



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 336 572**

51 Int. Cl.:
C07D 211/32 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04806734 .2**
96 Fecha de presentación : **22.07.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1761492**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.03.2007**

54 Título: **Oxalato de 1-bencil-4-[(5,6-dimetoxi-1-indanona)-2-il]-5-metil-piperidina (oxalato de donepezilo) y sus polimorfos.**

30 Prioridad: **29.06.2004 US 879816**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
14.04.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
14.04.2010

73 Titular/es: **USV Limited**
B.S.D. Marg Station Road, Govandi
Mumbai, Maharashtra 400 088, IN

72 Inventor/es:
Tarur, Venkatasubramanian, Radhakrishnan;
Sathe, Dhananjay, Govind;
Naidu, Avinash, Venkataraman y
Aher, Umesh, Parashram

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 336 572 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).

ES 2 336 572 T3

DESCRIPCIÓN

Oxalato de 1-bencil-4-[(5,6-dimetoxi-1-indanona)-2-il]-5-metil-piperidina (oxalato de donepezilo) y sus polimorfos.

Campo técnico

La presente invención se refiere a una sal de oxalato novedosa de 1-bencil-4-[(5,6-dimetoxi-1-indanona)-2-il]-5-metil-piperidina comúnmente conocida como donepezilo (1) y sus formas polimórficas y procedimiento de preparación de las mismas.

Antecedentes y Técnica Anterior

El procedimiento para la preparación de 1-bencil-4-[(5,6-dimetoxi-1-indanona)-2-il]-5-metil-piperidina se ha descrito en el documento JP A-64-79151 (documentos US-4895841, EP 296560).

La solicitud de patente japonesa, publicación número A-64-79151 (documentos US-4895841, EP 296560) describe ciertas sales de donepezilo, 1-bencil-4-[(5,6-dimetoxi-1-indanona)-2-il]-5-metil-piperidina y en particular la sal clorhidrato que tiene una acción excelente como un agente profiláctico y terapéutico contra la demencia senil, y en particular como un agente profiláctico y terapéutico contra la enfermedad de Alzheimer y un procedimiento industrial para producir la misma.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a una sal oxalato de 1-bencil-4-[(5,6-dimetoxi-1-indanona)-2-il]-5-metil-piperidina comúnmente conocido como Donepezilo (I), sus formas polimórficas y un procedimiento de preparación de las mismas, según las reivindicaciones 1 a 19.

El citado procedimiento de preparación de oxalato de donepezilo comprende disolver base de donepezilo en un primer disolvente para elaborar una primera solución; disolver ácido oxálico en un segundo disolvente para elaborar una segunda solución; combinar dicha primera solución y dicha segunda solución para elaborar una mezcla de reacción; y aislar a partir de dicha mezcla de reacción un oxalato de donepezilo (producto).

La presente invención se refiere adicionalmente a un procedimiento de preparación de polimorfos de dicha sal oxalato de donepezilo, en la que el citado procedimiento comprende: disolver dicho producto de donepezilo en un tercer disolvente para elaborar una segunda mezcla de reacción; y aislar de dicha segunda mezcla de reacción un polimorfo de donepezilo. La citada etapa de aislamiento comprende preferentemente mezclar dicha segunda mezcla de reacción con un antidisolvente; por lo que dicho polimorfo de donepezilo precipita a partir de dicha segunda reacción.

El patrón de difracción de rayos X en polvo de cristales de forma I de oxalato se muestra en la Figura 1.

El espectro de absorción de infrarrojos para la misma forma polimórfica, como se registra en bromuro de potasio, se muestra en la Figura 4.

El patrón de difracción de rayos X en polvo de cristales de forma II de oxalato se muestra en la Figura 2.

El espectro de absorción de infrarrojos para la misma forma polimórfica, como se registra en bromuro de potasio, se muestra en la Figura 5.

El patrón de difracción de rayos X en polvo de cristales de forma III de oxalato se muestra en la Fig. 3.

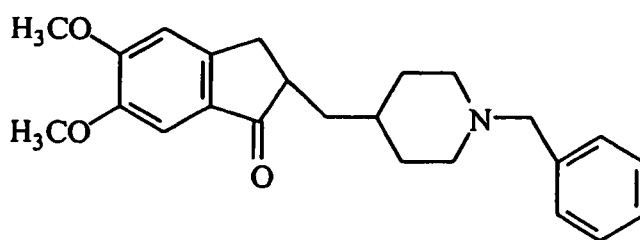
El espectro de absorción de infrarrojos para la misma forma polimórfica, como se registra en bromuro de potasio, se muestra en la Figura 6.

Adicionalmente, las composiciones farmacéuticas que comprenden cantidad terapéuticamente efectiva de la sal oxalato novedosa de donepezilo o su forma polimórfica según la reivindicación 20 se prevén también como parte de esta invención.

La presente invención se refiere también a un uso de oxalato de donepezilo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para la preparación de una composición farmacéutica para tratar a un animal de sangre caliente que sufre de demencia senil de enfermedad de Alzheimer.

Descripción detallada

El compuesto donepezilo, {(1-bencil)-4-[(5,6-dimetoxi-1-indanona)-2-il]-metil-piperidina), en adelante en este documento se refiere como Compuesto R.



Compuesto (R)

Se ha descubierto que el compuesto (R) se puede formar en una sal oxalato novedosa. La sal novedosa se puede preparar por un procedimiento eficiente, económico y reproducible y es particularmente adecuada para preparación a gran escala. La sal oxalato es por lo tanto sorprendentemente susceptible a procesamiento y formulación farmacéuticos a gran escala.

La presente invención se refiere también a tres formas polimórficas novedosas (I, II y III) de oxalato de donepezilo, que se caracterizan por difracción de rayos X en polvo y/o picos de absorción de infrarrojos registrados en bromuro de potasio.

Los cristales polimórficos de oxalato de compuesto (R) se refieren de ahora en adelante como forma de oxalato (I), forma de oxalato (II) y forma de oxalato (III).

El oxalato proporciona un punto de fusión en el intervalo de 170 a 180°C, tal como 175 a 180°C, para forma de oxalato (I), forma de oxalato (II); un punto de fusión en el intervalo de 95 a 96°C para forma de oxalato (III).

La presente invención comprende las sales de oxalato aisladas en una forma purificada.

Además, la invención proporciona las sales de oxalato en una forma farmacéuticamente aceptable, especialmente en forma de grandes cantidades; teniendo tal forma buenas propiedades de flujo, especialmente buenas propiedades de flujo en grandes cantidades.

La invención también proporciona un procedimiento para la preparación del oxalato, en el que 1-bencil-4-[(5,6-dimetoxi-1-indanona)-2-il]-metil-piperidina (compuesto R) se dispersa o disuelve preferentemente en un disolvente adecuado y se hace reaccionar con ácido oxálico; y posteriormente el oxalato formado se recupera por filtración.

Un disolvente adecuado es un alcohol, por ejemplo propan-2-ol, o un hidrocarburo, tal como tolueno, una cetona, tal como acetona, un éster, tal como acetato de etilo, un éter tal como tetrahydrofurano, un nitrilo tal como acetonitrilo, un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano.

