



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 282 766**

51 Int. Cl.:
C07D 211/32 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **04016772 .8**

86 Fecha de presentación : **15.07.2004**

87 Número de publicación de la solicitud: **1531151**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **18.05.2005**

54 Título: **Procedimiento para la preparación del clorhidrato de 1-bencil-4-[(5,6-dimetoxi-1-indanona)-2-il]metil piperidina (Donepezil HCl).**

30 Prioridad: **17.11.2003 US 714724**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.10.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.10.2007

73 Titular/es: **USV Limited
Bsd Marg., Station Road, Govandi
Mumbai 400088, Maharashtra, IN**

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

74 Agente: **Carpintero López, Francisco**

ES 2 282 766 T3

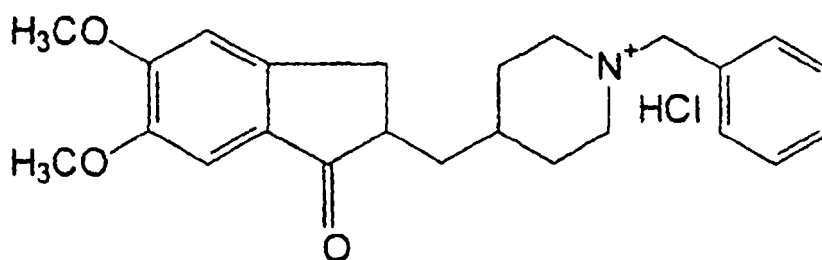
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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 la preparación del clorhidrato de 1-bencil-4-[(5,6-dimetoxi-1-indanona)-2-il]metil piperidina (Donepezil HCl).

Campo de la invención

Esta invención se relaciona con un procedimiento para la preparación del clorhidrato de 1-bencil-4-[(5,6-dimetoxi-1-indanona)-2-il]metil piperidina, (Donepezil HCl) de la fórmula



Formula I

Un compuesto de la fórmula I conocido comúnmente como Donepezil HCl se utiliza para el tratamiento de trastornos del Sistema Nervioso Central (SNC).

Descripción de la técnica relacionada

La patente No. 4,895,841 de los Estados Unidos de América describe la preparación de Donepezil HCl al hacer reaccionar el 5,6-dimetoxi-1-indanona con el 1-bencil-4-formilpiperidina, en presencia de una base fuerte tal como la diisopropilamida de litio, seguida por la reducción con el catalizador carbono de paladio (ejemplos 3 y 4). El rendimiento total de Donepezil HCl reportado fue de 50,8%. (62% x 82%).

La patente no. 5,606,064 de los Estados Unidos de América enseña la preparación de Donepezil HCl al hacer reaccionar 5,6-dimethoxy-1-indanona con piridina-4-aldehído. El 5,6-dimetoxi-2-(piridin-4-il)metil indano-1-ona resultante se hace reaccionar con el bromuro de bencilo para producir 1-bencil-4-[(5,6-dimetoxi-1-indanona-2-ilidina] bromuro de metil piridinio que en la reducción con el catalizador óxido de platino produjo Donepezil HCl. (Ejemplos 2, 4 y 6). Rendimiento total de Donepezil HCl 58,5% (87% x 83% x 81%).

La publicación del PCT No WO 97/22584 reporta la preparación de Donepezil HCl al hacer reaccionar piridina-4-aldehído con ácido malónico. El ácido resultante, 3-(piridin-4-il)-2-propiónico, fue reducido con rodio en el carbono, bajo atmósfera de hidrógeno para dar ácido 3-(piperidin-4-il)-2-propiónico que en la reacción con el clorocarbonato metílico dio ácido 3-[N-(metoxicarbonil)piperidin-4-il]propiónico. Haciendo reaccionar el ácido 3-[N-(metoxicarbonil)piperidin-4-il]propiónico con el oxalil clorhidrato, se obtiene metil 4-(2-clorocarboniletil)piperidin-1-carboxilato, el cual al hacer reaccionar con 1,2 dimetoxi benceno, en presencia del clorhidrato de aluminio, produjo 4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-oxopropil]piperidin-1-carboxilato. Haciendo reaccionar 4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-3-oxopropil]piperidin-1-carboxilato con el tetrametil diamino metano, se obtiene 4-[2-(3,4-dimetoxibenzoil)alil] piperidin-1-carboxilato que en tratamiento con ácido sulfúrico dio metil 4-(5,6-dimetoxi-1-indanon-2-il metil)piperidin-1-carboxilato. Descarboxilando el 4-(5,6-dimetoxi-1-indanon-2-il metil)piperidin-1-carboxilato se obtiene 5,6-dimetoxi-2-(piperidin-4-il metil)-1-indanona que al tratarlo con bromuro de bencilo produjo Donepezil HCl (ejemplo 1 a 6). Rendimiento total de Donepezil HCl 19,3% (70% x 84% x 100% x 68% x 79% x 61%).

