочтительных вариантов реализации способа превращения гидрохлорида габапентина в габапентин, согласно настоящему изобретению, включает в дополнение к стадиям а) и б), описанным выше, стадию удаления с) в результате отфильтровывания осадка гидрохлорида амина из раствора, содержащего габапентин в форме свободной аминокислоты, и извлечение амина в результате щелочной обработки гидрохлорида амина с получением свободного амина, который возвращают на рецикл на стадию б).

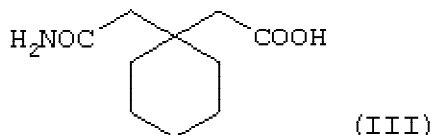
Дополнительный предпочтительный вариант реализации способа, согласно настоящему изобретению, включает в дополнение к стадиям а), б) и с), описанным выше, также стадию d), в которой раствор, содержащий габапентин в форме свободной аминокислоты, концентрируют путем отгонки, а остаток извлекают при помощи спиртов, выбираемых из группы, состоящей из алкиловых спиртов, линейных или разветвленных, содержащих от одного до четырех углеродных атомов, или их смесей, предпочтительно при помощи этилового спирта, что позволяет выделить габапентин в полиморфной форме "ФОРМА II".

Дополнительный предпочтительный вариант реализации настоящего изобретения включает в дополнение к стадиям а), б), с) и d) также стадию е), где габапентин в полиморфной форме "ФОРМА II", выделенный на стадии d), очищают в результате обработки при помощи спирта, выбираемого из группы, состоящей из алкиловых спиртов, линейных или разветвленных, содержащих от одного до четырех углеродных атомов, или их смесей, предпочтительно при помощи смеси метиловый спирт/изопропиловый спирт.

Говоря более конкретно, в соответствии с настоящим изобретением, в качестве промежуточного соединения в способе использовали гидрохлорид габапентина, описываемый формулой (II)



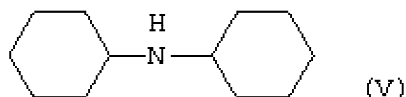
получаемый в результате хорошо известной реакции "перегруппировки Гофмана". Данная реакция заключается во введении соединения, описываемого формулой (III),



5 в реакцию с гипохлоритом натрия или калия либо гипобромитом натрия или калия с получением промежуточного изоцианата, что вследствие последующей перегруппировки приведет к образованию габапентина, выделяемого в виде гидрохлорида в результате подкисления реакционной среды хлористоводородной кислотой. Промежуточное

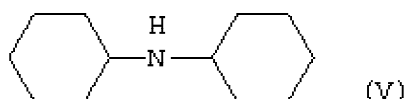
10 соединение - гидрохлорид габапентина, описываемое формулой (II), полностью растворяется в водном растворителе, в данном случае в воде, и к полученному раствору добавляли амин, в данном случае дициклогексиламин, описываемый формулой (IV),

HCl -



15 который способен отобрать хлоридный ион у габапентина, причем амин образовывал соль; образованный таким образом гидрохлорид дициклогексиламина, описываемый формулой (V)

HCl -

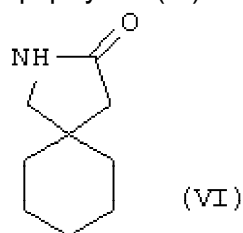


20 в водной среде нерастворим, в то время как габапентин, таким образом переведенный в форму свободной аминокислоты, наоборот, оказывается растворимым в данной среде.

Полученную суспензию отфильтровывали, извлекая, с одной стороны, водный раствор, содержащий габапентин в форме свободной аминокислоты, и, с другой стороны, твердую фазу (осадок) гидрохлорида амина, в данном случае гидрохлорида дициклогексиламина, который обрабатывали сильными основаниями, предпочтительно гидроксидами щелочных

30 металлов, более предпочтительно гидроксидом натрия, делая, таким образом, возможным извлечение амина, в данном случае дициклогексиламина, и направление его на рецикл. Водный раствор, содержащий габапентин, концентрировали путем отгонки до начала осаждения, при этом остаток возвращали обратно при помощи алкилового спирта, в данном случае этанола. Полученную суспензию отфильтровывали, получая в результате

35 габапентин в полиморфной форме "ФОРМА II" при содержании примеси, описываемой формулой (VI)



40 в количестве менее 0,05% (мас.).

45 Способ, представляющий собой предмет настоящего изобретения, также имеет преимущество, которое заключается в том, что какое-либо присутствие гидрохлорида габапентина или амина, в данном случае дициклогексиламина, в водном растворе, полученном после удаления гидрохлорида амина, в данном случае гидрохлорида дициклогексиламина, в случае спиртового маточного раствора, из которого габапентин

50 выделяли в полиморфной форме "ФОРМА II", не наблюдается.

