(19) Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 10 2006 009 279 A1** 2007.09.06

(12) # Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **10 2006 009 279.1**
(22) Anmeldetag: **01.03.2006**
(43) Offenlegungstag: **06.09.2007**

(51) Int Cl.[8]: ***C07C 231/12*** (2006.01)
C07C 233/06 (2006.01)
C07C 211/34 (2006.01)
C07C 209/62 (2006.01)

(71) Anmelder:
Justus-Liebig-Universität Gießen, 35390 Gießen, DE

(74) Vertreter:
Dr. Meyer-Dulheuer Patentanwaltskanzlei, 60325 Frankfurt

(72) Erfinder:
Schreiner, Peter R., Prof. Dr., 35415 Pohlheim, DE; Fokin, Andrey A., Prof. Dr., 35398 Gießen, DE; Wanka, Lukas, 61206 Wöllstadt, DE; Wolfe, Derek M., 35394 Gießen, DE

(56) Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht gezogene Druckschriften:
Chem. Abstr. 132:107719 (1999);
Chem. Abstr. 92:198012 (1980);
Chem. Abstr. 83:163721 (1975);

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gemäß § 44 PatG ist gestellt.

(54) Bezeichnung: **Verfahren zur Herstellung von 1-Formamido-3,5-dimethyladamantan**

(57) Zusammenfassung: Es wird ein Verfahren zur Herstellung von 1-Formamido-3,5-dimethyladamantan in nur zwei Reaktionsschritten durch direkte Formamidierung von 1,3-Dimethyladamantan beschrieben, bei dem man das 1,3-Dimethyladamantan mit Formamid in konzentrierten Säuren umsetzt.

Beschreibung

[0001] Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von 1-Formamido-3,5-dimethyladamantan, welches ein wichtiges Zwischenprodukt zur Herstellung des gegen die Alzheimer-Erkrankung verwendeten 1-Amino-3,5-dimethyladamantans ist, das unter dem Wirkstoffnamen Memantine bekannt ist. Es wird in Europa (und zahlreichen außereuropäischen Ländern) unter den Marken Axura® und Ebixa® und in den USA unter Namenda® vertrieben.

[0002] Die Darstellung des 1-Formamido-3,5-dimethyladamantans aus 1-Brom-3,5-Dimethyladamantan und Formamid ist an sich bereits bekannt.

[0003] Das 1-Amino-3,5-dimethyladamantan ist als Substanz bereits seit langem aus der DE 2 318 461 A1 bekannt. Seine Verwendung zur Prävention und Behandlung der zerebralen Ischämie ist in der EP 0 392 059 B1 beschrieben. Die Synthese des zu seiner Gewinnung verwendeten 1-Formamido-3,5-dimethyladamantans erfolgt demnach bisher durch eine Halogenierung des 1,3-Dimethyladamantans mit anschließender Formamidierung. Danach wird das 1-Formamido-3,5-dimethyladamantan mit verdünnter Salzsäure zum Amin hydrolysiert.

[0004] Allerdings erfordert dieses Syntheseverfahren drei Syntheseschritte, um vom 1,3-Dimethyladamantan zum Memantine zu gelangen: Halogenierung, Formamidierung und saure Hydrolyse. Dabei ist der Einsatz von giftigem, elementarem Chlor oder Brom im Überschuss erforderlich; das verursacht zusätzliche Kosten bei der Entsorgung und kann zu unerwünschten Nebenprodukten führen.

[0005] Es stellte sich deshalb die Aufgabe, ein Verfahren zur Formamidierung des 1,3-Dimethyladamantans bereitzustellen, welches einfacher ist und mit weniger giftigen oder teuren Reagenzien durchgeführt werden kann.

