



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 601 23 125 T2 2007.03.01**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 347 951 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **601 23 125.2**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP01/13953**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **01 990 454.9**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2002/044123**

(86) PCT-Anmeldetag: **29.11.2001**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **06.06.2002**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **01.10.2003**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **13.09.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **01.03.2007**

(51) Int Cl.⁸: **C07C 227/42 (2006.01)**
C07C 227/18 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

MI20002608 01.12.2000 IT

(73) Patentinhaber:

Erregierre S.p.A., San Paolo d'Argon, Bergamo, IT

(74) Vertreter:

Notarbartolo & Gervasi GmbH, 80336 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR**

(72) Erfinder:

**FERRARI, Massimo, I-24069 Cenate Sotto, IT;
GHEZZI, Marcello, I-24035 Curno, IT; BELOTTI,
Paolo, I-24060 San Paolo D'Argon, IT**

(54) Bezeichnung: **VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON 1-(AMINOMETHYL) CYCLOHEXANESSIGSÄURE**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

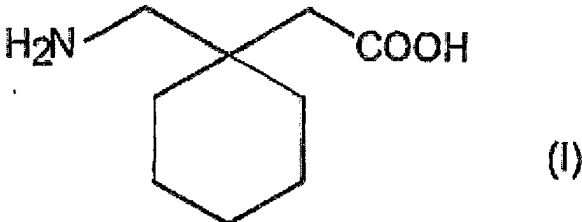
Beschreibung

Technischer Bereich

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft ein Herstellungsverfahren für 1-(Aminomethyl)-cyclohexanessigsäure (GABAPENTIN).

Stand der Technik

[0002] GABAPENTIN, gekennzeichnet durch die folgende Strukturformel (1)



ist ein aktiver Wirkstoff, der hauptsächlich in der Humantherapie für die Behandlung von Gehirnerkrankungen, nämlich Epilepsie verwendet wird ("Drugs of the future", Vol. 9, Nr. 6, 1984, S. 418–419). Im Stand der Technik werden verschiedene Verfahren zur Synthese dieses Moleküls beschrieben. Das amerikanische Patent US 4 024 175 beschreibt die Herstellung von GABAPENTIN ausgehend von seinem Hydrochloridsalz durch Behandlung einer wässrigen Lösung von Letzterem mit Ionenaustauscherharzen, um das Chloridion zu entfernen und das GABAPENTIN-Molekül in Form einer freien Aminosäure zugänglich zu machen. Die am Ende der Behandlung erhaltene Lösung wird mittels Destillation aufkonzentriert und der Rückstand wird mit Alkoholen aufgenommen, um die Isolierung von GABAPENTIN zu ermöglichen. Dieses Verfahren ist jedoch kompliziert und schwierig, insbesondere aufgrund der spezifischen Anlagebautechnologie, die notwendig ist, um das Chloridion zu entfernen und GABAPENTIN in Form der freien Aminosäure zugänglich zu machen.

[0003] Das WO-Patent 98/28255 enthält eine Beschreibung für die Herstellung von GABAPENTIN ausgehend von seinem Hydrochloridsalz, in welchem die Entfernung des Chloridions auf eine andere Weise als der im vorhergehenden Patent beschriebenen erreicht wird. Nach dem Lösen von GABAPENTIN HYDROCHLORID in geeigneten, nicht-wässrigen Lösungsmitteln wird ein Amin zu der resultierenden Lösung gegeben, welches das Chloridion versalzt und es so löslich macht und so die Ausfällung von GABAPENTIN in einer neuen polymorphen Form, „FORM III“ genannt, ermöglicht, die sich von der als „FORM II“ bekannten, polymorphen Form unterscheidet, welche weithin am meisten verwendet und verkauft wird. Das in der als „FORM III“ bekannten, polymorphen Form erhaltene GABAPENTIN wird notwendigerweise in die polymorphe Form „FORM II“ durch Behandlung mit Alkoholen umgewandelt. Außerdem hat diese Behandlung den Nachteil, dass das verwendete Amin nicht wiedergewonnen werden und in die Versalzungsstufe des Chloridions recycelt werden kann. Daher bestand Bedarf an einem Herstellungsverfahren für GABAPENTIN in der polymorphen Form „FORM II“, die mit der größten Verwendung und kommerziellen Verbreitung, ausgehend von GABAPENTIN HYDROCHLORID, welches die technischen Nachteile, die mit der Notwendigkeit verbunden sind, Einrichtungen für Ionenaustauscherharze zu verwenden, überwinden kann, und welches vermeidet, über die polymorphe Form „FORM III“ von GABAPENTIN zu gehen, die sich von der auf dem Markt befindlichen unterscheidet.

