



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 345 623**

51 Int. Cl.:
C07C 209/62 (2006.01)
C07C 231/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06113681 .8**
96 Fecha de presentación : **09.05.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1721888**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **15.11.2006**

54 Título: **Procedimiento para sintetizar aminoadamantanos.**

30 Prioridad: **10.05.2005 IT MI05A0833**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
28.09.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
28.09.2010

73 Titular/es: **A.M.S.A. ANONIMA MATERIE
SINTETICHE E AFFINI S.p.A.
Via A. Algardi 4
20148 Milano, IT**

72 Inventor/es: **Vigano', Enrico;
Landonio, Ernesto;
Lanfranconi, Simona y
Molteni, Renato**

74 Agente: **Álvarez López, Fernando**

ES 2 345 623 T3

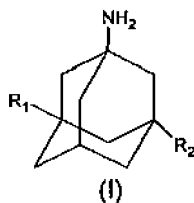
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Procedimiento para sintetizar aminoadamantanos.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para sintetizar aminoadamantanos de fórmula (I)



20 en la que R1 y R2 son idénticos o diferentes y son H o un grupo alquilo lineal o ramificado que comprende entre 1 y 6 átomos de carbono

y sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos, en particular clorhidrato de memantina (clorhidrato de 1-amino-3,5-dimetiladamantano). Se conocen muchos adamantanos tri y tetrasustituídos por tener actividad sobre el sistema nervioso central, siendo efectivos en particular para tratar la Enfermedad de Parkinson.

Entre estos, clorhidrato de memantina es un conocido antagonista del receptor del ácido N-metil-D-aspartico (NDMA), y como tal, se usa para preparar fármacos patentados para tratar diversas enfermedades mentales.

30 **Antecedentes de la técnica**

Se ha descrito en el documento US 3.391.142 una síntesis temprana de los aminoadamantanos sustituidos anteriormente mencionados, en particular clorhidrato de memantina, comenzando a partir de su precursor 1-bromo-3,5-dimetiladamantano y grandes excesos de acetonitrilo y ácido sulfúrico concentrado, para proporcionar 1-acetamido-3,5-dimetiladamantano por medio de la así denominada reacción de Ritter. En Revue Romaine de Chemie (1993), 38(9), 1073-82 se lleva a cabo una reinvestigación de la reacción de Ritter entre isobutileno y acrilonitrilo en ácido acético anhidro en exceso y ácido sulfúrico como catalizador.

Esta reacción, que procede mediante el ataque de un acetonitrilo sobre un carbocatión que se forma en un entorno ácido seguido por la formación de una amida, es fuertemente exotérmica, con los consiguientes problemas de cambio de escala ya que los reactores normalmente usados para sintetizar principios farmacéuticamente activos no se diseñan para disipar dicho calor desarrollado. Esto es debido a que tienen en realidad que ser adecuadamente sobredimensionados con el fin de ser capaces de manipular sin graves peligros puntas extremas eventuales de liberación de calor producidas por acumulaciones potenciales de reactivos en el sistema. En el caso del documento US 3.391.142, también la segunda etapa de síntesis descrita en la anterior que conduce al 1-acetamido-3,5-dimetiladamantano como producto final, ha mostrado ser problemática, en que la hidrólisis del 1-acetamido-3,5-dimetiladamantano se lleva a cabo en presencia de hidróxido de sodio en dietilenglicol calentado a reflujo, es decir, a temperaturas que exceden 245° a 250°C durante al menos 6 horas, después de las cuales, el producto de reacción se vierte sobre hielo. También, estas condiciones, dadas las elevadas temperaturas necesarias, no solo requieren plantas especiales, no usadas comúnmente en la síntesis de fármacos patentados, sino que también son muy severas - con el consiguiente riesgo de formación de impurezas que se deben eliminar, a menudo mediante laboriosas purificaciones. Específicamente en referencia al documento US 3.391.142, se extrajo la base libre obtenida tras la hidrólisis con benceno, capturada en éter, y a continuación se añadió HCl para proporcionar la sal de adición, que a continuación se volvió a precipitar a partir de una mezcla de alcohol y éter.

En el documento CN1335299 se describe un procedimiento para la síntesis de clorhidrato de memantina. Dicho procedimiento comprende acetilaminar 1-bromo-3,5-dimetiladamantano con acetonitrilo en presencia de H₂SO₄, verterlo en hielo/agua durante 10-14 horas para obtener 1-acetilamino-3,5-dimetiladamantano y tratar con 1,2-etanodiol en presencia de NaOH. Se obtuvo a continuación memantina mediante extracción con cloroformo y se acidificó finalmente con ácido clorhídrico y cloroformo recristalizado para obtener clorhidrato de memantina.

A continuación se describió en el documento US 4.122.193 una síntesis más moderna de clorhidrato de memantina, esta vez partiendo de 1-cloro-3,5-dimetiladamantano. El protocolo de síntesis implica, en la primera etapa, la reacción entre 1-cloro-3,5-dimetiladamantano y urea en un recipiente a presión a 220°C. Estas son también condiciones muy severas, y, si la reacción se lleva a cabo a escala industrial, requieren también plantas especiales y disposiciones de seguridad, dichos recipientes de presión calentables mediante aceites diatérmicos, no usados nor-

malmente para la síntesis de principios farmacéuticamente activos. Adicionalmente, las condiciones descritas pueden conducir también a la degradación *in situ* de la urea usada (cuya descomposición térmica en condiciones atmosféricas tiene lugar ya a temperaturas mayores de 132°C, que conducen a la formación de biuret, amoníaco y ácido cianhídrico), dando como resultado considerables dificultades en la purificación del producto final, que tendrán que se de conformidad posteriormente con las especificaciones muy estrictas requeridas para las materias primas farmacéuticas.