La patente No. 6,252,081 de los Estados Unidos de América enseña la preparación de Donepezil HCl al hacer reaccionar derivados de 1-indanona con el éster del carbonato. El resultado, derivado del 2-alcoxicarbonil-1-indanona se halogena con (4-piridil)metil o una sal de este y se descarboxila sucesivamente para dar un derivado de la 2-(4-piridil)metil-1-indanona. Al hacer reaccionar el derivado 2-(4-piridil)metil-1-indanona con el bromuro de bencilo, se forman sus sales cuaternarias de amonio, que en la reducción con el catalítico óxido de platino da Donepezil HCl (ejemplos 1 a 3). Rendimiento total de Donepezil HCl el 82% (98% x 85% x 100% x 99%).

Los procedimientos de la técnica previa emplean 1-bencil-4-formil piperidina como material inicial, cuya síntesis es de bajo rendimiento e implica el uso de la diisopropil amida de litio. La reacción de 1-bencil-4-formil piperidina con 5,6-dimetoxi-1-indanona también implica el uso de diisopropil amida de litio y de temperaturas criogénicas, que son costosas y no son económicamente viables. La diisopropil amida de litio es tóxica y necesita ser tratada

cuidadosamente. Varias reducciones tiempo-selectivas de doble enlace para producir el clorhidrato de 1-bencil-4-[(5,6-dimetoxi-1-indanona)-2-il]metil piperidina, son difíciles de alcanzar. Además, la reducción selectiva del doble enlace para dar clorhidrato de 1-bencil-4-[(5,6-dimetoxi-1-indanona)-2-il]metil piperidina resulta en mucho tiempo acumulado, con la formación de los productos secundarios que son difíciles de separar. El rendimiento del producto es también afectado debido a la formación de los productos secundarios. El uso de la química del clorhidrato de oxalilo es difícil para una gran producción. Además la reacción de oxalilo también implica mucha protección y desprotección de la química y el rendimiento total es muy bajo. Las materias primas como clorocarbonato metílico o el diaminometil tetrametil son costosas y difíciles de encontrar comercialmente. Los procedimientos de la técnica previa son también consumidores de tiempo y difíciles de realizar pues implican muchos pasos.

Objetivos de la invención

Un objetivo de la invención es proporcionar un procedimiento para la preparación del clorhidrato de 1-bencil-4-[(5,6-dimetoxi-1-indanona)-2-il]metil piperidina que elimine la formación de subproductos y dé un alto rendimiento del producto y sea eficiente y económico.

Otro objetivo de la invención es proporcionar un procedimiento para la preparación del clorhidrato de 1-bencil-4-[(5,6-dimetoxi-1-indanona)-2-il]metil piperidina que emplee menos número de pasos de reacción y sea menos desperdiciador de tiempo, fácil y conveniente de realizar.

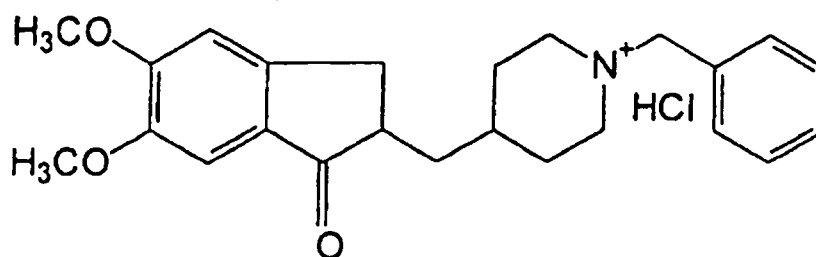
Otro objetivo de la invención es proporcionar un procedimiento para la preparación del clorhidrato de 1-bencil-4-[(5,6-dimetoxi-1-indanona)-2-il]metil piperidina que elimine el uso de reactivos peligrosos y sea seguro al realizarlo.

Otro objetivo de la invención es proporcionar un procedimiento para la preparación del clorhidrato de 1-bencil-4-[(5,6-dimetoxi-1-indanona)-2-il]metil piperidina que emplee materias primas más baratas y fácilmente disponibles.

Otro objetivo de la invención es proporcionar un procedimiento para la preparación del clorhidrato de 1-bencil-4-[(5,6-dimetoxi-1-indanona)-2-il]metil piperidina que sea conveniente para la escala industrial.

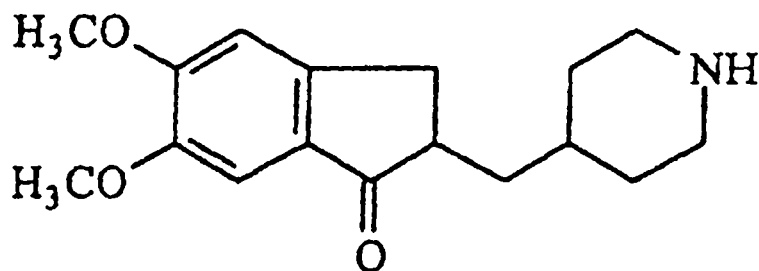
Descripción detallada de la invención

Según la actual invención, se proporciona un procedimiento para la preparación del clorhidrato de 1-bencil-4-[(5,6-dimetoxi-1-indanona)-2-il]metil piperidina (Donepezil HCl de la fórmula I),



Formula I

que comprende la hidrogenación del 5,6-dimetoxi-2-(piridin-4-il)metil indano-1-ona con un catalizador de metal noble o un derivado no oxidante de un catalizador de metal noble en ácido acético a 20-100°C y presión de 69-618 kPa (10-90 psi M) para formar 4-[(5,6-dimetoxi-1-indanona)-2-il]metil piperidina de la fórmula II,



Formula II

ES 2 282 766 T3

la cual fue alquilada con un agente alquilante en un solvente orgánico a 20-80°C. El solvente conveniente usado con un catalizador de metal noble o con un derivado no oxidante de un catalizador de metal noble es ácido acético.

Un catalizador del metal noble usado en la hidrogenación puede ser metal de paladio, de rodio o de rutenio. Un derivado no oxidante de un catalizador de metal noble se puede también utilizar, por ejemplo un clorhidrato o un sulfato de un metal noble seleccionado de un grupo que consiste en paladio, en rodio y en rutenio.

El catalizador del metal noble o el derivado no oxidante de un catalizador de metal noble se puede apoyar en un portador, tal como carbono, carbonato de calcio, sulfato de bario o alúmina. Un portador preferido es carbono.

Un catalizador preferido de metal noble es paladio. Una condición preferible para la hidrogenación con un catalizador de metal noble es una concentración de 10% de paladio en el carbono.

Generalmente la hidrogenación usando un catalizador de metal noble o un derivado no oxidante de un catalizador de metal noble se realiza a 20-100°C y una presión de 69-618 kPa (10-90 psi M). Preferiblemente la hidrogenación usando un catalizador de metal noble o un derivado no oxidante de un catalizador de metal noble se realiza a 70-80°C y a una presión de 309-378 kPa (45-55 psi M). Mas preferiblemente la hidrogenación usando un catalizador de metal noble o un derivado no oxidante de un catalizador de metal noble se realiza a 75°C y a una presión de 343 kPa (50 psi M).

El agente alquilante puede ser bromuro de bencilo o clorhidrato de bencilo, preferiblemente bromuro de bencilo.

El solvente orgánico usado en la reacción alquilante puede ser diclorometano, trietil diclorometano de la amina o de mezclas de estos preferiblemente y mezcla de trietilamina.

Generalmente la alquilación se realiza a 20-80°C, preferiblemente a 30-40°C.

El procedimiento de las formas de realización preferidas elimina la formación de subproductos y da un alto rendimiento del producto (aproximadamente 92%). Emplea materias primas más baratas y fácilmente disponibles y elimina el uso de reactivo peligrosos. Es, por lo tanto, eficiente y económico y seguro al realizar. Abarca solamente dos pasos y es, por lo tanto, menos desperdiciador de tiempo y es fácil y conveniente al realizar. Por las razones previamente descritas, es también conveniente para la producción en escala industrial.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención, pero no limitan el alcance de esta.

Ejemplo 1

4-[(5,6-dimetoxi-1-indanona)-2-il]metil piperidina (II)

10 g (0.035 moles) del 5,6-dimetoxi-2-(piridin-4-il)metilen indano-1-ona y 1 g de paladio en carbono (el 10%) fueron suspendidos en el ácido acético (300 ml) a 343 kPa (50 psi) y a 75°C. por 4 horas. El paladio fue filtrado y lo filtrado fue concentrado. El residuo fue tratado con una solución acuosa de bicarbonato de sodio al 10% y la solución fue extraída 3 veces con diclorometano (3 x 100 ml), secado sobre sulfato de sodio y concentrado hasta sequedad.

El rendimiento de 4-[(5,6-dimetoxi-1-indanona)-2-il]metil piperidina fue de 10,1 g (99%). El correspondiente clorhidrato de I tiene, mp 248-250°C, lit. mp. 249-50°C, (síntesis que adopta diversas rutas sintéticas, USP-4,895,841).

¹H NMR, (base, 200 MHz CDCl₃) δ (ppm) 7,1 (s, 1H), 6,9 (s, 1H), 3,9 (s, 3H), 3,8 (s, 3H), 3,0-3,2 (m, 3H), 2,6-2,7(m, 4H), 2,2 (bs; 1H, intercambiados con D₂O), 1,6-1,7 (m, 4H), 1,2-1,3 (m, 3H).

Ejemplo 2

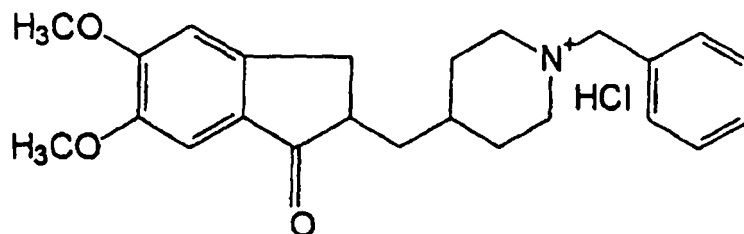
Clorhidrato de 1-bencil-4-[(5,6-dimetoxi-1-indanona)-2-il]metil piperidina

10 g (0,0346 moles) de 4-[(5,6-dimetoxi-1-indanona)-2-il]metil piperidina fueron disueltos en 100 ml de diclorometano seguido por 6,5 g de bromuro de bencilo y 13 g de trietil amina. La reacción de la mezcla fue sometida a reflujo por 4 horas. La reacción de la mezcla fue filtrada y lo filtrado fue concentrado para producir 1-bencil-4-[(5,6-dimetoxi-1-indanona)-2-il]metil piperidina base libre que fue redisuelta en 100 ml de metanol seguido por la adición de 10 ml de ácido clorhídrico metanólico (10%). La reacción de la mezcla fue enfriada a 10 grados y el sólido que resultó fue filtrado y lavado con metanol enfriado.

Rendimiento 13,16 g (92%). Mp 210-212°C ¹H NMR (200 MHz CDCl₃) δ (ppm) 7,4 (m, 5H), 6,9 (s, 1 H), 4,0 (s, 3H), 3,9 (s, 3H), 3,5 (s, 2H), 3,2 (dd, 1 H), 2,9 (d, 2H), 2,7 (m, 2H), 2,0-1,4 (m, 9H). Rendimiento total 95,5% (99% x 92%).

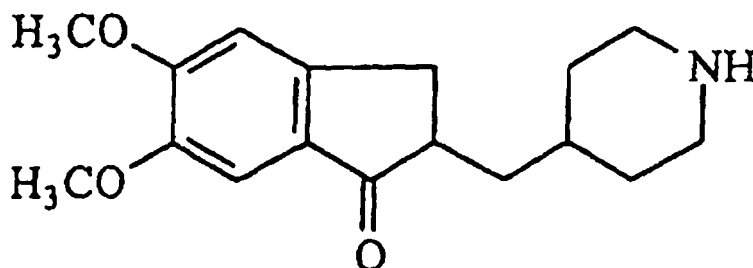
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de clorhidrato de 1-bencil-4-[(5,6-dimetoxi-1-indanona)-2-il] metil-piperidina, (Donepezil HCL) de la fórmula I,



Formula I

que comprende la hidrogenación del 5,6-dimetoxi-2-(piridin-4-il)metilen indano-1-ona con un catalizador de metal noble o un derivado no oxidante de un catalizador de metal noble en ácido acético a 20 - 100°C y a presión de 69 - 618 kPa de la fórmula II,



Formula II

la cual fue alquilada con un agente alquilante en un solvente orgánico a 20-80°C.

2. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que el metal noble es seleccionado del grupo constituido por paladio, rodio, y rutenio metálicos.

3. El procedimiento según la reivindicación 2, en el que el catalizador de metal noble es paladio metálico.

4. El procedimiento según la reivindicación 3, en el que el paladio metálico está a una concentración de 10%.

5. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que el derivado no oxidante de un catalizador de metal noble es un clorhidrato o un sulfato de un metal noble seleccionado de un grupo constituido por paladio, rodio y rutenio.

6. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el catalizador de metal noble o el derivado no oxidante de un catalizador de metal noble esta soportado en un portador seleccionado del grupo constituido por carbono, carbonato de calcio, sulfato de bario y de alúmina.

7. El procedimiento según la reivindicación 6, en el que el portador es carbono.

8. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que la hidrogenación se realiza a 70 - 80°C.

9. El procedimiento según la reivindicación 8, en donde la hidrogenación se realiza a 75°C.

10. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que la hidrogenación se realiza a una presión de 309 - 378 kPa.

ES 2 282 766 T3

11. El procedimiento según la reivindicación 10, en el que la hidrogenación es realizada aproximadamente a una presión de 343 kPa.

5 12. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que la alquilación se realiza con el bromuro de bencilo como agente alquilante.

13. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que la alquilación se realiza en una mezcla de diclorometano/trietilamina.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65