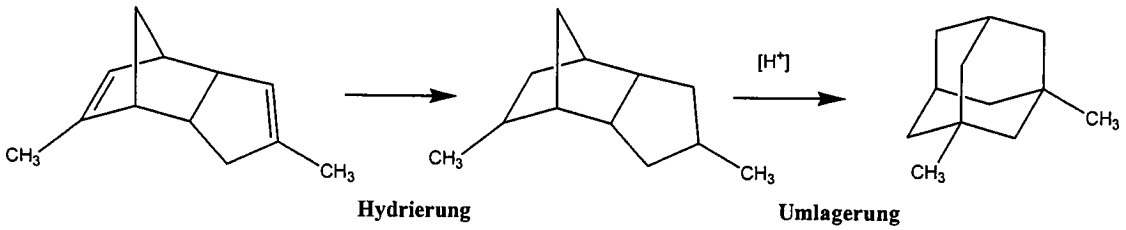
[0006] In der internationalen Patentanmeldung WO2006/010362 A1 ist bereits ein Verfahren zur Herstellung von 3,5-substituierten 1-Aminoadamantanderivaten beschrieben worden, bei dem ein 1,3-disubstituiertes Adamantanderivat in HNO_3 und H_2SO_4 suspendiert und nach Zugabe von Oleum mit einem Nitril umgesetzt wird. Demgegenüber erfolgt im erfindungsgemäßen Verfahren die Herstellung von 1-Formamido-3,5-dimethyladamantan in nur zwei Reaktionsschritten durch direkte Formamidierung von 1,3-Dimethyladamantan mit Formamid in konzentrierten Säuren.

[0007] Bevorzugt sind 30–70%-ige, insbesondere 65%-ige Salpetersäure und 90–100%-ige, vor allem aber 95–98%-ige Schwefelsäure. Es können aber auch 85–100%-ige Phosphorsäure, Perchlorsäure, Dischwefelsäure oder Chlorschwefelsäure eingesetzt werden. Die Umsetzung erfolgt im Allgemeinen bei –40 °C bis 50 °C, bevorzugt jedoch bei 0 °C. Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren werden meistens Ausbeuten von 40–95-% erzielt.

[0008] Dieses Verfahren zeichnet sich nicht nur durch seine Halogenfreiheit aus, sondern weist auch ein günstigeres Verunreinigungsprofil auf, da es in hohen Ausbeuten und mit einem nur geringen Anteil an Nebenprodukten verläuft und dabei sogar Verunreinigungen in den Ausgangsmaterialien toleriert. Bei der erfindungsgemäßen Formamidierung werden Nebenprodukte allenfalls in geringen Anteilen gebildet, die – soweit gewünscht – ohne weiteres mit den üblichen Verfahren abgetrennt werden können.

[0009] Sogar eine in situ-Herstellung des Ausgangsmaterials aus preisgünstigen Vorläufern ist möglich, so dass das gewünschte Endprodukt in einem „Eintopf"-Verfahren erhältlich ist. Dabei wird das mit Formamid umzusetzende 1,3-Dimethyladamantan in situ aus einem Kohlenwasserstoff der Summenformel $C_{12}H_{20}$ durch kationische Umlagerung unter vergleichbaren Reaktionsbedingungen, wie sei auch für die Formamidierung angewendet werden, erhalten. Die Vorläufer erhält man beispielsweise durch Perhydrierung von Acenaphthen, Acenaphthalen oder Methylcyclopentadien-Dimer. Anschließend wird im gleichen Reaktionsgefäß die Formamidierung des entstandenen Dimethyladamantans unter sauren Bedingungen durchgeführt.

[0010] Die Behandlung von perhydriertem Methylcyclopentadien-Dimer mit konzentrierten Säuren ermöglicht die Darstellung des Ausgangsmaterials 1,3-Dimethyladamantan in situ vor der Formamidierung nach folgender Reaktion:



[0011] Das in der internationalen Anmeldung WO2006/010362 A1 beschriebene Verfahren baut auf der Erzeugung von Carbokationen in konzentrierten Säuren auf, die durch ein Nukleophil, wie beispielsweise ein Nitril, abgefangen werden und bei wässriger Aufarbeitung in die korrespondierenden 1-Amidoadamantan-Derivate nach folgender Reaktion übergehen:



[0012] Demgegenüber gestattet das erfindungsgemäße Verfahren zur Synthese von 1-Formamido-3,5-dimethyladamantan mildere Reaktionsbedingungen unter völliger Vermeidung der Anwendung von Oleum oder 100%-iger Salpetersäure. Weiterhin wird als Nucleophil Formamid verwendet, wobei als Reaktionsprodukt 1-Formamido-3,5-dimethyladamantan entsteht, das gegenüber anderen Amiden unter deutlich milderen Bedingungen hydrolysiert werden kann. So wird beispielsweise 1-Acetamido-3,5-dimethyladamantan durch mehrstündiges Erhitzen von NaOH in wässriger oder alkoholischer Base oder konzentrierter Salzsäure (36–37%-ig) zum freien 1-Amino-3,5-dimethyladamantan gespalten, wohingegen die Spaltung des Formamids bereits mit verdünnter Salzsäure innerhalb zwei Stunden bei 100 °C gelingt.