Adicionalmente al 1-acetamido-3,5-dimetiladamantano conocido del documento US 3.391.142, el análogo 1-formamida-3,5-dimetiladamantano podría ser un intermedio hipotético en la ruta sintética del 1-halógeno-3,5-dimetiladamantano a HCL de memantina. Por tanto, el documento US 5.061.703, en los respectivos ejemplos 6F, 7D, 8E y 9E propone la síntesis de diferentes derivados de N-formilo de diferentes alquiladamantanos mediante la reacción entre formamida y el respectivo derivado de halógeno en condiciones de formamida a reflujo. Aquí, también, las condiciones necesarias son muy severas y requieren, para el cambio de escala, inversiones y expedientes considerables en la planta a una escala industrial. Esto es debido, a que a presión atmosférica, la formamida ebulle a 210°C pero según los datos de la ficha de seguridad, su descomposición, a monóxido de carbono y amoníaco, comienza a aproximadamente 180°C. por tanto, dentro de la esfera de los experimentos llevados a cabo por los inventores de la presente solicitud, en los que se hace reaccionar 1-halógeno-3,5-dimetiladamantano con formamida en las condiciones preferidas del documento US 5.061.703, se observó, de hecho, la formación de un sublimado coloreado de oscuro sobre las paredes frías del contenedor de reacción, y la mezcla completa de reacción apareció, tras las 12 horas prescritas a reflujo, como un punto oscuro que licuificó tras calentamiento. Y por tanto, la presencia de impurezas formadas durante la síntesis del intermedio de formamida continuó hasta que se obtuvo el producto final de clorhidrato que - si se obtiene por esta ruta - es menos puro.

Con el fin de evitar lo inconvenientes de la síntesis descrita en el documento US 3.339.142, se ha propuesto un procedimiento en la Solicitud Internacional WO 2005/062774 para preparar adamantanos que comprende una primera etapa de preparar un 1-hidroxi-adamantano, una segunda etapa de convertir el 1-hidroxi-adamantano a 1-acetamino-adamantano que a continuación se desacetila en una tercera etapa a 1-aminoadamantano, que está comprendido en el estado de la técnica relevante a efectos de lo novedoso de conformidad con el Art (54(3) de la EPC.

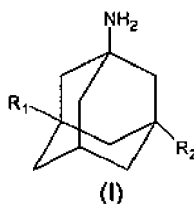
Se describe un intento adicional en la solicitud internacional WO 2006/010362 que es el estado de la técnica de conformidad con el Art. 54(3) de la EPC, en el que se obtienen adamantanos 1-amino-3,5-sustituidos mediante un procedimiento que evita el uso de halogenoadamantanos con el fin de producir 1-acetamido-adamantano obtenidos de esta manera en 1-aminoadamantanos con HCl.

A partir de lo anterior, parece por tanto que en el estado actual de la técnica no existe solución sintética libre de las desventajas anteriormente mencionadas, es decir, una ruta de síntesis para aminoadamantanos y sus sales de adición, en particular HCl de memantina, comenzando a partir de sus precursores halogenados correspondientes, que se pueda llevar a cabo a una escala industrial en condiciones suaves sin necesidad de equipo especial - diseñado tanto para operar a elevadas temperaturas como para disipar puntas de desarrollo de calor inusuales - lo que proporciona un producto final fácilmente purificable con niveles de pureza tradicionales para los productos farmacéuticos y no sustancialmente contaminado con los productos de la descomposición de los reactivos usados corriente arriba. De lo anterior, parece también que en el estado actual de la técnica no existe solución sintética mejorada a partir de un aspecto de seguridad, es decir, que también se evita, adicionalmente al problema anteriormente mencionado de las puntas de desarrollo de calor, el desarrollo de productos de degradación tóxicos tales como amoníaco, ácido cianhídrico y/o monóxido de carbono.

Un objeto de la presente invención es por tanto el suministro de un nuevo procedimiento de síntesis que resuelva los problemas anteriormente mencionados.

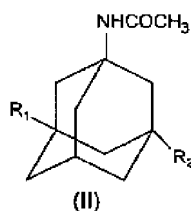
Resumen

Los inventores de la presente solicitud han encontrado que se pueden superar los inconvenientes de la técnica anterior mediante un nuevo procedimiento para sintetizar aminoadamantanos y sus sales de adición de fórmula I

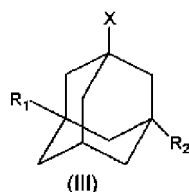


ES 2 345 623 T3

en la que R1 y R2 son idénticos o diferentes, y son H o un grupo alquilo lineal o ramificado, que comprende entre 1 y 6 átomos de carbono, lo que proporciona, en una primera etapa, la síntesis de los acetamido adamantanos correspondientes de fórmula II



en la que R1 y R2 son como anteriormente,
comenzando a partir de un halógeno adamantano de fórmula III



en la que R1 y R2 son como anteriormente, y

en la que X representa F, Cl, Br o I,

que comprende las siguientes etapas:

- (a1) alimentar en un recipiente de reacción una mezcla que comprenda el halógeno adamantano de fórmula III, 5-10 equivalentes de acetonitrilo y 5-20 equivalentes de ácido acético glacial, para proporcionar una mezcla de reacción,
- (b1) introducir en la mezcla de reacción 3-10 equivalentes de ácido sulfúrico concentrado, para proporcionar una mezcla que se haga reaccionar o, alternativamente:
- (a2) alimentar en un recipiente de reacción una mezcla que comprenda el halógeno adamantano de fórmula III, 5-20 equivalentes de ácido acético glacial y 3-10 equivalentes de ácido sulfúrico concentrado, para proporcionar una mezcla de reacción,
- (b2) introducir en la mezcla de reacción 5-10 equivalentes de acetonitrilo para proporcionar una mezcla que se haga reaccionar, y
- (c) aislar el acetoamido adamantano de fórmula II formado en la etapa (b1) o (b2) a partir de la mezcla que se hace reaccionar, en la que se mantiene una temperatura de 50-90°C durante la introducción de ácido sulfúrico o de acetonitrilo en la etapa (b1) o (b2).

El nuevo procedimiento para sintetizar aminoadamantanos y sus sales de adición, en particular HCl de memantina, encontrado por los inventores de la presente solicitud usa, en una segunda etapa, la hidrólisis del acetamido adamantano que comprende las siguientes etapas:

- (a) alimentar en un recipiente de reacción una mezcla que comprenda el acetamido adamantano de fórmula II, 5-20 equivalentes de un hidróxido de metal alcalino o alcalinotérreo y un disolvente escogido entre el grupo constituido por 1-metoxi-2-propanol, 2-metoxi-1-propanol, 3-metoxi-1-propanol, 3-etoxietanol, 2-metoxietanol y sus mezclas, para proporcionar una mezcla de hidrólisis,
- (b) calentar la mezcla de hidrólisis a reflujo durante un tiempo suficiente para conseguir la hidrólisis del acetamido adamantano de fórmula II para dar el correspondiente aminoadamantano de fórmula I y
- (c) aislar el aminoadamantano de fórmula I formado en la etapa (b), preferiblemente mediante conversión en una sal de adición del mismo.

Descripción de las figuras

La fig. 1 es un esquema de reacción que ejemplifica el nuevo procedimiento proporcionado por la presente invención, específicamente con respecto a la síntesis de HCl de memantina.

Descripción detallada de la invención

Según se ha descrito anteriormente, las rutas de síntesis conocidas del aminoadamantano implicaban severas condiciones que necesitaban una inversión sustancial en la planta, requiriendo entre otras cosas medidas de seguridad adecuadas, la eliminación de los coproductos tóxicos así como un considerable esfuerzo de purificación del producto final.

Los inventores de la presente solicitud han encontrado ahora que la síntesis del aminoadamantano de fórmula II comenzando por los correspondientes halógeno adamantanos de fórmula III por medio de la reacción de Ritter se puede llevar a cabo en reactores ordinarios, es decir, sin disposiciones especiales para disipar el calor excesivo desarrollado y sin formación de productos de degradación peligrosos y/o contaminantes, si se lleva a cabo en la condiciones descritas en el presente documento, que comprenden en particular las siguientes etapas:

- (a1) alimentar en un recipiente de reacción una mezcla que comprenda el halógeno adamantano de fórmula II, 5-10 equivalentes de acetonitrilo y 5-20 equivalentes de ácido acético glacial, para proporcionar una mezcla de reacción,
- (b1) introducir en la mezcla de reacción 3-10 equivalentes de ácido sulfúrico concentrado, para proporcionar una mezcla que se haga reaccionar, o, alternativamente:
- (a2) alimentar en el recipiente de reacción una mezcla que comprenda el halógeno adamantano de fórmula III, 5-20 equivalentes de ácido acético glacial y 3-10 equivalentes de ácido sulfúrico concentrado, para proporcionar una mezcla de reacción,
- (b2) introducir en la mezcla de reacción 5-10 equivalentes de acetonitrilo para proporcionar una mezcla que se haga reaccionar, y
- (c) aislar el acetamido adamantano de fórmula II formado en la etapa (b1) o (b2) a partir de la mezcla que se hace reaccionar.

A este respecto, los inventores de la presente invención han estudiado en profundidad la reacción de Ritter según se describe en el documento US 3.391.142, encontrando que las condiciones descritas en la técnica conocida, incluso a escala laboratorio, dan como resultado un fuerte aumento de la temperatura autógena (más allá de 100°C), con la consiguiente formación de un gel de color negro, acompañada por la formación de gases. Para comprobar si este estado exotérmico se produjo, entre otras cosas, por una reacción simultánea, se añadió gota a gota algo de ácido sulfúrico sobre una columna de acetonitrilo en un tubo de ensayo. Se produjo una reacción incontrolada con aumento de la temperatura, con escape de parte de la mezcla de reacción desde el tubo de ensayo y la formación de un producto gelatinoso de color amarillo. La solidificación origina la polimerización del acetonitrilo. En una planta industrial, esta situación (reacción controlada mediante transferencia de masa, es decir, cuando se añade poco a poco ácido sulfúrico a una mezcla de acetonitrilo y halógeno adamantano - o viceversa) puede conducir a acumulaciones locales de reactivo debido a una mezcla insuficiente. Esto conduce a la posibilidad de puntas de calor que son difíciles de disipar. Los inventores de la presente solicitud que la reacción de Ritter, si se lleva a cabo con los reactivos en las proporciones descritas en el documento US 3.391.142 desarrolla un calor exotérmico total de 890 KJ/mol, que - con respecto al riesgo adicional de puntas de calor - es claramente excesivo para los reactores estándares usados en la química farmacéutica fina.

Hubo por tanto el problema de disminuir el desarrollo de calor y de suprimir tanto como fuera posible la reacción simultánea de polimerización del acetonitrilo.

Estos objetivos se han conseguido mediante el nuevo procedimiento descrito en el presente documento que minimiza la cantidad de ácido sulfúrico (en el documento 3. 391.124, se usaron 24 equivalentes, la cantidad de acetonitrilo (aunque incluso usado en un exceso medido, ya no se consume en su totalidad por la reacción simultánea) así como la cantidad de calor exotérmico desarrollado.

Según una realización particularmente preferida del nuevo procedimiento, utilizable por ejemplo para la síntesis de 1-acetamido-3,5-dimetiladamantano comenzando desde 1-cloro-3,5-dimetiladamantano, se usan 5-10, pero preferiblemente 6-8 equivalentes de acetonitrilo así como 5-20 pero preferiblemente 6-8 equivalentes de ácido acético glacial y 3-10, pero preferiblemente 3-5 equivalentes de ácido sulfúrico concentrado. Las proporciones anteriormente mencionadas se aplican ambas si, en la etapa (b1), se introduce ácido sulfúrico en la mezcla de reacción que comprende acetonitrilo, obtenido en la etapa (a1), y si, en la etapa (b2), se introduce acetonitrilo en la mezcla de reacción que comprende ácido sulfúrico, obtenido en la etapa (a2). En la etapa (b1) o (b2), se añade ácido sulfúrico concentrado o acetonitrilo a la mezcla de reacción a una velocidad tal que en ambos casos se mantiene una temperatura de 50°C - 90°C, pero preferiblemente $70 \pm 5^\circ\text{C}$ durante la reacción. Esto es debido a que los inventores de la presente solicitud

han encontrado que a temperaturas inferiores a 50°C, se puede observar un fenómeno de acumulación de reactivo (alrededor del 16%) con riesgo de estimulación exotérmica. Por otra parte, a temperaturas por encima de 90°C (valor crítico), el fenómeno de polimerización del acetonitrilo adquiere considerable importancia y da como resultado un consumo que ya no es cuantitativo del halógeno aminoadamantano inicialmente usado así como un considerable aumento de la viscosidad de la mezcla de reacción que también oscurece de color.

En contraste, en la condiciones específicas encontradas por los inventores de la presente solicitud, se puede reducir drásticamente el calor exotérmico total en esta reacción (en el caso específico de 1-acetamido-3,5-dimetiladamantano, incluso por debajo de alrededor de 200 KJ/mol), siendo este un valor manejable del aspecto de la planta sin implicar expedientes especiales (la acumulación de reactivos no excede de aproximadamente un 5% cuando se trabaja a 70 ± 5°C) y la reacción del halógeno adamantano es casi cuantitativa lo que da como resultado un producto fácilmente aislable y muy puro, obtenible en un elevado rendimiento con un punto de fusión de 113°.114°C. por otra parte, el documento US 3.391.142 menciona aproximadamente 97°C.

Con respecto a aislar el acetamido adamantano obtenido, se introduce la mezcla de reacción que se hace reaccionar, manteniendo preferiblemente la temperatura por debajo de 25°C, en un sistema de lavado bifásico de agua/disolvente orgánico inmiscible en agua (alifático o aromático), por ejemplo agua/tolueno, por ejemplo agua/tolueno, a partir del cual se descarta a continuación la fase acuosa fuertemente ácida. El producto deseado permanece, tras los lavados opcionales adicionales con agua y/o disolución de bicarbonato de potasio al 10%, en la fase tolueno a partir de la cual se puede liberar mediante concentración a vacío, para estar disponible para la fase de hidrólisis posterior. Esta pureza GC que se puede alcanzar es alrededor del 99%, con una presencia máxima de un 0,2% de halogenuro sin reaccionar que se elimina totalmente sin embargo durante la purificación final proporcionada en la siguiente etapa. Los rendimientos que se pueden conseguir fluctúan entre un 92,5% y un 97%.

Los inventores de la presente solicitud han encontrado también que la posterior hidrólisis de los acetamido adamantanos de fórmula II para proporcionar los correspondientes aminoadamantanos de fórmula I se pueden llevar a cabo con equipo estándar usado en el campo de la síntesis de fármacos patentados si se llevan a cabo en la condiciones descritas en el presente documento, en particular que comprenden las siguientes etapas:

- (a) alimentar en un recipiente de reacción de una mezcla que comprende un acetamido adamantano d fórmula II, 5-20 equivalentes de un hidróxido de metal alcalino o de metal alcalinotérreo y un disolvente escogido entre el grupo constituido por 1-metoxi-2-propanol, 2-metoxi-1-propanol, 3-metoxi-1-propanol, 2-etoxietanol, 2-metoxietanol y sus mezclas, para proporcionar una mezcla de hidrólisis,
- (b) calentar la mezcla de hidrólisis a reflujo durante un tiempo suficiente para conseguir la hidrólisis del acetamido adamantano de fórmula II para dar el correspondiente aminoadamantano de fórmula I, y
- (c) aislar el aminoadamantano de fórmula I formado en la etapa (b).

A pesar de no requerir, las condiciones anteriormente mencionadas no producen la degradación de los componentes de la mezcla de hidrólisis, facilitando de esta manera la purificación del producto final.