La concentración del compuesto (R) está preferentemente en el intervalo desde el 3 hasta el 25% peso/volumen, más preferentemente en el intervalo desde el 5 hasta el 20%. La concentración de solución de ácido oxálico está preferentemente en el intervalo desde el 3 hasta el 50% peso/volumen.

La reacción se lleva a cabo usualmente a temperatura ambiente o a una temperatura elevada, aunque se puede emplear cualquier temperatura conveniente que proporcione el producto requerido. Una temperatura preferida está en el intervalo de aproximadamente 20 a aproximadamente 120°C, tal como 40°C a 90°C, o más preferentemente aproximadamente 70°C.

Los patrones de difracción en polvo de rayos X se han obtenido en D 8-Advance, Bruker Axe, Alemania, difractor equipado con detector de centelleo usando radiación $K\alpha$ de Cobre ($\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$) con intervalo de exploración entre $2-50 \theta$ (theta) a velocidad de exploración de $2^\circ/\text{minuto}$.

Breve descripción de los dibujos

Fig. 1 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo para cristales de forma (I) de oxalato.

Fig. 2 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo para cristales de forma (II) de oxalato.

Fig. 3 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo para cristales de forma (III) de oxalato.

Fig. 4 muestra un espectro de absorción de infrarrojos para cristales de forma (I) de oxalato.

Fig. 5 muestra un espectro de absorción de infrarrojos para cristales de forma (II) de oxalato.

ES 2 336 572 T3

Fig. 6 muestra un espectro de absorción de infrarrojos para cristales de forma (III) de oxalato.

Cristales de forma (I) de Oxalato

5 El patrón de difracción de rayos X en polvo de cristales de forma I de oxalato se muestra en la Fig. 1.

El espectro de absorción de infrarrojos para la misma forma polimórfica, como se registra en bromuro de potasio, se muestra en la Fig. 4.

10 *Cristales de forma (II) de Oxalato*

El patrón de difracción de rayos X en polvo de cristales de forma II de oxalato se muestra en la Figura 2.

15 El espectro de absorción de infrarrojos para la misma forma polimórfica, como se registra en bromuro de potasio, se muestra en la Figura 5.

Cristales de forma (III) de Oxalato

20 El patrón de difracción de rayos X en polvo de cristales de forma III de oxalato se muestra en la Figura 3. El espectro de absorción de infrarrojos para la misma forma polimórfica, como se registra en bromuro de potasio, se muestra en la Figura 6.

25 Las designaciones de ángulos de difracción de rayos X, intensidades de rayos X y valores de ondas infrarrojas ("IR") son aproximados; los valores numéricos aquí revelados se desean por lo tanto para abarcar un intervalo de aproximadamente $\pm 0,3$ aproximadamente cada valor establecido. Así, por ejemplo, el término "valores IR... como siguen; 407,0, 466,7, 499,5" se desea para abarcar valores de IR de un intervalo desde 406,7 hasta 407,3; y un intervalo desde 466,4 hasta 467,0; y un intervalo desde 499,2 hasta 499,8. De forma similar, los términos de la reivindicación que incorporan parámetros ilustrados por las Figuras no requieren igualdad exacta en características físicas; se espera una variación de aproximadamente $\pm 0,3$ en los parámetros mostrados en cada Figura.

30 Los procedimientos detallados para preparar las sales oxalato novedosas se dan a continuación, en los que, la base de donepezilo se prepara mediante un procedimiento como se describe en el documento US 6,649,765 B1; este documento se incorpora aquí mediante referencia.

35 En una realización preferida, el oxalato de donepezilo se elabora mediante un procedimiento que comprende:

- (a) disolver base de donepezilo en un primer disolvente para elaborar una primera solución;
- (b) disolver ácido oxálico en un segundo disolvente para elaborar una segunda solución;
- 40 (c) combinar dicha primera solución y dicha segunda solución para elaborar una mezcla de reacción; y
- (d) aislar de dicha mezcla de reacción un oxalato de donepezilo.

45 El citado primer disolvente es acetato de etilo.

El citado segundo disolvente se selecciona del grupo constituido: por acetona, propano-2-ol y metanol.

50 La citada etapa de aislamiento comprende evaporar dicho primer disolvente y dicho segundo disolvente.

El citado procedimiento comprende adicionalmente: (e) disolver dicho producto donepezilo en un tercer disolvente para elaborar una segunda mezcla de reacción; y (f) aislar a partir de dicha segunda mezcla de reacción un polimorfo de donepezilo.

55 El citado tercer disolvente se selecciona del grupo constituido por: agua, metanol y etanol.

El citado tercer disolvente comprende metanol y dicha etapa de aislamiento comprende evaporar dicho tercer disolvente a partir de dicha segunda mezcla de reacción.

60 La citada etapa de aislamiento comprende mezclar dicha segunda mezcla de reacción con un anti-disolvente; por lo que dicho polimorfo de donepezilo precipita a partir de dicha segunda reacción.

65 El citado antidisolvente se selecciona del grupo constituido por: éter dietílico, éter diisopropílico, acetona, propano-2-ol, n-hexano y tolueno.

El citado tercer disolvente se selecciona del grupo constituido por: dimetilformamida y diclorometano.

ES 2 336 572 T3

El citado tercer disolvente comprende dimetilformamida y dicha etapa de aislamiento comprende evaporar dicho tercer disolvente a partir de dicha segunda mezcla de reacción.

5 La citada etapa de aislamiento comprende: mezclar dicha mezcla de reacción con un antidisolvente; por lo que dicho polimorfo de donepezilo precipita a partir de dicha segunda reacción.

El citado antidisolvente se selecciona del grupo constituido por: tolueno y acetato de etilo.

10 El citado tercer disolvente comprende metanol y se mantiene a una temperatura de aproximadamente 40°C a aproximadamente 60°C, y dicha etapa de aislamiento comprende evaporar dicho tercer disolvente a partir de dicha segunda mezcla de reacción.

15 La citada mezcla de reacción se mantiene a una temperatura de aproximadamente 25°C y dicha etapa de aislamiento comprende evaporar dicho tercer disolvente a partir de dicha segunda mezcla de reacción.

Los autores de la presente invención discuten más adelante dieciocho Ejemplos. Los Ejemplos enseñan primero diversos procedimientos para preparar oxalato de donepezilo. Los Ejemplos después enseñan diversos procedimientos para procesar oxalato de donepezilo para elaborar cada una de las tres formas polimórficas de él. Aquí está una “Tabla de Contenidos” para los Ejemplos que siguen a continuación:

20 *Preparar oxalato de donepezilo*

Ejemplo 1: procedimiento para preparar oxalato de donepezilo mediante adición de ácido oxálico en acetona a base de donepezilo en acetato de etilo.

25 Ejemplo 2: procedimiento para preparar oxalato de de donepezilo mediante adición de ácido oxálico en propan-2-ol a base de donepezilo en acetato de etilo.

30 Ejemplo 3: procedimiento para preparar oxalato de donepezilo mediante adición de ácido oxálico en metanol a base de donepezilo en acetato de etilo.

Modificar oxalato de donepezilo para elaborar cristales de forma (I) de oxalato polimorfo

35 Ejemplo 4: disolver oxalato de donepezilo en metanol, seguido por adición de éter dietílico.

Ejemplo 5: disolver oxalato de donepezilo en metanol, seguido por adición de éter diisopropílico.