Zusammenfassung

[0004] Es wurde nun ein neues Trennverfahren von GABAPENTIN in der polymorphen Form „FORM II“ gefunden, ausgehend von GABAPENTIN HYDROCHLORID, das in der Lage ist, die technischen Nachteile zu überwinden und die, die mit der Notwendigkeit verbunden sind, über eine für den Verkauf nicht verwendbare kristalline Form zu gehen, die für Verfahren nach dem Stand der Technik typisch sind.

[0005] Der Anmelder hat unerwarteterweise und überraschenderweise ein neues Trennverfahren für GABAPENTIN in der polymorphen Form „FORM II“, ausgehend von GABAPENTIN HYDROCHLORID gefunden, in welchem das Chloridion durch Ausfällen als ein unlösliches Salz entfernt wird, wobei GABAPENTIN in Lösung in Form der freien Aminosäure freigesetzt wird.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

[0006] Ein Umwandlungsverfahren von Gabapentin Hydrochlorid in Gabapentin stellt daher ein Ziel der vor-

liegenden Erfindung dar, umfassend:

- a) Lösen von Gabapentin Hydrochlorid in einem Lösungsmittel, in welchem das Gabapentin Hydrochlorid und das Gabapentin vollständig löslich sind; und
 b) nachfolgende Zugabe eines Amins, welches die Entfernung des Chloridions aus der Gabapentin Hydrochlorid enthaltenden Lösung ermöglicht, durch Ausfällung des Hydrochlorids dieses Amins, wodurch Gabapentin in der Lösung in Form der freien Aminosäure freigesetzt wird.

[0007] Das in Stufe a) verwendete Lösungsmittel, um Gabapentin Hydrochlorid vollständig zu lösen, ist Wasser.

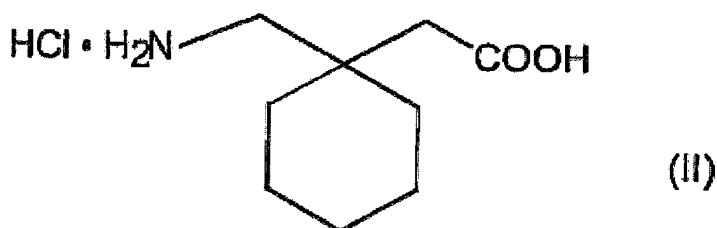
[0008] Das in Stufe b) verwendete Amin zur Entfernung des Chloridions wird ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Monocyclohexylamin, Dicyclohexylamin, Dibenzylamin, Tricyclohexylamin oder ihren Mischungen, vorzugsweise ist es Dicyclohexylamin. Der Lösungsschritt in Stufe a) wird bei einer solchen Temperatur ausgeführt, die eine vollständige Lösung von Gabapentin Hydrochlorid und Gabapentin ermöglicht, wobei die Temperatur vorzugsweise zwischen 10 ° und 90 °C, mehr bevorzugt zwischen 20 ° und 70 °C, noch mehr bevorzugt zwischen 30 ° und 50 °C liegt.