Según se ha mencionado anteriormente, los disolventes usados en la etapa de hidrólisis según la presente invención se escogen entre 1-metoxi-2-propanol, 2-metoxi-1-propanol, 3-metoxi-1-propanol, 2-etoxietanol, 2-metoxietanol y sus mezclas. De los últimos, se prefiere 1-metoxi-2-propanol (monometil-éter de propilenglicol). Se usa preferiblemente el disolvente en una cantidad de al menos 4 equivalentes, preferiblemente 4-20 equivalentes. De los hidróxidos de metales alcalinos o alcalinotérreos, se prefieren particularmente las microperlas de hidróxido de sodio. Se prefiere especialmente un tamaño de partícula de 1-3 mm.

En el calentamiento a reflujo como en la etapa (b) se elimina por destilación 1/7-1/5 del volumen del disolvente usado para aumentar la temperatura inicial de reflujo y eliminar cualquier residuo de tolueno.

Usando los disolventes anteriormente mencionados, preferiblemente 1-metoxi-2-propanol, 2-metoxi-1-propanol, 3-metoxi-1-propanol, 2-etoxietanol, 2-metoxietanol, pero incluso más preferiblemente 1-metoxi-2-propanol, en la mezcla de hidrólisis de la presente invención, conduce también a la ventaja adicional de facilitar considerablemente el aislamiento de la sal de adición de aminoadamantano bruta permitiendo, en las condiciones identificadas por los inventores de la presente solicitud, la mayor parte de la carga de sal que se va a extraer de la mezcla de hidrólisis con agua antes de proceder a precipitar la sal de adición de aminoadamantano bruta de la mezcla de hidrólisis anteriormente extraída. Se puede purificar a continuación dicha sal de adición de aminoadamantano bruta mediante una sencilla etapa de convertir la sal de adición en la correspondiente base libre, y la consiguiente reconversión en la sal de adición purificada que se obtiene de esta manera con una pureza (GC) mayor de un 99%. Mayor en particular de un 99,5%, volviendo ésta directamente utilizable en el campo farmacéutico.

Por otra parte en el procedimiento según el documento US 3.391.142, tuvo lugar el aislamiento del aminoadamantano bruto disolviendo completamente la mezcla de hidrólisis en agua y volviendo a extraer posteriormente el aminoadamantano con cinco porciones de benceno. Después de esto, se transfirió el aminoadamantano bruto a partir de benceno en éter, y desde el precipitado como su sal de adición semibruta.

ES 2 345 623 T3

La sal de adición semibruta obtenida de esta manera de volvió a cristalizar a continuación a su vez de una mezcla de alcohol y éter para proporcionar la sal de adición purificada.

Inversamente, según una realización preferida de la etapa de hidrólisis, particularmente adecuada para la síntesis de HCl de memantina bruto, se usó 1-metoxi-2-propanol como disolvente de hidrólisis, procediendo con al menos 6, pero preferiblemente al menos 9 equivalentes de hidróxido de metal alcalino, en particular microperlas de 1-3 mm de hidróxido de sodio. En estas condiciones, la temperatura a reflujo a presión ordinaria se estabiliza, después de un etapa inicial en la que los residuos de tolueno, introducidos utilizando el derivado acetamido húmedo, se eliminaron mediante destilación a alrededor de 130°C, una temperatura fácilmente conseguible en la plantas industriales estándares.

Tras la finalización de la reacción (GC), se dejó enfriar la mezcla de hidrólisis y a continuación se extrajo con agua mientras está caliente (preferiblemente $80 \pm 5^\circ\text{C}$), descargándose la fase acuosa. Posteriormente, se eliminaron mediante destilación al menos dos tercios de la fase orgánica con el fin de eliminar el agua disuelta. A continuación se precipitó la sal de adición de aminoadamantano bruta añadiendo HCl en isobutanol, preferiblemente en dos etapas (disminuyendo en primer lugar el pH de la fase orgánica a menos de 10,0, a continuación a menos de 2,0), diluyendo, entre las dos etapas, con acetona con el fin de contrarrestar la formación inmediata de una suspensión muy espesa.

La sal de adición de aminoadamantano bruta según como se menciona anteriormente se puede a continuación purificar convenientemente añadiendo un disolvente orgánico inmiscible en agua (el disolvente puede ser aromático, alifático o cicloalifático, usándose preferiblemente n-heptano), seguido por la adición de una disolución alcalina acuosa (por ejemplo, 50% en peso de hidróxido de potasio), con el fin de liberar el aminoadamantano de su sal de adición y favorecer la migración de la base libre en la fase orgánica. En este extremo, se establece preferiblemente un pH de al menos 12,0 en la fase acuosa. Tras verter la fase acuosa alcalina, se filtra a continuación la fase orgánica, se concentra a vacío y se diluye el concentrado con acetona o MIBK, MEK o alcoholes C1-C6 lineales o ramificados. Añadiendo HCl en isobutanol se precipita a continuación la sal de adición de aminoadamantano purificada a partir de la disolución cetónica o alcohólica, preferiblemente acetónica.

El rendimiento total del procedimiento descrito en el presente documento a partir del halógeno adamantano a la sal de adición de adamantano purificada es alrededor del 82%.

Ejemplos

Ejemplo 1

Síntesis de 1-acetamido adamantano

MATERIAS PRIMAS	d (g/ml)	g	ml	moles	MR
1-CLORO-3,5-DIMETILADAMANTANO		150,0		0,755	1,00
ACETONITRILLO	0,782	215,05	275,0	5,239●	6,95●
ÁCIDO SULFÚRICO AL 95-97 %	1,83	305,28	165,9	3,0192	4,00
ÁCIDO ACÉTICO GLACIAL	1,05	288,75	275,0	4,808●	6,37●
AGUA DESION. (PARAR REACCIÓN)		1500,0	1500,0	●	●
TOLUENO (EXTRACCIÓN)	0,87	1305,0	1500,0	●	●
AGUA DESION. (LAVADO)	1,00	750,0	750,0	●	●
DISOL. KHCO_3 AL 10 % (LAVADO)		750,0		●	●

Procedimiento piloto a escala laboratorio

Se alimentaron el 1-cloro-3,5-dimetiladamantano (líquido viscoso), el acetonitrilo y el ácido acético glacial en un reactor de vidrio de 2 litros a temperatura ambiente. Se calentó la disolución a $T_i = 70 \pm 5^\circ\text{C}$ y, manteniendo esta temperatura, se añadió gota a gota el ácido sulfúrico durante al menos 4 horas manteniendo a la vez el intervalo de temperatura. Durante la adición gota a gota del ácido, la reacción es exotérmica. Al final de la adición, se mantuvo la mezcla a $T_i = 70 \pm 5^\circ\text{C}$ y se vigiló el final de la reacción mediante GC. A continuación se enfrió la mezcla a $T_i = 25 \pm 5^\circ\text{C}$. En el matraz enfriado de fondo redondeado, se enfrió el agua a $5/10^\circ\text{C}$, y se preparó la extracción con tolueno.

Manteniendo a la vez la $T < 25^\circ\text{C}$, se vertió la mezcla en el reactor en sistema agua tolueno. Se aplicó agitación durante 15 minutos, a continuación se dejaron separar las fases durante al menos 30 minutos. Se retiró la fase acuosa muy ácida y se descartó, y se lavó la fase orgánica en primer lugar con agua, a continuación con disolución de

ES 2 345 623 T3

bicarbonato de potasio al 10%. Se dejaron de nuevo separar las fases durante al menos 30 minutos. Se descartó la fase acuosa inferior y se clarificó completamente la disolución de tolueno filtrando a través de un panel de dicalite.

Se alimentó el filtrado transparente en el matraz en el que se llevó a cabo posteriormente la hidrólisis. Se concentró el tolueno mediante concentración a vacío hasta que se obtuvo un residuo agitable. Se usó el residuo como tal para la siguiente etapa.

Rendimiento obtenido = 162,15 g de 1-acetamido-3,5-dimetil-adamantano (sólido blanco).

Rendimiento teórico = 167,07 g igual a un rendimiento = 97,05%.

Punto de fusión 113-114°C. pureza de la GC > 99,0%.

Ejemplo 2

Obtención de clorhidrato de memantina bruto

MATERIAS PRIMAS	d (g/ml)	g	ml	moles	RM
DISOL. TOLUÉNICA 1- ACETAMIDO 3,5-DIMETIL-ADAMANTANO		292 g húmedos que corresponden a 162,15 g secos		0,7325	1,00
1-METOXI-2-PROPANOL	0,920	874,0	950,0	9,70	13,24
MICROPERLAS DE HIDRÓXIDO DE SODIO		263,7		6,5925	9,00
AGUA DESIONIZADA	1,00	550,0	550,0	●	●
APROX HCL AL 20% EN ISOBOTH, 1ª ADICIÓN	0,890	169,1	190,0		
ACETONA	0,792	613,8	775,0	●	●
APROX HCL AL 20 % EN ISOBUTANOL, 2ª ADICIÓN	0,890	35,6	40,0		
ACETONA (LAVADO FINAL)	0,792	87,1	110,0	●	●

Procedimiento piloto a escala laboratorio

Se alimentaron microperlas de hidróxido de sodio y 1-metoxi-2-propanol en un matraz de 3 litros que contenía el concentrado toluénico de 1-acetamido-3,5-dimetiladamantano obtenido anteriormente. Se mantuvo a reflujo la mezcla, eliminándose mediante destilación los primeros 150 ml de disolvente.

La temperatura inicial de reflujo es alrededor de 105°C, pero después de eliminar los sobrenadantes aumentará hasta alrededor de 130°C. Alcanzando los 130°C se mantuvo ésta a reflujo durante 6/8 horas. Se enfrió la mezcla coloreada oscura a $T_i = 80 \pm 5^\circ\text{C}$ y se vigiló el final de la reacción mediante GC.

Horas de reacción	1-acetamido-3,5-dimetiladamantano (%) sin reaccionar
3	11,86
4	3,90
5	1,47
6	0,29

ES 2 345 623 T3

A la finalización de la hidrólisis, se enfrió la mezcla a $T_i = 80 \pm 5^\circ\text{C}$ y se introdujeron cuidadosamente 550 ml de agua desionizada; se mantuvo la mezcla con agitación durante unos pocos minutos hasta la completa disolución. Se dejaron separar las dos fases a $T_i = 80 \pm 5^\circ\text{C}$ durante al menos una hora. Se eliminó mediante vertido la fase oscura subyacente y muy alcalina y se descartó. Se insertó el agitador y se eliminaron mediante destilación a vacío al menos 600 ml de disolvente para retirar toda el agua presente en el sistema. Al final de la concentración se enfrió el residuo a $T_i = 20 \pm 5^\circ\text{C}$, manteniendo a continuación a la vez el intervalo de temperatura de la primera alícuota y se añadieron 190 ml de ácido clorhídrico al 20% en isobutanol gota a gota de tal manera que el pH fue < 10 . Se obtuvo una pasta muy espesa debido a la precipitación masiva del clorhidrato de memantina y de los cloruros inorgánicos. En este punto, se diluyó la mezcla con acetona y manteniendo a la vez $T_i = 20 \pm 5^\circ\text{C}$, se ajustó el pH a $2,0 \pm 0,5$ con aproximadamente 40 ml de ácido clorhídrico al 20% en isobutanol, manteniendo en agitación a $T_i = 20 \pm 5^\circ\text{C}$ durante al menos una hora y vigilando de nuevo el pH, haciendo posible pequeñas correcciones usando la disolución de ácido clorhídrico. Se enfrió la suspensión a $T_i = 0,5 \pm 5^\circ\text{C}$ durante al menos una hora, se filtró y se lavó el sólido con acetona. Se obtuvieron 240,4 g de clorhidrato bruto. Se usó el producto húmedo para la etapa posterior. El peso del clorhidrato bruto obtenido, si está seco, es mayor que el teórico. Esto es debido a que precipita en presencia de considerables cantidades de sales inorgánicas (cloruro de sodio y acetato de sodio). La pureza GC del clorhidrato bruto es casi del 99,78%-99,90%.

Ejemplo 3

Purificación del clorhidrato de memantina

MATERIAS PRIMAS	(g/ml)	g	ml	moles	RM
HCL DE MEMANTINA BRUTO HÚMEDO		240,4		0,7156 (estimado)	1,00
AGUA DESIONIZADA	1,00	1235,0	1235,0		
DISOL. DE HIDRÓXIDO DE POTASIO AL 50 % EN PESO	1,51	96,4	63,8	0,859	1,20
N-HEPTANO (EXTRACCIÓN)	0,683	632,5	926,0		
N-HEPTANO (LAVADO DEL FILTRO)	0,683	68,3	100,0		
ACETONA (DILUCIÓN BÁSICA)	0,792	1164,2	1470,0		
HCL EN ISOBUTANOL AL 20 %	0,89	115,7	130,0		
ACETONA (LAVADO)	0,792	95,0	120,0		

Procedimiento piloto a escala laboratorio

Se alimentaron el clorhidrato húmedo bruto y el agua desionizada en un matraz de tres litros. Se insertó el agitador y se mantuvo la mezcla durante algunos minutos a temperatura ambiente; se añadió el n-heptano y se añadió la disolución de hidróxido de potasio al 50% en una corriente fina. Se agitó el sistema bifásico a $T_i = 25 \pm 5^\circ\text{C}$ durante aproximadamente 30 minutos y se vigiló el pH para ser $> 12,0$; se detuvo la agitación y se dejaron separar las fases durante al menos una hora.

Se separó la fase acuosa subyacente y se retiró, se clarificó perfectamente la fase orgánica mediante filtración, se añadió a continuación al matraz para la precipitación final del clorhidrato. Se lavó el filtro con 100 ml de N-heptano y se combinó el líquido del lavado con la disolución principal. Se concentró la disolución básica de memantina a vacío hasta al menos medio volumen y se enfrió a $T_i = 20 \pm 5^\circ\text{C}$. Se diluyó el concentrado con 1470 ml de acetona y se precipitó el clorhidrato final añadiendo ácido clorhídrico al 20% en isobutanol hasta que el pH es estable a $2,5 \pm 0,5$. Se enfrió la suspensión a $T_i = 0,5 \pm 5^\circ\text{C}$ durante al menos una hora, se eliminó mediante filtración el clorhidrato final y se lavó con acetona. Se obtuvieron 215,0 g de un producto húmedo de color blanco.

Se secó éste en un horno a vacío a $T_i = 60 \pm 5^\circ\text{C}$ durante al menos 10 horas.

Rendimiento = 133,3 g de producto seco.

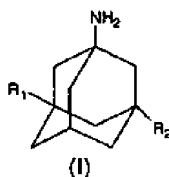
Rendimiento teórico total calculado de 150 g de 1-cloro-3,5-dimetiladamantano inicial = 162,8 g de clorhidrato de memantina.

Rendimiento total del proceso = 81,8%.

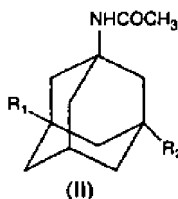
El producto final es muy puro mediante GC ($< 99,5\%$).

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para sintetizar aminoadamantanos o sus sales de adición de fórmula I

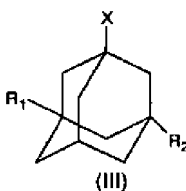


en la que R1 y R2 son idénticos o diferentes y son H o un grupo alquilo lineal o ramificado que comprende entre 1 y 6 átomos de carbono, a partir del acetamido adamantano de fórmula II



en la que R1 y R2 son como se ha establecido anteriormente, lo que comprende las siguientes etapas:

etapa 1) sintetizar acetamido adamantanos de fórmula II a partir de un halógeno adamantano de fórmula III



en la que R1 y R2 son como anteriormente, y en el que X es F, Cl, Br o I, a través de las siguientes etapas:

- (a1) alimentar en un recipiente de reacción una mezcla que comprenda el halógeno adamantano de fórmula III, 5-10 equivalentes de acetonitrilo y 5-20 equivalentes de ácido acético glacial, para proporcionar una mezcla de reacción,
- (b1) introducir en la mezcla de reacción 3-10 equivalentes de ácido sulfúrico concentrado, para proporcionar una mezcla que se haga reaccionar o, alternativamente:
- (a2) alimentar en un recipiente de reacción una mezcla que comprenda el halógeno adamantano de fórmula III, 5-20 equivalentes de ácido acético glacial y 3-10 equivalentes de ácido sulfúrico concentrado, para proporcionar una mezcla de reacción,
- (b2) introducir en la mezcla de reacción 5-10 equivalentes de acetonitrilo para proporcionar una mezcla que se haga reaccionar, y
- (c) aislar el acetoamido adamantano de fórmula II formado en la etapa (b1) o (b2) a partir de la mezcla que se hace reaccionar, en la que se mantiene una temperatura de 50-90°C durante la introducción de ácido sulfúrico o de acetonitrilo en la etapa (b1) o (b2); y

etapa 2) sintetizar aminoadamantanos de Fórmula I a partir del acetamido adamantano de fórmula II de la etapa 1 a través de las siguientes etapas:

- (a) alimentar en un recipiente de reacción una mezcla que comprenda el acetamido adamantano de fórmula II, 5-20 equivalentes de un hidróxido de metal alcalino o alcalinotérreo y un disolvente escogido entre el grupo constituido por 1-metoxi-2-propanol, 2-metoxi-1-propanol, 3-metoxi-1-propanol, 3-etoxietanol, 2-metoxietanol y sus mezclas, para proporcionar una mezcla de hidrólisis,

ES 2 345 623 T3

(b) calentar la mezcla de hidrólisis a reflujo durante un tiempo suficiente para conseguir la hidrólisis del acetamido adamantano de fórmula II para dar el correspondiente aminoadamantano de fórmula I, y

(c) aislar el aminoadamantano de fórmula I formado en la etapa (b).

2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que en la etapa 1) se usan 6-8 equivalentes de acetonitrilo, 6-8 equivalentes de ácido acético glacial y 3-5 equivalentes de ácido sulfúrico concentrado, con referencia al halógeno adamantano de fórmula III.

3. Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, en el que se mantiene una temperatura de reacción de $70 \pm 5^\circ\text{C}$ durante la introducción del ácido sulfúrico o del acetonitrilo en la etapa (b1) o (b2).

4. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que el halógeno adamantano usado en la etapa (a1) o (a2) es 1-halógeno-3,5-dimetiladamantano, en el que se escoge el residuo de halógeno entre el grupo constituido por F, Cl, Br e I, para dar 1-acetamido-3,5-dimetiladamantano en la etapa (c).

5. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que el disolvente de la etapa (a) es 1-metoxi-2-propanol.

6. Procedimiento según la reivindicación 5, en el que en la etapa (a) se usan al menos 4 equivalentes, pero preferiblemente 4-20 equivalentes de disolvente.

7. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que en la etapa (a) se usan al menos 6 pero preferiblemente 9 equivalentes de hidróxido de metal alcalino.

8. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que el hidróxido de metal alcalino usado en la etapa (a) es hidróxido de sodio.

9. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que el hidróxido de metal alcalino se usa en la etapa (a) como perlas de 1-3 mm de diámetro.

10. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que en la etapa (b) se elimina inicialmente mediante destilación 1/7-1/5 del volumen del disolvente usado.

11. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que la etapa de aislamiento (c) de la etapa 2) se lleva a cabo mediante conversión en una sal de adición de la misma.

12. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que la propia etapa (c) de la etapa 2) comprende las siguientes etapas:

(c1) extraer la mezcla de hidrólisis con agua,

(c2) descartar la fase acuosa,

(c3) precipitar a partir de la fase orgánica la sal de adición de aminoadamantano formada de fórmula I añadiendo un ácido orgánico o inorgánico, y

(c4) purificar la sal de adición de aminoadamantano de fórmula Y mediante reprecipitación.

13. Procedimiento según la reivindicación 12 en el que la extracción de la etapa (c1) se lleva a cabo a una temperatura de $80 \pm 5^\circ\text{C}$.

14. Procedimiento según la reivindicación 12 ó 13, en el que tras la descartación en la etapa (c2) se elimina mediante destilación al menos la mitad de la fase orgánica y se descarta el destilado.

15. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 12-14, en el que la reprecipitación de la etapa (c4) comprende por sí misma las siguientes etapas:

(c41) añadir un disolvente orgánico aromático, alifático o cicloalifático inmiscible en agua a la sal de adición de aminoadamantano de fórmula I para dar una suspensión,

(c42) añadir una disolución alcalina acuosa a la suspensión formada,

(c43) descartar la fase acuosa,

(c44) filtrar y concentrar la fase orgánica,

ES 2 345 623 T3

(c45) diluir la fase orgánica con un disolvente escogido entre el grupo constituido por acetona, MIBK, MEK y alcoholes C1-C6 lineales o ramificados, y

(c46) precipitar la sal de adición de aminoadamantano de fórmula I añadiendo un ácido orgánico o inorgánico.

16. Procedimiento según la reivindicación 15, en el que el disolvente alifático usado en la etapa (c41) es n-heptano.

17. Procedimiento según la reivindicación 15 ó 16, en el que el disolvente usado en la etapa (c45) es acetona.

18. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en el que el aminoadamantano es clorhidrato de memantina.

Fig. 1