40 Ejemplo 6: disolver oxalato de donepezilo en etanol, seguido por adición de éter diisopropílico.

Ejemplo 7: disolver oxalato de donepezilo en acetona, seguido por adición de agua.

Ejemplo 8: disolver oxalato de donepezilo en agua, seguido por adición de propan-2-ol.

45 Ejemplo 9: disolver oxalato de donepezilo en etanol, seguido por adición de n-hexano.

Ejemplo 10: disolver oxalato de donepezilo en etanol y enfriar por debajo de 10°C.

50 Ejemplo 11: disolver oxalato de donepezilo en metanol, seguido por adición de tolueno.

Ejemplo 12: disolver oxalato de donepezilo en agua, seguido por adición de Acetonitrilo.

Ejemplo 13: disolver oxalato de donepezilo en tetrahidrofurano, seguido por adición de éter diisopropílico.

55 Los Ejemplos mencionados anteriormente enseñan que la sal de oxalato de donepezilo se disuelve en los disolventes respectivos calentando a 40 a 60°C.

Modificar oxalato de donepezilo para elaborar cristales de forma (II) de oxalato polimorfo

60 Ejemplo 14: disolver oxalato de donepezilo en diclorometano, seguido por adición de tolueno.

Ejemplo 15: disolver oxalato de donepezilo en dimetilformamida y enfriar por debajo de 10°C.

65 Ejemplo 16: disolver oxalato de donepezilo en diclorometano, seguido por adición de acetato de etilo.

ES 2 336 572 T3

Los Ejemplos mencionados anteriormente enseñan que la sal de oxalato de donepezilo se disuelve en los disolventes respectivos calentando a 40 a 60°C.

Modificar oxalato de donepezilo para elaborar cristales de forma (III) de oxalato polimorfo

5

Ejemplo 17: disolver oxalato de donepezilo en agua y mantener a temperatura ambiente (TA) durante 72 horas.

Ejemplo 18: disolver oxalato de donepezilo en mezcla de metanol-agua mantenida a TA durante 72 horas.

10

Los Ejemplos anteriormente mencionados enseñan que la sal de oxalato de donepezilo se disuelve en disolventes respectivos calentando a 40 a 60°C.

15 La forma polimórfica forma (I) de oxalato es identificable por una difracción de rayos X en polvo característica. Estos picos en el patrón de difracción de rayos X en polvo son aproximadamente como sigue:

N.º de Serie	Ángulo de Difracción (2θ°)	% de Intensidad (I/I ₀)
20 1.	5,92	17,0
2.	8,47	73,4
25 3.	10,30	13,8
4.	11,04	3,0
5.	11,89	100,0
30 6.	13,07	3,5
7.	13,74	14,0
8.	14,17	13,2
35 9.	15,00	4,4
10.	15,94	14,1
40 11.	16,88	21,2
12.	17,25	14,6
13.	17,67	7,3
45 14.	18,16	13,9
15.	18,90	5,3
50 16.	19,40	9,9
17.	19,67	13,5
18.	20,77	5,2
19.	21,29	7,8

55

60

65

ES 2 336 572 T3

	N.º de Serie	Ángulo de Difracción (2θ°)	% de Intensidad (I/I ₀)
5	20.	22,02	57,0
	21.	23,23	13,4
	22.	23,63	21,5
10	23.	23,98	24,5
	24.	24,79	6,5
	25.	26,26	7,9
15	26.	26,55	11,3
	27.	27,70	4,8
	28.	28,43	6,5
20	29.	29,03	5,6
	30.	32,01	3,3
	31.	33,35	4,1
25	32.	34,53	5,3
	33.	36,55	3,0
	34.	37,31	3,7
30	35.	41,35	3,9

Para el mismo polimorfo, los números de onda (cm⁻¹) de espectros de absorción infrarroja registrados en bromuro de potasio son aproximadamente como sigue: 3010,7, 2931,6, 2842,9, 2540,1, 2362,6, 2335,6, 1695,3, 1596,9, 1498,6, 1460,0, 1363,6, 1313,4, 1265,2, 1218,9, 1191,9, 116,7, 1035,7, 1008,7, 931,6, 852,5, 812,0, 759,9, 707,8, 599,8, 559,3, 499,5, 466,7 y 407,0.

La forma polimórfica forma (II) de oxalato es identificable por una difracción de rayos X en polvo característica. Estos picos en el patrón de difracción de rayos X en polvo son aproximadamente como sigue:

	N.º de Serie	Ángulo de Difracción (2θ°)	% de Intensidad (I/I ₀)
45	1.	10,264	13,6
	2.	11,872	10,5
	3.	12,634	3,2
50	4.	13,515	100
	5.	14,815	9,8
	6.	15,506	36,1

55

60

65

ES 2 336 572 T3

	N.º de Serie	Ángulo de Difracción ($2\theta^\circ$)	% de Intensidad (I/I ₀)
5	7.	16,219	16,5
	8.	16,790	15,2
	9.	17,498	1,9
10	10.	17,970	9,2
	11.	18,402	14,0
	12.	19,214	15,0
15	13.	19,953	8,0
	14.	20,2471	22,2
	15.	21,047	2,5
20	16.	21,656	5,2
	17.	22,199	29,0
	18.	22,860	19,9
25	19.	23,681	17,9
	20.	24,123	12,5
	21.	24,954	5,6
30	22.	25,282	3,5
	23.	25,951	3,3
	24.	26,552	15,4
35	25.	27,097	12,0
	26.	28,691	4,9
	27.	29,791	7,0
40	28.	30,186	6,4
	29.	31,283	6,9
	30.	32,402	4,8
45	31.	34,892	5,7
	32.	35,446	3,5
50	33.	43,329	3,2

Para el mismo polimorfo, los números de onda (cm^{-1}) de espectros de absorción infrarroja registrados en bromuro de potasio son aproximadamente como sigue: 418,5, 439,7, 459,0, 497,6, 559,3, 588,2, 669,3, 704,0, 719,4, 754,1, 806,2, 862,1, 941,2, 1012,6, 1037,6, 1066,6, 1120,6, 1151,4, 1188,1, 1220,9, 1249,8, 1265,2, 1315,4, 1361,7, 1386,7, 1404,1, 1421,4, 1438,8, 1454,2, 1469,7, 1502,4, 1554,5, 1591,2, 1631,7, 1693,4, 2327,9, 2360,7, 2542,0, 2839, 0, 2929,7 y 3010,7.

ES 2 336 572 T3

La forma polimórfica forma (III) de oxalato es identificable por una difracción de rayos X en polvo característica. Estos picos en el patrón de difracción de rayos X en polvo son aproximadamente como sigue:

N.º de Serie	Ángulo de Difracción (2θ°)	% de Intensidad (I/I ₀)
1.	6,968	31,5
2.	9,939	19,0
3.	10,454	10,2
4.	11,032	11,8
5.	13,104	8,4
6.	13,970	3,6
7.	15,788	100
8.	16,668	5,6
9.	18,314	4,5
10.	19,651	7,8
11.	19,994	6,0
12.	21,644	23,6
13.	21,992	28,5
14.	22,702	10,0
15.	23,312	28,6
16.	24,266	25,8
17.	24,978	3,5
18.	25,926	16,3
19.	26,778	14,5
20.	28,216	3,8
21.	28,779	16,2
22.	29,268	4,2
23.	30,101	3,5
24.	30,741	4,3
25.	31,977	7,5
26.	35,240	3,2
27.	36,274	4,8
28.	40,222	4,4

Para el mismo polimorfo, los números de onda (cm⁻¹) de espectros de absorción infrarroja registrados en bromuro de potasio son aproximadamente como sigue: 405, 432, 445,5, 470,6, 503,4, 561,2, 588,2, 607,5, 650, 705,9, 756, 769,5, 785,0, 800,4, 821,6, 864,1, 900,7, 923,8, 947,0, 968,2, 989,4, 1010,6, 1039,6, 1066,6, 1078,1, 1118,6, 1126,4, 1157,2, 1220,9, 1267,1, 1290,3, 1319,2, 1367,4, 1406,0, 1438,8, 1458,1, 1498,6, 1602,7, 1705,0, 1724,2, 2422,4, 2547,8, 2624,9, 2742,6, 2839,0, 2925,8, 2950,9, 3004,9, 3300, 3369,4 y 3571,9.

Ejemplos

Ejemplos 1 a 3: producción de oxalato de donepezilo.

Ejemplos 4 a 14: producción de cristales polimórficos de forma (I) de oxalato.

ES 2 336 572 T3

Ejemplos 14 a 16: producción de cristales polimórficos de forma (II) de oxalato.

Ejemplos 17 a 18: producción de cristales polimórficos de forma (III) de oxalato.

5

La presente invención se describirá ahora en más detalle con referencia a los siguientes ejemplos. Es innecesario decir que el alcance técnico de la presente invención no se limita a estos ejemplos.

10 Ejemplo 1

15 Se añadió ácido oxálico (5 gramos disueltos en 100 ml de acetona) a base de donepezilo (obtenida después de bencilación; la bencilación se conoce en la técnica, y se enseña por, por ejemplo, documento US 6,649,765) (10 gramos) en acetato de etilo (200 ml) lentamente con agitación. Después de la adición la masa de reacción se concentró a vacío. El sólido separado se filtró y se lavó con acetona y secado a 60°C proporcionó el compuesto del título con un rendimiento de 12 gramos (90,2%) y punto de fusión 176-77°C.

20 Ejemplo 2

25 Se añadió ácido oxálico (5 gramos disueltos en 100 ml de propan-2-ol) a base de donepezilo (obtenida después de bencilación) (10 g) en acetato de etilo (200 ml) lentamente con agitación. Después de la adición la masa de reacción se concentró a vacío. El sólido separado se filtró y lavó con acetona y secado a 60°C proporcionó el compuesto del título con un rendimiento de 12,5 gramos (96,9%) y punto de fusión 176-78°C.

25

Ejemplo 3

30 Se añadió ácido oxálico (5 gramos disueltos en 100 ml de metanol) a base de donepezilo (obtenida después de bencilación) (10 g) en acetato de etilo (200 ml) lentamente con agitación. Después de la adición la masa de reacción se concentró a vacío. Al residuo se añadieron 50 ml de propan-2-ol. El sólido separado se filtró y se lavó con propan-2-ol y secado a 70°C proporcionó el compuesto del título con un rendimiento de 12 gramos, 90,2%.

35 Ejemplo 4

40 Se disolvieron 5 gramos de oxalato de donepezilo (en cualquier forma) en 50 ml de metanol en calentamiento a 50°C. En agitación, se añadieron a temperatura ambiente 50 ml de éter dietílico. La agitación se continuó durante 1 hora después de la separación de los cristales. La filtración de los cristales y el secado a 60°C proporcionaron el compuesto del título con un rendimiento de 4,5 g (90%) y punto de fusión 177-178°C.

Ejemplo 5

45 Se disolvieron 5 gramos de oxalato de donepezilo (en cualquier forma) en 50 ml de metanol en calentamiento a 50°C. En agitación, se añadieron a temperatura ambiente 50 ml de éter diisopropílico. La agitación se continuó durante 1 hora después de la separación de los cristales. La filtración de los cristales y el secado a 60°C proporcionaron el compuesto del título con un rendimiento de 4,0 g (80%) y punto de fusión 177-178°C.

50

Ejemplo 6

55 Se disolvieron 5 gramos de oxalato de donepezilo (en cualquier forma) en 50 ml de metanol en calentamiento a 50°C. En agitación, se añadieron a temperatura ambiente 50 ml de éter diisopropílico. La agitación se continuó durante 1 hora después de la separación de los cristales. La filtración de los cristales y el secado a 60°C proporcionaron el compuesto del título con un rendimiento de 4,2 gramos (85%) y punto de fusión 176-178°C.

Ejemplo 7

60

Se disolvieron 5 gramos de oxalato de donepezilo (en cualquier forma) en 50 ml de agua a temperatura ambiente. En agitación, se añadieron a 50°C 100 ml de acetona. La agitación se continuó durante 1 hora después de la separación de los cristales. La filtración de los cristales y el secado a 60°C proporcionaron el compuesto del título con un rendimiento de 4,1 gramos (82%) y punto de fusión 176-178°C.

65

ES 2 336 572 T3

Ejemplo 8

Se disolvieron 5 gramos de oxalato de donepezilo (en cualquier forma) en 50 ml de agua a temperatura ambiente. En agitación, se añadieron a 50°C 100 ml de propan-2-ol. La agitación se continuó durante 2 horas después de la separación de los cristales a 15°C. La filtración de los cristales y el secado a 60°C proporcionaron el compuesto del título con un rendimiento de 4,6 g (92%) y punto de fusión 176-178°C.

Ejemplo 9

Se disolvieron 5 gramos de oxalato de donepezilo (en cualquier forma) en 50 ml de etanol en calentamiento a 50°C. En agitación, se añadieron a 50°C 50 ml de n-hexano. La agitación se continuó durante 1 hora después de la separación de los cristales. La filtración de los cristales y el secado a 60°C proporcionaron el compuesto del título con un rendimiento de 4,4 g (88%) y punto de fusión 176-178°C.

Ejemplo 10

Se disolvieron 5 gramos de oxalato de donepezilo (en cualquier forma) en 25 ml de metanol en calentamiento a 50°C. La agitación se continuó durante 1 hora con enfriamiento gradual. La agitación se continuó durante 1 hora después de la separación de los cristales a temperatura ambiente. La filtración de los cristales y el secado a 60°C proporcionaron el compuesto del título con un rendimiento de 4,0 g (80%) y punto de fusión 176-178°C.

Ejemplo 11

Se disolvieron 5 gramos de oxalato de donepezilo (en cualquier forma) en 50 ml de metanol en calentamiento a 50°C. En agitación, se añadieron a 50°C 100 ml de tolueno. La agitación se continuó durante 1 hora con enfriamiento gradual. La agitación se continuó adicionalmente durante 1 hora después de la separación de los cristales. La filtración de los cristales y el secado a 60°C proporcionaron el compuesto del título con un rendimiento de 4,4 gramos (88%) y punto de fusión 177-178°C.

Ejemplo 12

Se disolvieron 5 gramos de oxalato de donepezilo (en cualquier forma) en 50 ml de agua a temperatura ambiente. En agitación, a 50°C se añadieron 100 ml de acetonitrilo. La agitación se continuó durante 2 horas con enfriamiento gradual. La agitación se continuó adicionalmente durante 1 hora después de la separación de los cristales. La filtración de los cristales y el secado a 60°C proporcionaron el compuesto del título con un rendimiento de 4,0 gramos (80%) y punto de fusión 176-178°C.

Ejemplo 13

Se disolvieron 5 gramos de oxalato de donepezilo (en cualquier forma) en 50 ml de tetrahydrofurano en calentamiento a 50°C. En agitación, se añadieron a 40°C 100 ml de éter diisopropílico. La agitación se continuó durante 1 hora después de la separación de los cristales a 15°C. La filtración de los cristales y el secado a 60°C proporcionaron el compuesto del título con un rendimiento de 4,2 g (86%) y punto de fusión 177-178°C.

Ejemplo 14

Se disolvieron 5 gramos de oxalato de donepezilo (en cualquier forma) en 50 ml de diclorometano en calentamiento a 50°C. En agitación, se añadieron a 40°C 100 ml de tolueno. La agitación se continuó durante 1 hora después de la separación de los cristales. La filtración de los cristales y el secado a 60°C proporcionaron el compuesto del título con un rendimiento de 3,9 g (78%) y punto de fusión 177-178°C.

Ejemplo 15

Se disolvieron 5 gramos de oxalato de donepezilo (en cualquier forma) en 25 ml de dimetilformamida en calentamiento a 50°C. La agitación se continuó adicionalmente durante 1 hora después de la separación de los cristales a temperatura ambiente. La filtración de los cristales y el secado a 60°C proporcionaron el compuesto del título con un rendimiento de 3,9 g (78%) y punto de fusión 176-178°C.

ES 2 336 572 T3

Ejemplo 16

5 Se disolvieron 5 gramos de oxalato de donepezilo (en cualquier forma) en 50 ml de diclorometano en calentamiento a 50°C. En agitación, se añadieron a 40°C 100 ml de acetato de etilo. La agitación se continuó durante 1 hora con enfriamiento gradual. La agitación se continuó durante 1 hora después de la separación de los cristales. La filtración de los cristales y el secado a 60°C proporcionaron el compuesto del título con un rendimiento de 4,2 g (86%) y punto de fusión 177-178°C.

10 Ejemplo 17

15 Se disolvieron 5 gramos de oxalato de donepezilo (en cualquier forma) en 60 ml de agua en agitación a 50°C. La masa de reacción se mantuvo durante 72 horas a TA. La filtración de los cristales y el secado a 60°C proporcionaron el compuesto del título con un rendimiento de 4,1 g (82%) y punto de fusión de 95,4-96°C. Contenido en agua: 12,2% (por KF).

Ejemplo 18

20 Se disolvieron 5 gramos de oxalato de donepezilo (en cualquier forma) en mezcla de 50 ml de agua y 10 ml de metanol en calentamiento a 50°C. La masa de reacción se mantuvo durante 72 horas a TA. La filtración de los cristales y el secado a 60°C proporcionaron el compuesto del título con un rendimiento de 4,0 gramos (80%) y punto de fusión 95,5-96°C. Contenido en agua: 12,4% (por KF).

25 Dadas las enseñanzas de los autores de la presente invención en el presente documento, alguien de habilidad en la técnica sin experimentación indebida será capaz de hacer variaciones y modificaciones de lo anteriormente mencionado. Así, mientras los autores de la presente invención discuten numerosos ejemplos específicos aquí, pretenden que el alcance de su patente no esté definido por cualquiera/cualesquiera ejemplo(s) específico(s) proporcionado(s) aquí, sino por las reivindicaciones adjuntas.

30 Nótese que en las reivindicaciones, los autores de la presente invención han usado la palabra “un” para querer decir al menos uno (es decir, quizá más de uno). Así, por ejemplo, la frase de las reivindicaciones “un compuesto seleccionado del grupo constituido por A, B y C” comprende al menos uno de los compuestos enumerados, y también comprende combinaciones de más de uno de estos compuestos enumerados (por ejemplo, A y C conjuntamente).

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 336 572 T3

REIVINDICACIONES

1. Una sal oxalato de donepezilo (es decir 1-bencil-4-[(5,6-dimetoxi-1-indanona)-2-il]-5-metil-piperidina).

5

2. El oxalato de donepezilo de la reivindicación 1 que tiene una característica física seleccionada del grupo constituido por:

10 un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos en los siguientes valores de 2θ : 5,92, 8,47, 10,30, 11,04, 11,89, 13,07, 13,74, 14,17, 15,00, 15,94, 16,88, 17,25, 17,67, 18,16, 18,90, 19,40, 19,67, 20,77, 21,29, 22,02, 23,23, 23,63, 23,98, 24,79, 26,26, 26,55, 27,70, 28,43, 29,03, 32,01, 33,35, 34,53, 36,55, 37,31, 41,35 +/- 0,3 grados;

15 un espectro de absorción infrarroja que tiene los siguientes números de onda: 3010,7, 2931,6, 2842,9, 2540,1, 2362,6, 2335,6, 1695,3, 1596,9, 1498,6, 1460,0, 1363,6, 1313,4, 1265,2, 1218,9, 1191,9, 1116,7, 1035,7, 1008,7, 931,6, 852,5, 812,0, 759,9, 707,8, 599,8, 559,3, 499,5, 466,7, 407,0 cm^{-1} +/- 0,3 cm^{-1} ;

20 un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos en los siguientes valores de 2θ : 10,264, 11,872, 12,634, 13,515, 14,815, 15,506, 16,219, 16,790, 17,498, 17,979, 18,402, 19,214, 19,953, 20,471, 21,047, 21,656, 22,199, 22,860, 23,681, 24,123, 24,954, 25,282, 25,951, 26,552, 27,097, 28,691, 29,791, 30,186, 31,283, 32,402, 34,892, 35,446, 43,329 +/- 0,3 grados;

25 un espectro de absorción infrarroja que tiene los siguientes números de onda: 418,5, 439,7, 459,0, 497,6, 559,3, 588,2, 669,3, 704,0, 719,4, 754,1, 806,2, 862,1, 941,2, 1012,6, 1037,6, 1066,6, 1120,6, 1151,4, 1188,1, 1220,9, 1249,8, 1265,2, 1315,4, 1361,7, 1386,7, 1404,1, 1421,4, 1438,8, 1454,2, 1469,7, 1502,4, 1554,5, 1591,2, 1631,7, 1693,4, 2327,9, 2360,7, 2542,0, 2839,0, 2929,7, 3010,7 cm^{-1} +/- 0,3 cm^{-1} ;

30 un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos en los siguientes valores de 2θ : 6,968, 9,939, 10,454, 11,032, 13,104, 13,970, 15,788, 16,668, 18,314, 19,651, 19,994, 21,644, 21,992, 22,702, 23,312, 24,266, 24,978, 25,926, 26,788, 28,216, 28,779, 29,268, 30,101, 30,741, 31,977, 35,240, 36,274, 40,222 +/- 0,3 grados; y

35 un espectro de absorción infrarroja que tiene los siguientes números de onda: 405, 432, 445,5, 470,6, 503,4, 561,2, 588,2, 607,5, 650, 705,9, 756, 769,5, 785,0, 800,4, 821,6, 864,1, 900,7, 923,8, 947,0, 968,2, 989,4, 1010,6, 1039,6, 1066,6, 1078,1, 1118,6, 1126,4, 1157,2, 1220,9, 1267,1, 1290,3, 1319,2, 1367,4, 1406,0, 1438,8, 1458,1, 1498,6, 1602,7, 1670,2, 1705,0, 1724,2, 2422,4, 2547,8, 2624,9, 2742,6, 2839,0, 2925,8, 2950,9, 3004,9, 3300, 3369,4, 3571,9 cm^{-1} +/- 0,3 cm^{-1} .

40 3. El oxalato de donepezilo de la reivindicación 2 que comprende un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos en los siguientes valores de 2θ : 5,92, 8,47, 10,30, 11,04, 11,89, 13,07, 13,74, 14,17, 15,00, 15,94, 16,88, 17,25, 17,67, 18,16, 18,90, 19,40, 19,67, 20,77, 21,29, 22,02, 23,23, 23,63, 23,98, 24,79, 26,26, 26,55, 27,70, 28,43, 29,03, 32,01, 33,35, 34,53, 36,55, 37,31, 41,35 +/- 0,3 grados y un espectro de absorción infrarroja que tiene los siguientes números de onda: 3010,7, 2931,6, 2842,9, 2540,1, 2362,6, 2335,6, 1695,3, 1596,9, 1498,6, 1460,0, 1363,6, 1313,4, 1265,2, 1218,9, 1191,9, 1116,7, 1035,7, 1008,7, 931,6, 852,5, 812,0, 759,9, 707,8, 599,8, 559,3, 499,5, 466,7, 407,0 cm^{-1} +/- 0,3 cm^{-1} .

50 4. El oxalato de donepezilo de la reivindicación 2 que comprende un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos en los siguientes valores de 2θ : 10,264, 11,872, 12,634, 13,515, 14,815, 15,506, 16,219, 16,790, 17,498, 17,979, 18,402, 19,214, 19,953, 20,471, 21,047, 21,656, 22,199, 22,860, 23,681, 24,123, 24,954, 25,282, 25,951, 26,552, 27,097, 28,691, 29,791, 30,186, 31,283, 32,402, 34,892, 35,446, 43,329 +/- 0,3 grados y un espectro de absorción infrarroja que tiene los siguientes números de onda: 418,5, 439,7, 459,0, 497,6, 559,3, 588,2, 669,3, 704,0, 719,4, 754,1, 806,2, 862,1, 941,2, 1012,6, 1037,6, 1066,6, 1120,6, 1151,4, 1188,1, 1220,9, 1249,8, 1265,2, 1315,4, 1361,7, 1386,7, 1404,1, 1421,4, 1438,8, 1454,2, 1469,7, 1502,4, 1554,5, 1591,2, 1631,7, 1693,4, 2327,9, 2360,7, 2542,0, 2839,0, 2929,7, 3010,7 cm^{-1} +/- 0,3 cm^{-1} .

60 5. El oxalato de donepezilo de la reivindicación 2 que comprende un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos en los siguientes valores de 2θ : 6,968, 9,939, 10,454, 11,032, 13,104, 13,970, 15,788, 16,668, 18,314, 19,651, 19,994, 21,644, 21,992, 22,702, 23,312, 24,266, 24,978, 25,926, 26,788, 28,216, 28,779, 29,268, 30,101, 30,741, 31,977, 35,240, 36,274, 40,222 +/- 0,3 grados y un espectro de absorción infrarroja que tiene los siguientes números de onda: 405, 432, 445,5, 470,6, 503,4, 561,2, 588,2, 607,5, 650, 705,9, 756, 769,5, 785,0, 800,4, 821,6, 864,1, 900,7, 923,8, 947,0, 968,2, 989,4, 1010,6, 1039,6, 1066,6, 1078,1, 1118,6, 1126,4, 1157,2, 1220,9, 1267,1, 1290,3, 1319,2, 1367,4, 1406,0, 1438,8, 1458,1, 1498,6, 1602,7, 1670,2, 1705,0, 1724,2, 2422,4, 2547,8, 2624,9, 2742,6, 2839,0, 2925,8, 2950,9, 3004,9, 3300, 3369,4, 3571,9 cm^{-1} +/- 0,3 cm^{-1} .

65

ES 2 336 572 T3

6. Un procedimiento para preparar oxalato de donepezilo que comprende las etapas de:

- a) disolver base de donepezilo en un primer disolvente para elaborar una primera solución;
- b) disolver ácido oxálico en un segundo disolvente para elaborar una segunda solución;
- c) combinar dicha primera solución y dicha segunda solución para elaborar una mezcla de reacción; y
- d) aislar de dicha mezcla de reacción un producto oxalato de donepezilo.

7. El procedimiento de la reivindicación 6, en el que dicho primer disolvente es acetato de etilo.

8. El procedimiento de la reivindicación 6 ó 7, en el que dicho segundo disolvente está seleccionado de acetona, propan-2-ol y metanol.

9. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en el que la etapa de aislamiento comprende evaporar dicho primer disolvente y dicho segundo disolvente.

10. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, comprendiendo dicho procedimiento adicionalmente las etapas de:

- a) disolver dicho oxalato de donepezilo en un tercer disolvente para elaborar una segunda mezcla de reacción; y
- b) aislar de dicha segunda mezcla de reacción un polimorfo de oxalato de donepezilo.

11. El procedimiento de la reivindicación 10, en el que dicho tercer disolvente se selecciona del grupo constituido por agua, metanol y etanol.

12. El procedimiento de la reivindicación 11, en el que dicho tercer disolvente comprende metanol y dicha etapa aislante comprende evaporar dicho tercer disolvente a partir de dicha segunda mezcla de reacción.

13. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, en el que dicha etapa aislante comprende mezclar dicha segunda mezcla de reacción con un antidisolvente, por lo que dicho polimorfo de oxalato de donepezilo precipita a partir de dicha segunda mezcla de reacción.

14. El procedimiento de la reivindicación 13, en el que dicho antidisolvente se selecciona del grupo constituido por éter dietílico, éter diisopropílico, acetona, propan-2-ol, n-hexano y tolueno.

15. El procedimiento de la reivindicación 10, en el que dicho tercer disolvente se selecciona del grupo constituido por dimetilformamida y diclorometano.

16. El procedimiento de la reivindicación 15, en el que dicho tercer disolvente comprende dimetilformamida y dicha etapa de aislamiento comprende evaporar dicho tercer disolvente a partir de la segunda mezcla de reacción.

17. El procedimiento de la reivindicación 15 ó 16, en el que dicha etapa de aislamiento comprende mezclar dicha segunda mezcla de reacción con un antidisolvente, en el que dicho polimorfo de oxalato de donepezilo precipita a partir de dicha segunda mezcla de reacción.

18. El procedimiento de la reivindicación 17, en el que dicho antidisolvente se selecciona del grupo constituido por tolueno y acetato de etilo.

19. El procedimiento de la reivindicación 12, en el que dicha mezcla de reacción se mantiene a una temperatura de aproximadamente 25°C, y dicha etapa de aislamiento comprende evaporar dicho tercer disolvente a partir de dicha segunda mezcla de reacción.

20. Una composición farmacéutica que comprende oxalato de donepezilo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

21. Uso de oxalato de donepezilo como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para la preparación de una composición farmacéutica para tratar a un animal de sangre caliente que sufre de demencia senil de enfermedad de Alzheimer.

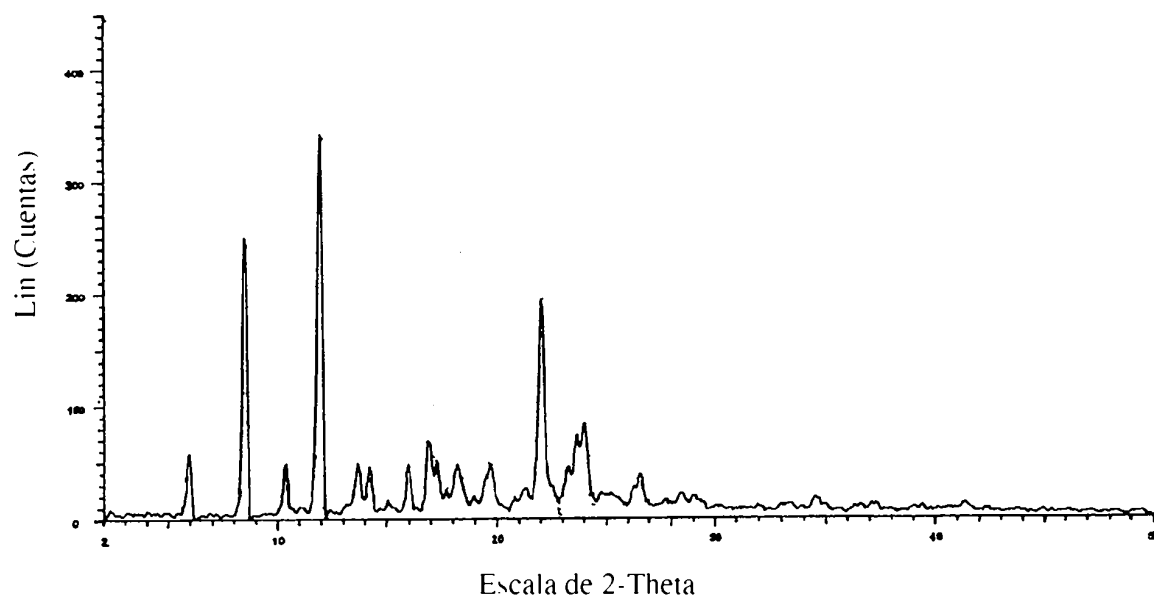


Figura 1

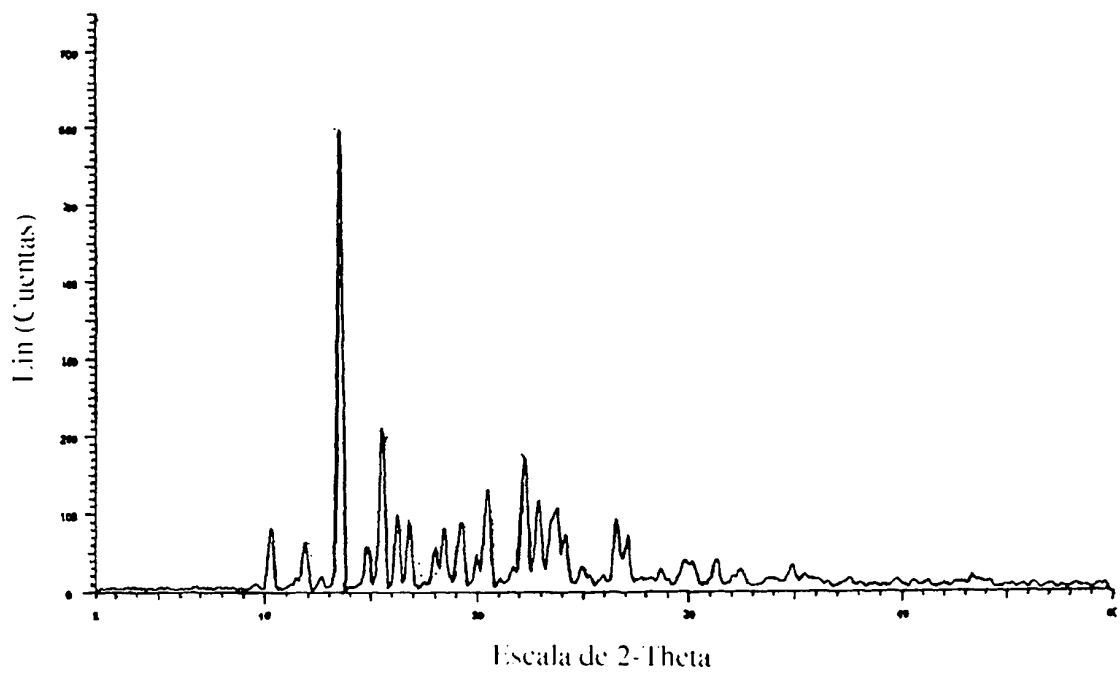


Figura 2

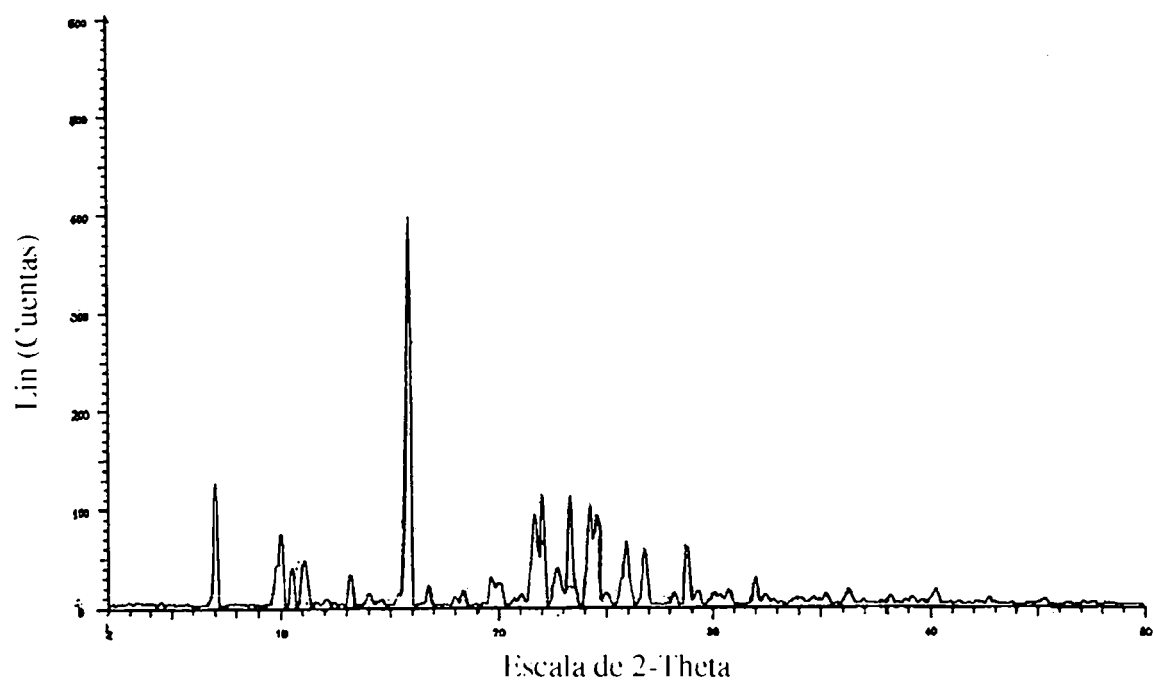


Figura 3

ES 2 336 572 T3

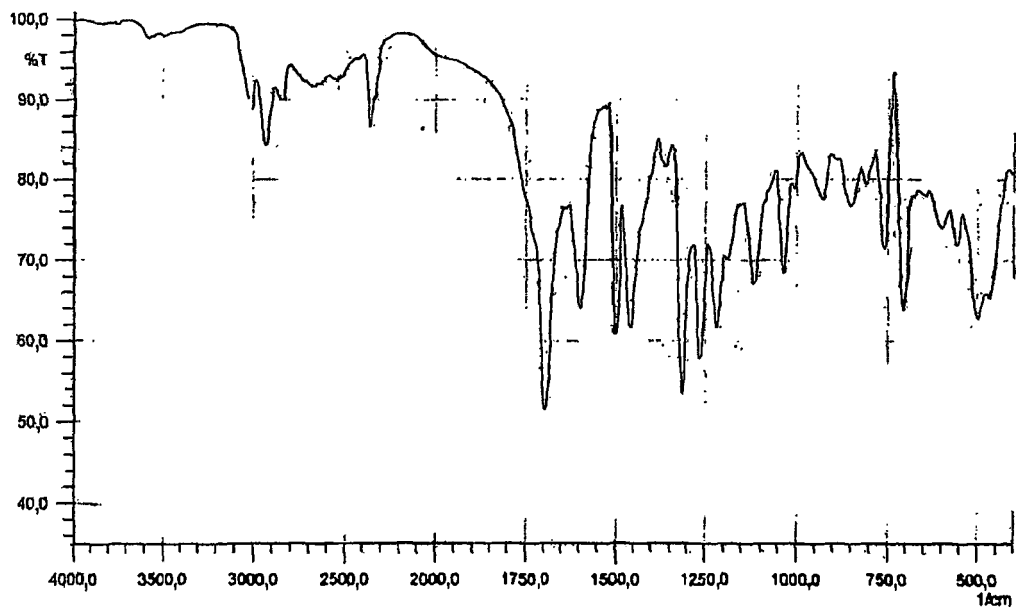


Figura 4

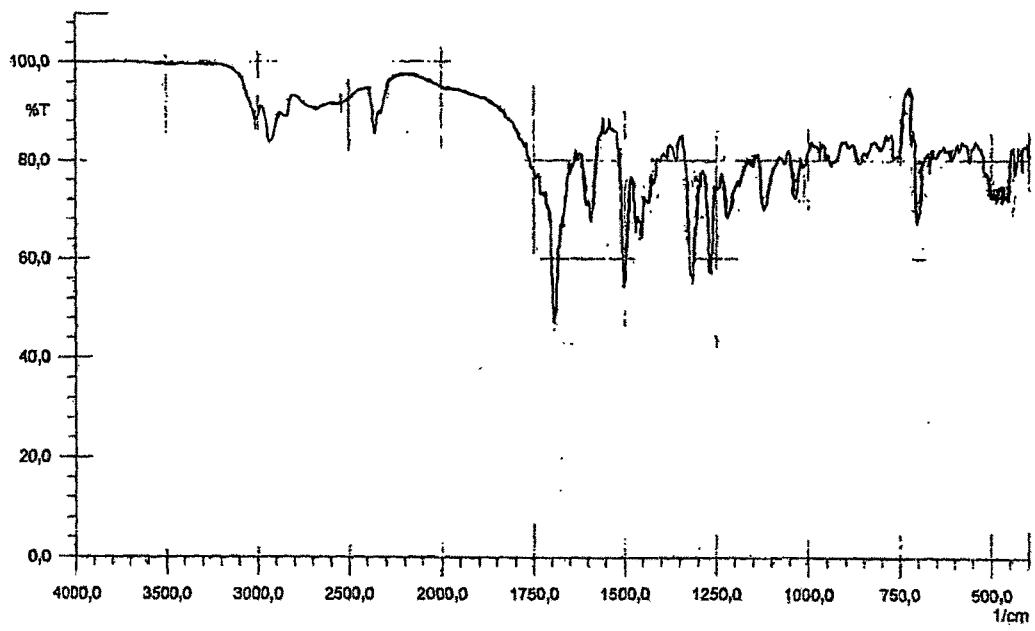


Figura 5

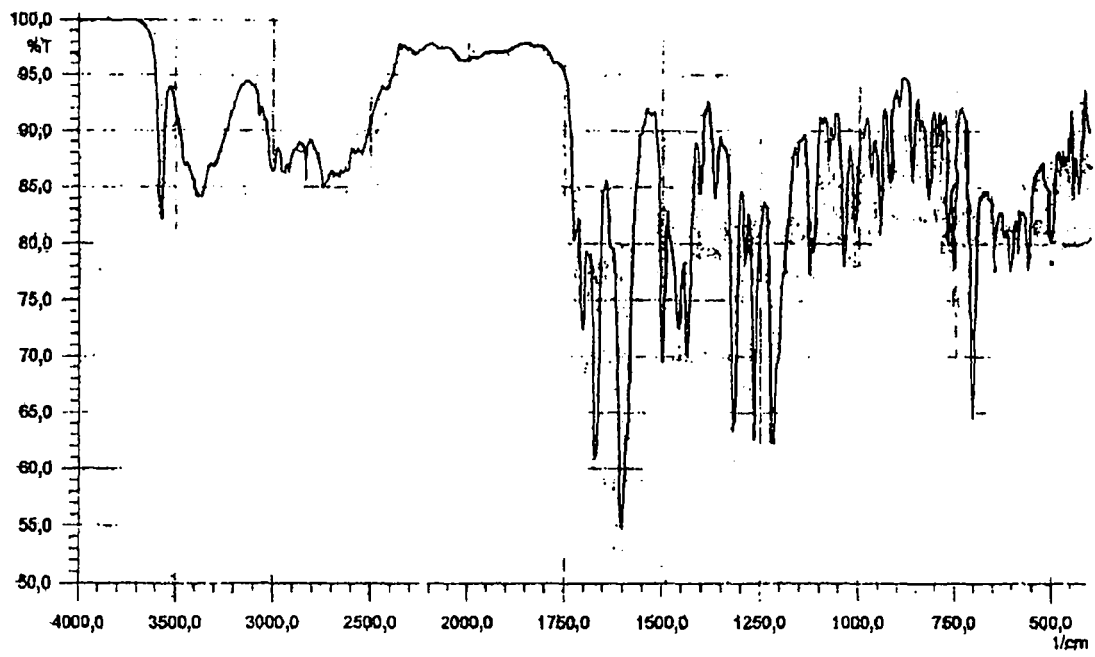


Figura 6