[0013] Die Erfindung wird durch die folgenden Beispiele näher erläutert:

Beispiel 1 – Darstellung von 1-Formamido-3,5-dimethyladamantan

[0014] Zu 6,572 g (40mmol) 1,3-Dimethyladamantan werden bei 0 °C nacheinander 4 mL 65%-ige, technische Salpetersäure und darauf innerhalb von drei Stunden 50 mL 98%-ige, technische Schwefelsäure gegeben. Man rührt über Nach bei 0 °C und gießt die Mischung bei 0 °C auf 100 mL Formamid in einen Rundkolben, der mit einem Trockenrohr versehen wird. Man rührt diese Mischung 30 Minuten bei 0 °C und 90 Minuten bei Raumtemperatur weiter und gibt 200 mL Dichlormethan und 200 mL Wasser hinzu. Nach Phasentrennung wird die organische Phase mit Wasser und 2%-iger $NaHCO_3$-Lösung gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer von Lösungsmitteln befreit. Das verbleibende Öl wird chromatographisch gereinigt wird (SiO_2, $CHCl_3$/Aceton (20 1), R_f = 0.39). Man erhält 7.41 g (89,3%) des Formamids als nahezu farblosen Feststoff.

[0015] 1H-NMR ($CDCl_3$, TMS, 400.13 MHz): δ = 0.87 ppm, s, 6 H; 1.15 ppm, s, 2 H; 1.2–1.35 ppm, m, 4 H; 1.35–1.55 ppm, m, 4 H; 1.65–1.78 ppm, m, 2 H; 2.10–2.27 ppm, m 1 H; 5.90 und 7.21 ppm; jew. br. s, 1 H; 8.02, 8.20 und 8.27 ppm, jew. s. 1 H.

[0016] ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, TMS, 100.61 MHz): δ = 29.46, 30.01, 32.00, 40.21, 41.85, 47.63, 49.94, 51.83, 160.15/162.24 ppm.

[0017] MS: m/z = 207 (M^+), 192, 150, 136, 106, 91, 79.

Beispiel 2 – Hydrolyse des 1-Formyl-3,5-dimethyladamantans zu 1-Amino-3,5-dimethyladamantan Hydrochlorid (Memantine)

[0018] 0,02 mmol 1-Formyl-3,5-dimethyladamantan (4,14 g) werden in 100 mL 15%-iger Salzsäure 24 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Niederschlag abfiltriert, in Methanol gelöst und durch Zugeben von Essigsäureethylester gefällt. (Ausbeute 80 %)

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von 1-Formamido-3,5-dimethyladamantan durch direkte Formamidierung von 1,3-Dimethyladamantan, **dadurch gekennzeichnet**, dass man das 1,3-Dimethyladamantan mit Formamid in

konzentrierten Säuren, aber unter Vermeidung von SO_3-haltiger Schwefelsäure oder 100%-iger Salpetersäure, umsetzt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man das 1,3-Dimethyladamantan vor der direkten Formamidierung aus einem Kohlenwasserstoff-Vorläufer der Summenformel $C_{12}H_{20}$ durch kationische Umlagerung in einer getrennten Reaktion oder in situ herstellt.

3. Verfahren nach den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass als konzentrierte Säuren Salpetersäure und Schwefelsäure eingesetzt werden.

4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass bei Verwendung von HNO_3 und H_2SO_4 die Salpetersäure 30–70%-ig und die Schwefelsäure 90–100%-ig ist.

5. Verfahren nach den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass man das 1-Formamido-3,5-dimethyladamantan durch Hydrolyse in das 1-Amino-3,5-dimethyladamantan umwandelt.

6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass die Hydrolyse mit wässriger Salzsäure erfolgt.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen