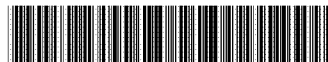




(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(21) Broj prijave:

HR P20030438A A2

HR P20030438A A2

(12) PRIJAVA PATENTA

(51) Int. Cl.⁷: **C 07 C 227/42**
C 07 C 227/18

(22) Datum podnošenja prijave patenta u HR: 30.05.2003.

(43) Datum objave prijave patenta u HR: 31.08.2004.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/EP01/13953

Datum podnošenja međunarodne prijave 29.11.2001.

(87) Broj međunarodne objave: WO 02/44123

Datum međunarodne objave 06.06.2002.

(31) Broj prve prijave: MI00A002608 (32) Datum podnošenja prve prijave: 01.12.2000. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: IT

(71) Podnositelj prijave: **Erregierre S.P.A., Via Francesco Baracca 19, 24060 San Paolo D'Argon, IT**

(72) Izumitelji: **Massimo Ferrari, Via A. Locatelli 7, 24069 Cenate Sotto, IT**
Marcello Ghezzi, Via Emilia 7, 24035 Curno, IT
Paolo Belotti, Via Cezare Battisti, 5, 24060 San Paolo D'Argon, IT

(74) Punomoćnik: **Dragomir MODRUŠAN, ZAGREB, HR**

(54) Naziv izuma: **POSTUPAK PRIPRAVE 1-(AMINOMETIL)CIKLOHEKSANOCTENE KISELINE**

(57) Sažetak: Postupak pretvorbe gabapentin hidroklorida u gabapentin koji sadrži: a) otapanje gabapentin hidroklorida u otapalu u kojem su gabapentin hidroklorid i gabapentin potpuno topljivi, te b) zatim dodavanje amina koji dozvoljava uklanjanje kloridnog iona iz otopine koja sadrži gabapentin hidroklorid, a taloženjem hidrokloridne soli tog amina, te zaostajanja u otopini gabapentina u obliku slobodne aminokiseline.

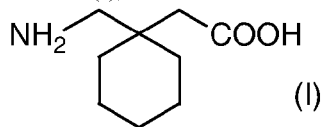
HR P20030438A A2

OPIS IZUMA**Područje izuma**

- 5 Ovaj izum se odnosi na postupak pripreme 1-(aminometil)cikloheksan-octene kiseline (GABAPENTIN).

Dosadašnje spoznaje

GABAPENTIN, karakteriziran sljedećom formulom (I),



- 10 je aktivna tvar korištena uglavnom u terapiji ljudi, a za tretman cerebralnih bolesti kao što je epilepsija ("Drugs of the future" vol. 9, N° 6, 1984, str 418-4319). Opisani su različiti postupci sinteze ove molekule u struci. Američki patent US 4,024,175 opisuje pripremu GABAPENTINA polazeći iz njegove hidrokloridne soli, a djelovanjem u vodenoj otopini na sol sa smolom koja je ionski izmjenjivač, tako da se ukloni kloridni ion i pripravi molekula GABAPENTINA u obliku slobodne aminokiseline. Dobivena otopina se na kraju postupka koncentrira destilacijom i ostatak je izoliran s alkoholom kojim se postiže izolacije GABAPENTINA. Međutim, taj postupak je kompleksan i težak, posebice zbog specifične tehnologije neophodne da se ukloni kloridni ion i GABAPENTIN načini dostupnim u obliku slobodne aminokiseline.
- 20 WO patent 98/28255 sadrži opis pripreme GABAPENTINA polazeći iz njegovog hidroklorida u kojem je eliminacija kloridnog iona postignuta na drugačiji način od onog opisanog u prethodnom patentu. Nakon otapanja GABAPENTIN HIDROKLORIDA u pogodnom nevedenom otapalu, nastaloj otopini je dodan amin koji tvori sol s kloridnim ionom i čini ga netopljivim i stoga omogućuje taloženje GABAPENTINA u novom polimorfnom obliku koji se zove "OBLIK III", a koji se razlikuje od polimornog oblika poznatog kao "OBLIK II", a koji se najšire koristi kao krutina.
- 25 GABAPENTIN dobiven u polimorfnom obliku poznatom kao "OBLIK III" je neophodno transformirati u polimorfni "OBLIK II" djelovanjem s alkoholima. Uz to, to postupak ima manu što se ne može izolirati amin i ponovo koristiti u postupku prevođenja u sol kloridnog iona. Stoga je postojala potreba za postupkom pripreme GABAPENTINA i polimorfom "OBLIKU II" koji se najviše koristi, a polazeći od GABAPENTIN HIDROKLORIDA, kojim će se moći prevladati tehničke poteškoće povezane s potrebom korištenja ionsko-izmjenjivačkih smola, te moći izbjeći prolazak kroz polimorfni "OBLIK III" GABAPENTINA koji je različit od onog na tržištu.
- 30

Sažetak izuma

- 35 Sada je nađen novi postupak odjeljivanja GABAPENTINA u polimorfom "OBLIKU II" polazeći od GABAPENTIN HIDROKLORIDA u kojem je moguće prevladati tehničke poteškoće vezane za potrebu da se prođe kroz neobični kristalni oblik, a koji je tipičan za postupke poznate u struci.

- Prijavitelji su neočekivano i iznenađujuće našli da novi postupak razdvajanje GABAPENTINA u polimorfom "OBLIKU II", polazeći iz GABAPENTIN HIDROKLORIDA u kojem je kloridni ion eliminiran taloženjem u netopljivu sol, a u otopini zaostaje GABAPENTIN u obliku slobodne aminokiseline.
- 40

Detalini opis izuma

Postupak pretvorbe gabapentin hidroklorida u gabapentin stoga predstavlja svrhu ovog izuma, a sadrži:

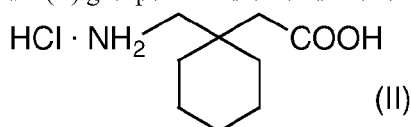
- 45 a) otapanje gabapentin hidroklorida u otapalu u kojem su gabapentin hidroklorid i gabapentin potpuno topljivi, te
b) zatim dodavanje amina koji dozvoljava uklanjanje kloridnog iona iz otopine koja sadrži gabapentin hidroklorid, a taloženjem hidrokloridne soli tog amina, te zaostajanja u otopini gabapentina u obliku slobodne aminokiseline.

- Otapalo koje se koristi u koraku a) koje potpuno otapa gabapentin hidroklorida je preferirano vedeno otapalo, preferiranije otapalo koje sadrži najmanje 50% masenih udjela vode, preferiranije otapalo koje sadrži najmanje 70% masenih udjela vode, a još preferiranije otapalo koje sadrži najmanje 90% masenih udjela vode, a još preferiranije otapalo keste voda.
- 50

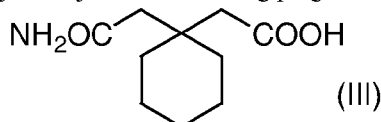
- Amin koji se koristi u stupnju b) da ukloni kloridni ion je preferirano amin s cikloalkilnim ili arilnim supstituentima, preferiranije je odabran iz skupine koju čine monocikloheksilamin, dicikloheksilamin, dibenzilamin, tricikloheksilamin ili njihove smjese, a još preferiranije je dicikloheksilamin.
- 55

Stupanj otapanja u koraku a) je izveden pri temperaturi koja ovisi o korištenom otapalu a koje omogućuje potpuno otapanje gabapentin hidroklorida i gabapentima, pri temperaturi koja je preferirao između 10°C i 90°C, preferiranije između 20°C i 70°C, još preferiranje između 30°C i 50°C.

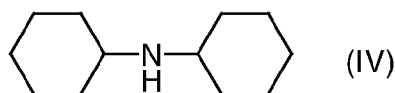
- 5 Jedna od posebno preferiranih cjelina postupka pretvorbe gabapentin hidroklorida u gabapentin, a prema ovom izumu, sadrži uz korake a) i b) kao gore i korak uklanjanja c), a filtriranjem taloga hidroklorida amina iz otopine koja sadrži gabapentin u obliku slobodne aminokiseline, te izolaciju amina djelovanjem s alkalijskim metalom na hidroklorida amina da bi se dobio slobodni amin koje se može reciklirati u korak b).
- 10 Uz to preferirana cjelina postupka, prema ovom izumu sadrži uz korake a), b) i c) kao gore, također i korak d) u kojem je otopina koja sadrži gabapentin u obliku slobodne aminokiseline koncentrirana destilacijom i ostatak je izoliran alkoholom koji je odabran iz skupine koji čine alkilni alkoholi s jednom do četiri linearnih ili razgranatih atoma ugljika ili njihove smjese, preferirano etilni alkohol, a da se dobije izolacija gabapentina u polimorfom "OBLIKU II".
- 15 Dodatna preferirana cjelina ovog izuma sadrži uz korake a), b), c) i d) također korak e) u kojoj je gabapentin u polimorfom "OBLIKU II" izoliran u koraku d) pročišćen djelovanjem s alkoholom odabranim iz skupine koji čine alkilni alkoholi s jednom do četiri linearnih ili razgranatih atoma ugljika ili njihove smjese, preferirano smjesa metilnog alkohola i izopropilnog alkohola.
- 20 Preferiranije se prema ovom izumu formula (II) gabapentin hidroklorida koristi kao međuprodukt u procesu,



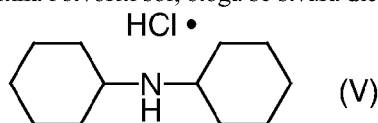
a koji je pripravljen prema dobro poznatoj reakciji "Hoffmannovog pregrađivanja"; tom reakcijom spoj formule (III)



- 25 reagira s natrijevim ili kalijevim hipokloritom ili natrijevim ili kalijevim hipobromidom, a da se dobije njegov izocijanatni međuprodukt, jer sljedeće pregrađivanje vodi tvorbi gabapentina, izoliranog kao hidroklorid, a zakiseljavanjem reakcije s klorovodičnom kiselinom. Međuprodukt formule (II) gabapentin hidroklorid je potpuno otopljen u vodenom otapalu, u ovom slučaju u vodi, a amin je dodan u dobivenu otopinu, u ovom slučaju dicikloheksilamin formule (IV)

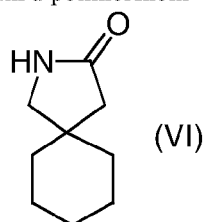


- 30 koji može ukloniti kloridni ion iz gabapentina i stvoriti sol; stoga se stvara dicikloheksil hidroklorid formule (V)



koji je netopljiv u vodi, dok je gabapentin koji je pristupačan u obliku slobodne kiseline topljiv u toj sredini.

- 35 Suspenzija je izolirana filtriranjem, s jedne strane vodena otopina sadrži gabapentin u obliku slobodne aminokiseline, a s druge strane je na krutinu (kolač) hidroklorida amina, u ovom slučaju je dicikloheksilamin hidroklorid, djelovano s jakom bazom, preferirano hidroksidima alkalijskih metala, preferiranije natrijevim hidroksidom i stoga se omogućuje izolacija amina, u ovom slučaju dicikloheksilamina i njegovo recikliranje. Vodena otopina koja sadrži gabapentin je koncentrirana destilacijom do početka taloženja, a ostatak je obrađen s alkilnim alkoholom u ovom slučaju etanolom. Dobivena suspenzija je filtrirana, nastaje gabapentin u polimorfom "OBLIKU II" koji sadrži nečistoću formule (VI)



- 40 manje od 0.05% masenog udjela.

Postupak koji je predmet ovog izuma je pogodan jer nema ni najmanje količine gabapentin hidroklorida ili amina, u ovom slučaju dicikloheksilamina u vodenoj otopini dobivenoj nakon uklanjanja hidroklorida amina, u alkoholnoj matičnici iz koje je izoliran gabapentin u polimorfom "OBLIKU II".

- 5 Na sirovi gabapentin koji je dobiven je djelovano pod refluksom s alkoholom koji je odabran iz skupine koja se sastoji od alkilnog alkohola s jednim do četiri atoma ugljika koji su linearni ili razgranati ili njihovih smjesa, preferirano smjesa metilnog i izopropilnog alkohola, i tako dobivena suspenzija je ohlađena na 0°C i filtrirana, pri čemu je dobiven gabapentin u polimorfom "OBLIKU II", struktura je potvrđena FTIR i analizom x-zrakama, a čistoća je procijenjena na 99.9%.

10

Niže su neki ilustrativni ali ne ograničavajući primjeri iz ovog izuma.

Primjer 1

- 15 100 g gabapentin hidroklorida je otopljeno u 500 g deionizirane vode i dodano je 90 g dicikloheksilamina, a dok je zagrijavano na 30-50°C. Nastala je obilna količina taloga dicikloheksilamin hidroklorida koji je filtriran preko Buechnerovog lijevka. Krutom dicikloheksilamin hidrokloridu je dodan natrijev hidroksid i time je ponovo dobiven dicikloheksilamin koji je izoliran i recikliran u korak separacije kloridnog iona taloženjem, dok vodena otopina sadrži gabapentin u obliku slobodne aminokiseline.

20

Vodena otopina dobivena filtriranjem je destilirana pod sniženom tlakom do početka taloženja, a ostatak je obrađen etilnim alkoholom, zagrijavan pri 40-50°C i dobivena suspenzija je ohlađena nekoliko sati i filtrirana.

- 25 Krutina je dobivena nakon sušenja u vakuumu pri 30-40°C pri čemu je nastao sirovi gabapentin u polimorfom "OBLIKU II" formule (V), a sadržaj nečistoća ja manji od 0.05%. Iskorištenje je 80%.

Primjer 2

- 30 250 g sirovog gabapentina dobivenog iz primjera 1 je suspendirano u 250 g metilnog alkohola i 125 g izopropilnog alkohola. Zagrijavano je pod refluksim 30 minuta, te je ohlađeno na 20-25°C kroz dva sata, a zatim na 0°C sljedeća dva sata. Suspenzija je filtrirana preko Buechnerovog lijevka i sušena je u vakuumu pri 30-40°C, pri čemu je dobiven gabapentin u polimorfom "OBLIKU II" čistoće veće od 99.9%, dokazano HPLC.

35 PATENTNI ZAHTEJEVI

1. Postupak pretvorbe gabapentin hidroklorida u gabapentin, **naznačeno time** da sadrži:
 - a) otapanje gabapentin hidroklorida u otapalu u kojem su gabapentin hidroklorid i gabapentin potpuno topljivi, te
 - b) nakon toga dodavanje amina što omogućuje uklanjanje kloridnog iona iz otopine koja sadrži gabapentin hidroklorid, a taloženjem hidrokloridne soli tog amina, te zaostajanja u otopini gabapentina u obliku slobodne aminokiseline.
2. Postupak prema patentnom zahtjevu 1, **naznačeno time** da je korišteno otapalo vodeno otapalo.
3. Postupak prema patentnom zahtjevu 2, **naznačeno time** da otapalo sadrži najmanje 50% masenog udjela vode.
4. Postupak prema patentnom zahtjevu 2, **naznačeno time** da otapalo sadrži najmanje 70% masenog udjela vode.
- 45 5. Postupak prema patentnom zahtjevu 2, **naznačeno time** da otapalo sadrži najmanje 90% masenog udjela vode.
6. Postupak prema patentnom zahtjevu 2, **naznačeno time** da otapalo jeste voda.
7. Postupak prema patentnom zahtjevu 1, **naznačeno time** da je amin korišten u koraku b) amin s cikloalkilnim ili arilnim supstituentima.
8. Postupak prema patentnom zahtjevu 7, **naznačeno time** da je amin odabran iz skupine koju čine: monocikloheksilamin, dicikloheksilamin, dibenzilamin, tricikloheksilamin ili njihove smjese.
- 50 9. Postupak prema patentnom zahtjevu 8, **naznačeno time** da je amin dicikloheksilamin.
10. Postupak prema patentnom zahtjevu 1, **naznačeno time** da nadalje sadrži c) korak uklanjanja, a filtracijom taloga hidroklorida amina iz otopine koja sadrži gabapentin u obliku slobodne aminokiseline.
11. Postupak prema patentnom zahtjevu 10, **naznačeno time** da je na hidroklorid amina djelovano s alkalijama, a da se dobije slobodni amin koji se može reciklirati u koraku b).
- 55 12. Postupak prema patentnom zahtjevu 10, **naznačeno time** da nadalje sadrži korak d) u kojem je otopina koja sadrži gabapentin u obliku slobodne aminokiseline koncentrirana destilacijom i ostatak je obrađen alkoholom koji je odabran iz skupine koji čine alkilni alkoholi s jednim do četiri atoma ugljika, linearnih ili razgranatih ili njihove smjese, a čime je izoliran gabapentin u polimorfom "OBLIKU II".
- 60 13. Postupak prema patentnom zahtjevu 10, **naznačeno time** da alkohol jeste etilni alkohol.

14. Postupak prema patentnom zahtjevu 10, **naznačeno time** da nadalje sadrži korak e) u kojem je gabapentin u polimorfnom "OBLIKU II" izoliran u koraku d) dalje čišćen djelovanjem s alkoholom odabranim iz skupine koju čine alkilni alkoholi s jednim do četiri atoma ugljika, linearnih ili razgranatih, ili njihove smjese.
15. Postupak prema patentnom zahtjevu 14, **naznačeno time** da alkohol jeste smjesa metilnog i isopropilnog alkohola.
- 5 16. Gabapentin **naznačeno time** da je Oblika II čija je čistoća mjerena HPLC >99.85%, sadržaj laktama je <0.10%, te sadržaj kloridnog aniona je <1000 ppm, a koji je pripravljen prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 15.

SAŽETAK

10

Postupak pretvorbe gabapentin hidroklorida u gabapentin koji sadrži: a) otapanje gabapentin hidroklorida u otapalu u kojem su gabapentin hidroklorid i gabapentin potpuno topljivi, te b) zatim dodavanje amina koji dozvoljava uklanjanje kloridnog iona iz otopine koja sadrži gabapentin hidroklorid, a taloženjem hidrokloridne soli tog amina, te zaostajanja u otopini gabapentina u obliku slobodne aminokiseline.

15