Полученный "сырой" габапентин при кипячении в колбе с обратным холодильником обрабатывали спиртом, выбираемым из группы, состоящей из алкиловых спиртов, линейных или разветвленных, содержащих от одного до четырех углеродных атомов, или

их смесей, предпочтительно смесью метилового спирта/изопропилового спирта. Температуру у полученной таким образом суспензии доводили до 0°C и суспензию фильтровали, получая габапентин в полиморфной форме "ФОРМА II", что проверяли при помощи методов FTIR (ИК-спектроскопия с преобразованием Фурье) и рентгеноструктурного анализа, со степенью чистоты, согласно ВЭЖХ, превышающей 99,9%.

Ниже приведены некоторые иллюстративные, но неограничивающие примеры настоящего изобретения.

Пример 1.

В 500 г деионизованной воды растворяли при нагревании до 30-50°C 100 г гидрохлорида габапентина и добавляли 90 г дициклогексиламина. Добивались обильного осаждения гидрохлорида дициклогексиламина, который отфильтровывали при помощи воронки Бюхнера. Твердую фазу гидрохлорида дициклогексиламина обрабатывали гидроксидом натрия, таким образом получая обратно дициклогексиламин, который, таким образом, извлекали и возвращали на рецикл на стадию выделения хлоридного иона в результате осаждения, тогда как водный раствор содержал габапентин в форме свободной аминокислоты.

Водный раствор, полученный в результате фильтрования, подвергали перегонке при пониженном давлении до начала осаждения, а остаток возвращали обратно при помощи этилового спирта, проводили нагревание до 40-50°C и полученную суспензию охлаждали в течение нескольких часов и отфильтровывали.

Полученную твердую фазу высушивали в вакууме при 30-40°C, получая "сырой" габапентин в полиморфной форме "ФОРМА II" при содержании примеси, описываемой формулой (VI), меньшем 0,05%. Выход равен 80%.

Пример 2.

50 г "сырого" габапентина, полученного в примере 1, суспендировали в 250 г метилового спирта и 125 г изопропилового спирта. В течение 30 минут осуществляли нагревание с кипением в колбе с обратным холодильником и в течение двух часов осуществляли охлаждение при 20-25°C и затем в течение еще двух часов при 0°C. Суспензию отфильтровывали при помощи воронки Бюхнера и высушивали в вакууме при 30-40°C, получая габапентин в полиморфной форме "ФОРМА II" со степенью чистоты, согласно ВЭЖХ, превышающей 99,85%, при этом содержание лактама составляет <0,10%, а содержание хлорид анионов <100 ppm.

Формула изобретения

1. Способ превращения гидрохлорида габапентина в габапентин полиморфной формы (II), включающий:

а) растворение гидрохлорида габапентина в воде, в которой полностью растворимы гидрохлорид габапентина и габапентин; и

б) последующее добавление амина, который делает возможным удаление хлоридного иона из раствора, содержащего гидрохлорид габапентина, в результате осаждения гидрохлорида данного амина с оставлением габапентина в растворе в форме свободной аминокислоты;

с) удаления путем фильтрования осадка гидрохлорида амина из раствора, содержащего габапентин в форме свободной аминокислоты; и

д) выделение габапентина в полиморфной форме (II) путем концентрирования раствора, полученного на стадии (с), путем отгонки и возвращения остатка обратно при помощи спирта, выбранного из группы, состоящей из алкиловых спиртов, линейных или разветвленных, содержащих от одного до четырех углеродных атомов, или их смесей.

2. Способ по п.1, в котором амином, используемым на стадии б), является амин с циклоалкильными или арильными заместителями.

3. Способ по п.1 и 2, в котором амин выбирают из группы, состоящей из моноциклогексиламина, дициклогексиламина, дибензиламина, трициклогексиламина или их

смесей.

4. Способ по п.3, в котором амином является дициклогексиламин.

5. Способ по пп.1-4, в котором гидрохлорид амина, удаленный на стадии с) путем фильтрации, обрабатывают щелочами для того, чтобы получить свободный амин, который

5 возвращают на рецикл на стадию b).

6. Способ по пп.1-5, в котором спиртом, используемым на стадии d), является этиловый спирт.

7. Способ по пп.1-6, дополнительно включающий стадию e), где габапентин в полиморфной форме (II), выделенный на стадии d), дополнительно очищают в результате

10 обработки спиртом, выбранным из группы, состоящей из алкиловых спиртов, линейных или разветвленных, содержащих от одного до четырех углеродных атомов, или их смесей.

8. Способ по п.7, в котором спиртом является смесь метиловый спирт/изопропиловый спирт.

9. Способ по любому из пп.1-8, в котором габапентин в полиморфной форме (II),

15 получают со степенью чистоты, определенной с помощью ВЭЖХ>99,85%.

20

25

30

35

40

45

50