[0009] Eine der besonders bevorzugten Ausführungsformen des Umwandlungsverfahrens von Gabapentin Hydrochlorid in Gabapentin, gemäß der vorliegenden Erfindung, umfasst zusätzlich zu den Stufen a) und b) wie oben genannt, die Entfernstufe c) durch Abfiltrieren des Niederschlags aus Aminhydrochlorid aus der Lösung, die Gabapentin in Form der freien Aminosäure enthält, und die Rückgewinnung des Amins durch alkalische Behandlung des Aminhydrochlorids, um das freie Amin zu ergeben, das in Stufe b) recycelt wird.

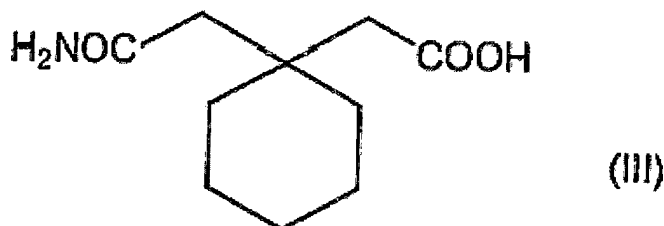
[0010] Eine zusätzliche, bevorzugte Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens umfasst zusätzlich zu den Stufen a), b) und c), wie oben genannt, auch Stufe d), in welcher die Lösung, die Gabapentin in Form der freien Aminosäure enthält, durch Destillation aufkonzentriert wird und der Rückstand mit Alkoholen aufgenommen wird, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus linearen oder verzweigten Alkylalkoholen mit ein bis vier Kohlenstoffatomen, oder ihren Mischungen, vorzugsweise Ethylalkohol, um die Isolierung von Gabapentin in polymorpher Form „FORM II“ zu ergeben.

[0011] Eine zusätzliche bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung umfasst zusätzlich zu den Stufen a), b), c) und d), auch Stufe e), in welcher Gabapentin in polymorpher Form "FORM II", das in Stufe d) isoliert wurde, durch Behandlung mit Alkohol, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus linearen oder verzweigten Alkylalkoholen mit einem bis vier Kohlenstoffatomen oder deren Mischungen, vorzugsweise einer Methylalkohol/Isopropylalkohol-Mischung, gereinigt wird.

[0012] Insbesondere wird gemäß der vorliegenden Erfindung die Formel (II) Gabapentin Hydrochlorid als eine Verfahrenszwischenstufe verwendet.

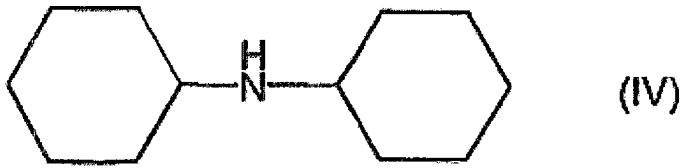


das aufgrund der wohlbekannten "Hoffmann-Umlagerungs-"reaktion hergestellt wird; diese Reaktion besteht darin, die Verbindung der Formel (III)

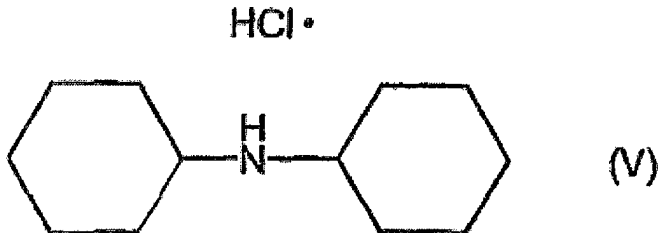


mit Natrium- oder Kaliumhypochlorit oder Natrium- oder Kaliumhypobromit zur Reaktion zu bringen, um ein intermediäres Isocyanat zu ergeben, das aufgrund der nachfolgenden Umlagerung, zur Bildung von Gabapentin führt, isoliert als ein Hydrochlorid durch Ansäuern der Reaktionsumgebung mit Salzsäure. Die Zwischenstufe

der Formel (II) Gabapentin Hydrochlorid ist vollständig gelöst in wässrigem Lösungsmittel, in diesem Fall Wasser, und es wird ein Amin zu der erhaltenen Lösung gegeben, in diesem Fall Dicyclohexylamin der Formel

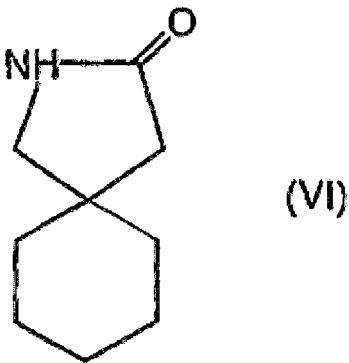


welches das Chloridion von Gabapentin entfernen kann, indem es versalzt wird; das so gebildete Dicyclohexylamin-hydrochlorid der Formel (V)



ist in wässriger Umgebung nicht löslich, während Gabapentin, das so in Form der freien Aminosäure erhältlich gemacht wird, sich im Gegensatz dazu in dieser Umgebung als löslich erweist.

[0013] Die erhaltene Suspension wird filteriert und dabei wird einerseits eine wässrige Lösung erhalten, die Gabapentin in Form der freien Aminosäure enthält, und andererseits ein Feststoff (Kuchen) aus Aminhydrochlorid, in diesem Fall Dicyclohexylamin-hydrochlorid, welches mit starken Basen behandelt wird, vorzugsweise Hydroxiden von Alkalimetallen, mehr bevorzugt Natriumhydroxid, um so die Rückgewinnung desamins, in diesem Falle, des Dicyclohexylamins und sein Recycling zu ermöglichen. Die das Gabapentin enthaltende wässrige Lösung wird mittels Destillation aufkonzentriert, bis ein Niederschlag beginnt, wobei der Rückstand mit einem Alkylalkohol, in diesem Fall Ethanol, wieder aufgenommen wird. Die erhaltene Suspension wird filteriert und ergibt Gabapentin in der polymorphen Form „FORM II“ mit einem Gehalt an Verunreinigung mit Formel (VI)



von weniger als 0,05 Gew.-%.

[0014] Das Verfahren, Gegenstand der vorliegenden Erfindung, hat auch den Vorteil, dass jegliche Gegenwart von Gabapentin Hydrochlorid oder Amin, in diesem Falle Dicyclohexylamin, in der nach Entfernung von Aminhydrochlorid, in diesem Falle Dicyclohexylamin-hydrochlorid, erhaltenen wässrigen Lösung nicht in den alkoholischen Mutterlösungen vorliegt, aus denen Gabapentin in der polymorphen Form „Form II“ isoliert wird.

[0015] Das erhaltene, rohe Gabapentin wird unter Erhitzen auf Rückfluss mit Alkohol behandelt, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus linearen oder verzweigten Alkylalkoholen mit einem bis vier Kohlenstoffatomen, oder ihren Mischungen, vorzugsweise einer Methylalkohol/Isopropylalkohol-Mischung, und die so erhaltene Suspension wird auf 0 °C gebracht und filteriert, wobei Gabapentin in der polymorphen Form „FORM II“ erhalten wird, sichergestellt durch FTIR- und Röntgenanalysen und mit einer HPLC-Reinheit von mehr als 99.9 %.

[0016] Unten folgen einige erläuternde, aber nicht einschränkende Beispiele der vorliegenden Erfindung.

Beispiel 1

[0017] 100 g Gabapentin Hydrochlorid werden in 500 g deionisiertem Wasser gelöst und 90 g Dicyclohexylamin werden zugegeben, während auf 30°–50°C erhitzt wird. Es entsteht reichlich Niederschlag an Dicyclohexylamin-hydrochlorid, der mittels eines Büchner-Filters abfiltriert wird. Der Dicyclohexylamin-hydrochlorid-Feststoff wird mit Natriumhydroxid behandelt; so wird das Dicyclohexylamin zurückgewonnen, das so wiedergewonnen und in der Trennungsstufe des Chloridions durch Ausfällung recycelt wird, während die wässrige Lösung Gabapentin in Form der freien Aminosäure enthält.

[0018] Die durch Filtration erhaltene wässrige Lösung wird unter vermindertem Druck destilliert, bis Ausfällung beginnt und der Rückstand wird mit Ethylalkohol wieder aufgenommen, auf 40–50°C erhitzt und die erhaltene Suspension wird einige Stunden abgekühlt und abfiltriert.

[0019] Der erhaltene Feststoff wird bei 30°–40°C im Vakuum getrocknet und ergibt rohes Gabapentin in der polymorphen Form „FORM II“ mit einem Gehalt an Verunreinigung der Formel (VI) von weniger als 0,05 %. Die Ausbeute beträgt 80 %.

Beispiel 2

[0020] 50 g rohes, aus Beispiel 1 stammendes Gabapentin werden in 250 g Methylalkohol und 125 g Isopropylalkohol suspendiert. Es wird 30 Minuten auf Rückfluss erhitzt und zwei Stunden lang auf 20–25°C abgekühlt und anschließend auf 0 °C für weitere zwei Stunden. Die Suspension wird mittels eines Büchner-Trichters abfiltriert und bei 30°–40°C im Vakuum getrocknet, um Gabapentin der polymorphen Form „FORM II“ mit einer HPLC-Reinheit größer als 99,85 % zu ergeben.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Umwandlung von Gabapentin Hydrochlorid in Gabapentin, umfassend:
 - a) Lösung von Gabapentin Hydrochlorid in einem Lösungsmittel, in welchem Gabapentin Hydrochlorid und Gabapentin vollständig löslich sind; und
 - b) nachfolgende Zugabe einesamins, welches die Entfernung des Chloridions aus der Gabapentin Hydrochlorid enthaltenden Lösung ermöglicht, durch Ausfällung des Hydrochlorids diesesamins, wodurch Gabapentin in der Lösung in Form der freien Aminosäure zurückbleibt, wobei das in Schritt a) verwendete Lösungsmittel Wasser ist und das in Schritt b) verwendete Amin ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Monocyclohexylamin, Dicyclohexylamin, Dibenzylamin, Tricyclohexylamin und Mischungen daraus.
2. Verfahren gemäß Anspruch 1, wobei das Amin Dicyclohexylamin ist.
3. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2, weiterhin umfassend Schritt c), die Entfernung durch Filtration des Niederschlags von Aminhydrochlorid, aus der Lösung, die Gabapentin in Form seiner freien Aminosäure enthält.
4. Verfahren gemäß Anspruch 3, in welchem das Aminhydrochlorid mit Alkalien behandelt wird, um das freie Amin zu erhalten, das in Schritt b) recycelt wird.
5. Verfahren gemäß Anspruch 3, weiterhin umfassend Schritt d), in welchem die Lösung, die Gabapentin in Form der freien Aminosäure enthält, mittels Destillation eingeengt und der Rückstand mit Alkohol aufgenommen wird, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus linearen oder verzweigten Alkylalkoholen mit einem bis vier Kohlenstoffatomen oder deren Mischungen, um die Isolierung von Gabapentin in polymorpher Form „FORM II“ zu ergeben.
6. Verfahren gemäß Anspruch 5, wobei der Alkohol Methylalkohol ist.
7. Verfahren gemäß Anspruch 5, weiterhin umfassend Schritt e), in welchem Gabapentin in polymorpher Form "FORM II", das in Schritt d) isoliert wurde, weiter durch Behandlung mit Alkohol, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus linearen oder verzweigten Alkylalkoholen mit einem bis vier Kohlenstoffatomen oder deren Mischungen, gereinigt wird.
8. Verfahren gemäß Anspruch 7, in welchem der Alkohol eine Methylalkohol/Isopropylalkohol-Mischung

ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen