



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 275 066**

(51) Int. Cl.:

**A61K 31/445** (2006.01)

**C07D 211/32** (2006.01)

**C07D 211/34** (2006.01)

**A61P 25/28** (2006.01)

(12)

### TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **03253336 .6**

(86) Fecha de presentación : **28.05.2003**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1386607**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **04.02.2004**

(54) Título: **Procedimiento para la preparación de Donepezilo.**

(30) Prioridad: **30.07.2002 IL 150982**

(73) Titular/es: **CHEMAGIS Ltd.**  
**3 Hashlosha Street, P.O. Box 9091**  
**Tel Aviv 61090, IL**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.06.2007**

(72) Inventor/es: **Kaspi, Joseph;**  
**Lerman, Ori;**  
**Arad, Oded;**  
**Alnabari, Mohammed y**  
**Sery, Yana**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.06.2007**

(74) Agente: **Torner Lasalle, Elisabet**

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

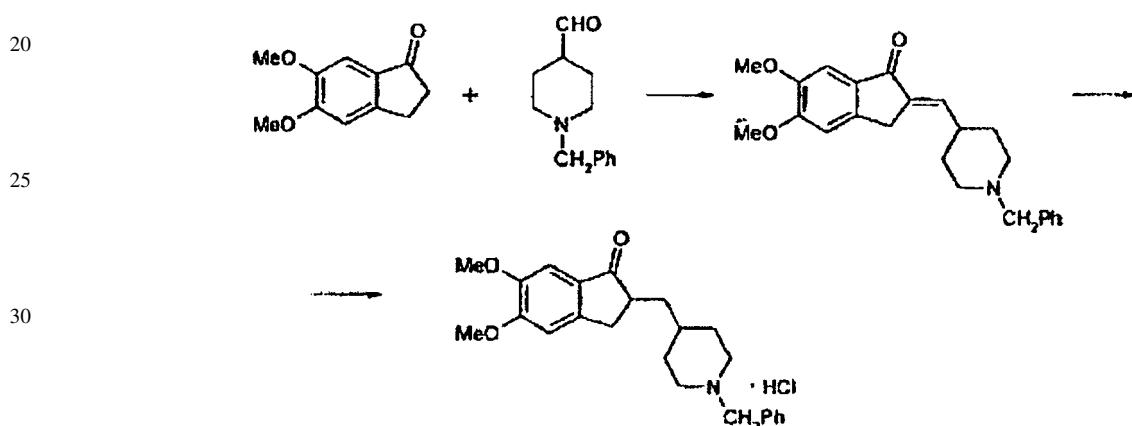
Procedimiento para la preparación de Donepezilo.

5 La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de la 1-bencil-4-[(5,6-dimetoxiindan-1-on-2-il)metil]piperidina (Donepezilo) y a nuevos intermedios de la misma. El Donepezilo es útil en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

## Estado de la técnica

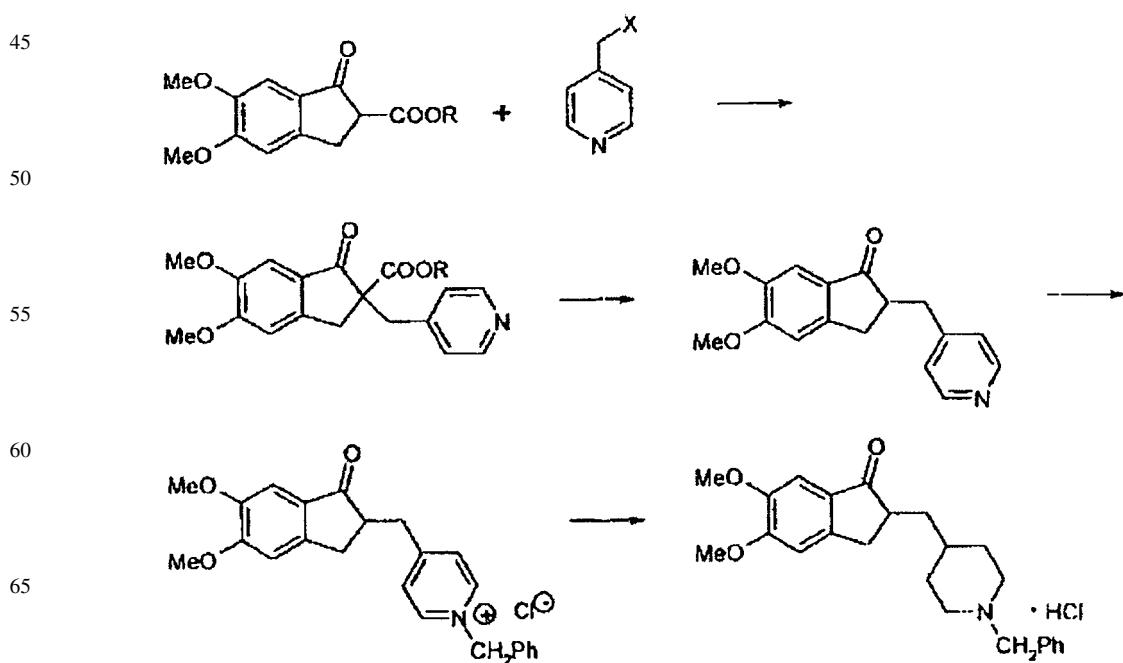
10 El clorhidrato de Donepezilo es un útil intensificador de la memoria introducido por la compañía farmacéutica japonesa Eisai. Su preparación se describió en la patente no. EP 296560. En esta patente el Donepezilo se producía por reacción de 5,6-dimetoxi-1-indanona con 1-bencil-4-formilpiperidina en presencia de una base fuerte, tal como disisopropilamida de litio seguida por reducción del doble enlace. De acuerdo con este método, se obtenía el Donepezilo  
15 (Esquema 1).

Esquema 1



20 La solicitud de patente WO 99/36405 describe otro procedimiento para la síntesis de Donepezilo. De acuerdo con esta patente, se hacen reaccionar 2-alcoxicarbonil-1-indanonas con una mitad de haluro de (4-piridinil)metilo seguido por hidrólisis y descarboxilación para dar el derivado 2-(4-piridinil)metil-1-indanona. A continuación se lleva a cabo una reacción con haluros de bencilo para obtener la correspondiente sal de amonio cuaternario, y seguido por 25 hidrogenación del anillo de piridina para obtener el Donepezilo (Esquema 2).

Esquema 2

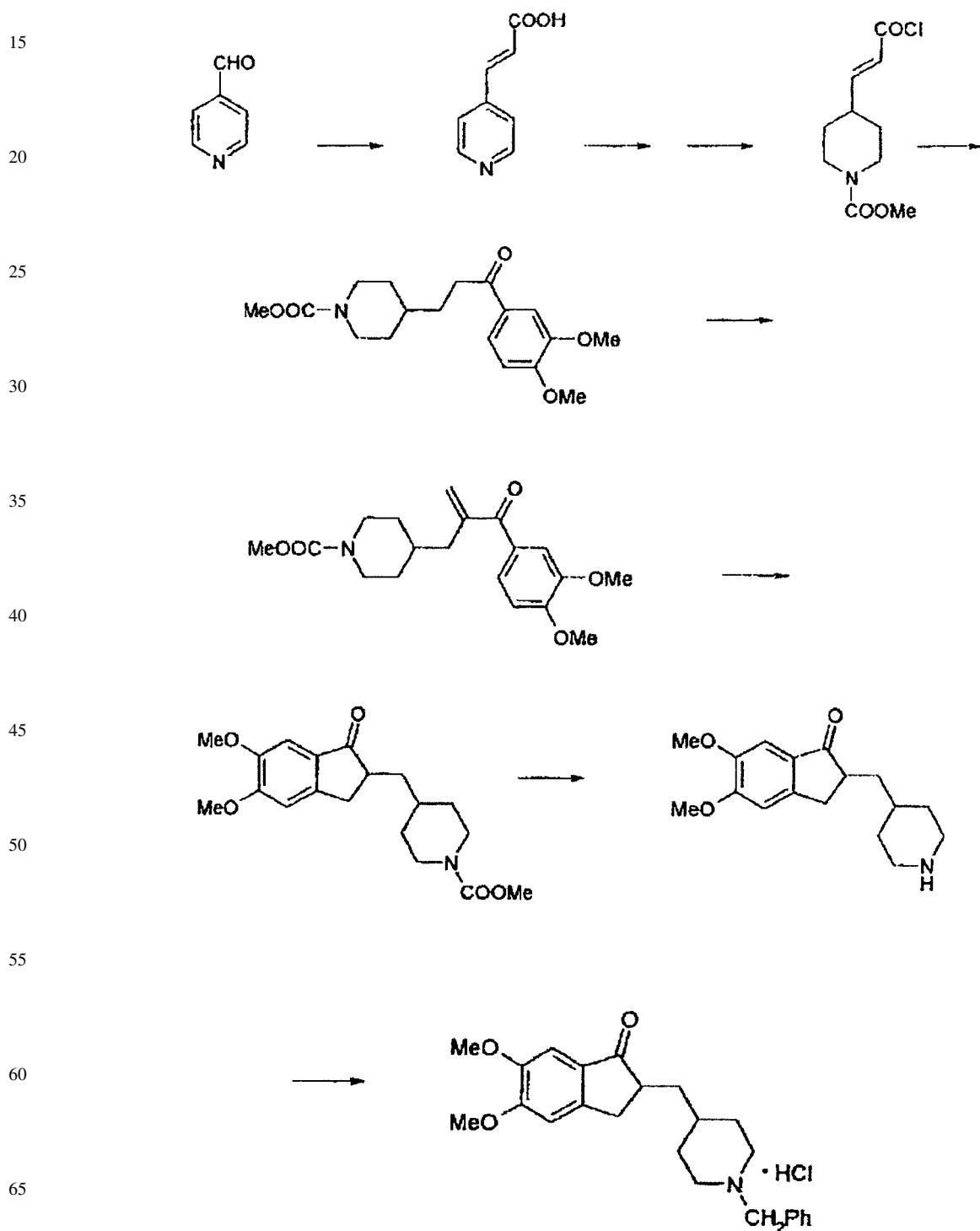


La solicitud de patente WO 97/22584 describe la preparación de Donepezilo por reacción del piridin-4-carboxaldehído con ácido malónico para dar el ácido 3-(piridin-4-il)-2-propenoico, seguido por hidrogenación del doble enlace para dar el ácido 3-(piperidin-4-il)-2-propiónico. La reacción de este intermedio con cloroformiato de metilo proporciona el ácido 3-[N-(metilcarbonil)piperidin-4-il]propiónico. Esto fue seguido por reacción con cloruro de oxalilo para dar el 4-(2-clorocarboniletílico)piperidin-1-carboxilato. La reacción con 1,2-dimetoxibenceno en presencia de clo-

5 ruro de aluminio proporcionó el 4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-3-oxopropil]piperidin-1-carboxilato de metilo. La reacción con tetrametildiaminometano proporcionó el 4-[2-(3,4-dimetoxibenzoil)alil]piperidin-1-carboxilato. La reacción con ácido sulfúrico proporcionó el 4-(5,6-dimetoxi-1-oxoindan-2-il)metilpiperidin-1-carboxilato. Esto fue seguido por el

10 tratamiento con base para dar la 5,6-dimetoxi-2-(piperidin-4-ilmetil)indan-1-ona, y a continuación la reacción con bromuro de bencilo proporcionó el Donepezilo (Esquema 3).

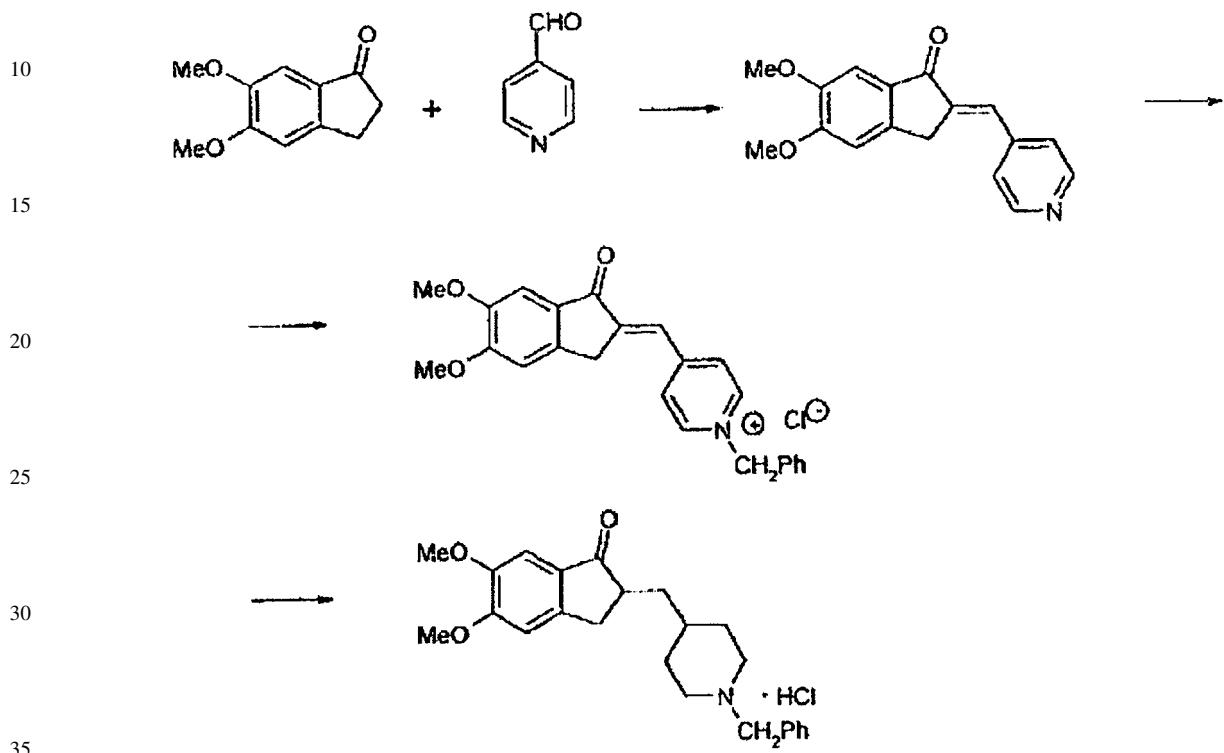
Esquema 3



ES 2 275 066 T3

La solicitud de patente EP 711756 describe la preparación de Donepezilo por reacción de 5,6-dimetoxi-1-indanona con piridin-4-aldehído para dar la 5,6-dimetoxi-2-(piridin-4-il)metilenindan-1-ona. La reacción con bromuro de bencilo proporcionó el bromuro de 1-bencil-4-(5,6-dimetoxiindan-1-on-2-ilideno)metilpiridinio. La hidrogenación en presencia de óxido de platino proporcionó el Donepezilo (Esquema 4)

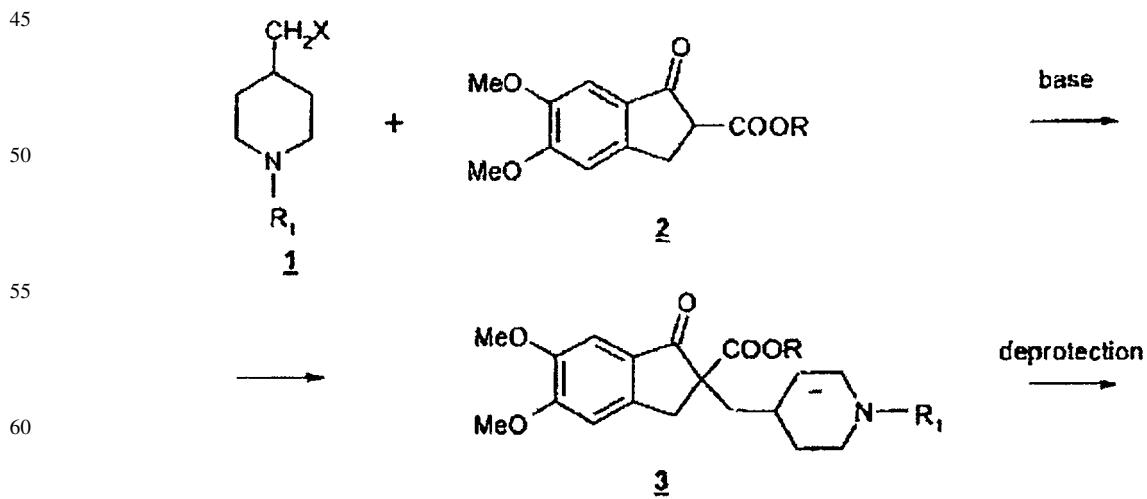
## Esquema 4

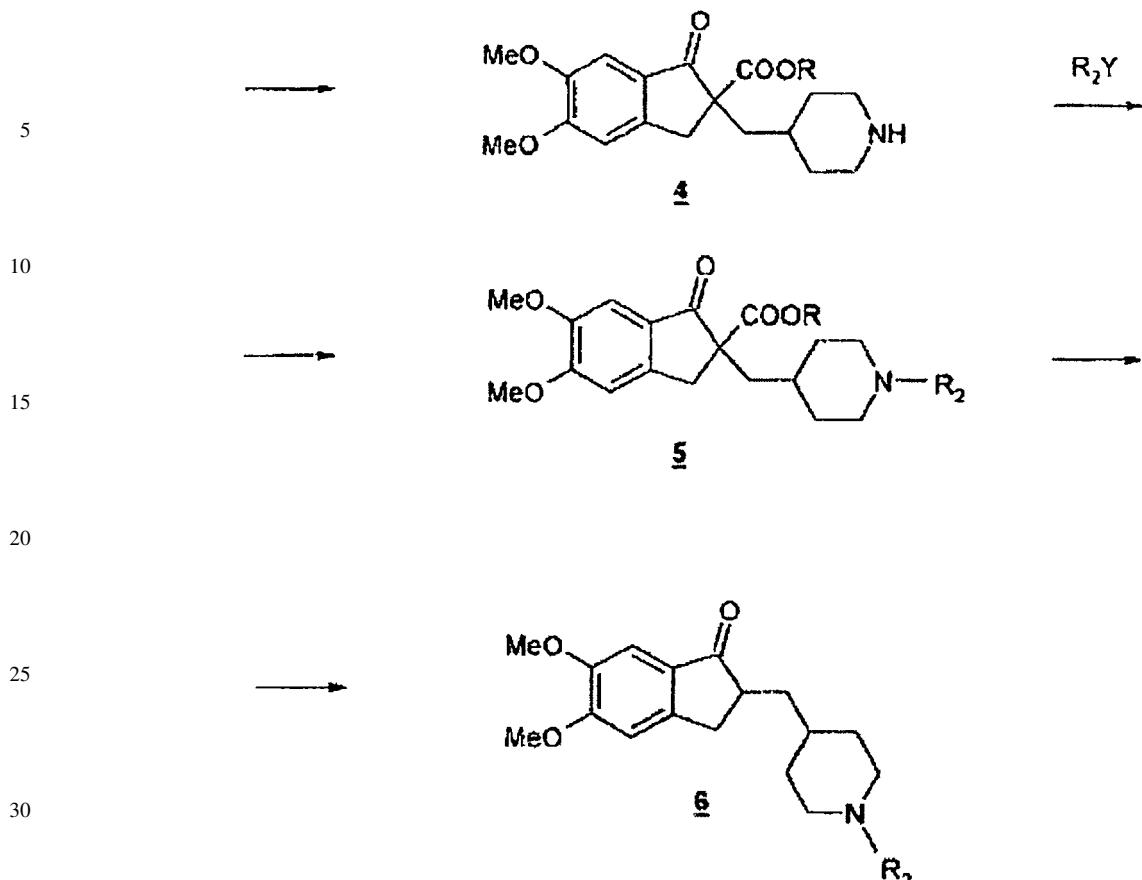


### **Resumen de la invención**

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la síntesis de 1-bencil-4-[(5,6-dimetoxiindan-1-on-2-il)methyl]piperidina (Donepezilo). En el esquema sintético se obtienen y se describen nuevos intermedios. El Esquema 5 proporciona la descripción del nuevo procedimiento.

## Esquema 5





La 4-metilpiperidina N-protégida y activada (1), en donde X representa un grupo saliente y R<sub>1</sub> representa un grupo protector de N, reacciona con 2-alcoxicarbonil-5,6-dimetoxiindan-1-ona (2), en donde R representa un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o un grupo aralquilo, proporcionando la 4-[(2-alcoxicarbonil-5,6-dimetoxi-indan-1-on-2-il)metil]-N-protégido piperidina] (3). El compuesto 3 es desprotegido proporcionando la 4-[(2-alcoxicarbonil-5,6-dimetoxi-indan-1-on-2-il)metil]piperidina) de fórmula 4 en donde R es tal como se ha definido anteriormente. Este compuesto se hace reaccionar con un compuesto de fórmula R<sub>2</sub>Y en donde R<sub>2</sub> es un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o un grupo aralquilo e Y es un grupo saliente para proporcionar un compuesto de tipo 5 en donde R<sub>2</sub> e Y son tal como se han definido anteriormente. El compuesto 5 se somete a hidrólisis seguido por descarboxilación para proporcionar un compuesto de tipo 6 en donde R<sub>2</sub> es tal como se ha definido anteriormente. En el caso en que R<sub>2</sub> sea un grupo bencílico el compuesto 6 es el Donepezilo el cual es un fármaco útil para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

Los nuevos compuestos representados por las fórmulas generales 3, 4 y 5 se aislaron e identificaron como intermedios en dicho procedimiento y son partes de esta invención.

La invención se describe en mayor detalle a continuación.

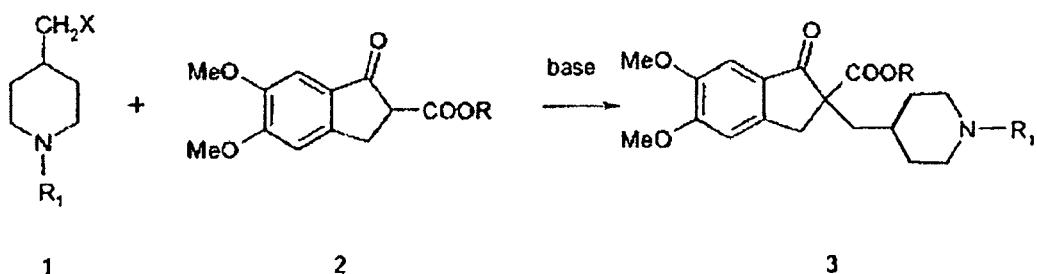
#### Etapa 1

##### *Reacción de acoplamiento*

Se hace reaccionar un compuesto de fórmula 1 con un compuesto de fórmula 2, en donde R es un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> tal como metilo, etilo, t-Bu o un grupo aralquilo tal como un grupo bencílico (opcionalmente sustituido). R<sub>1</sub> es cualquier grupo protector de N apropiado, tal como el t-Butoxicarbonilo (t-BOC), el Benciloxicarbonilo (CBZ), y trifenilmetilo. X es un grupo saliente, tal como haluro, mesilato o tosilato, preferiblemente yoduro.

5

10



La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura comprendida entre 0-120°C, preferiblemente a 30-70°C, en presencia de una base adecuada, tal como un hidruro de metal alcalino, un alcóxido de metal alcalino, un carbonato de metal alcalino, o un hidróxido de metal alcalino. El carbonato potásico es la base preferida. Pueden utilizarse una variedad de disolventes, tales como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), etanol, y metanol. El disolvente preferido es DMF.

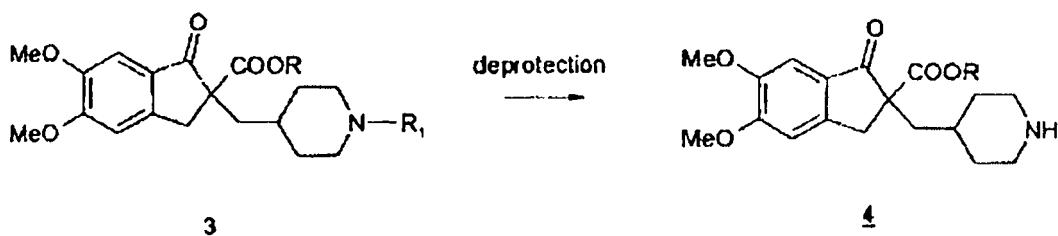
Los intermedios descritos por la fórmula 3 son compuestos nuevos descritos en esta invención y son compuestos reivindicados.

Etapa 2

*Eliminación del grupo protector*

30

35



El modo exacto de eliminar el grupo protector R<sub>1</sub> depende de su naturaleza. Por ejemplo, la eliminación del grupo protector t-buoxicarbonilo (t-BOC) se lleva a cabo con ácido trifluoroacético (TFA) en un disolvente orgánico del tipo cloruro de metíleno, tolueno, cloroformo o THF, preferiblemente cloruro de metíleno, mientras que la eliminación del grupo protector carbobenzoxicarbonilo (CBZ) puede llevarse a cabo por hidrólisis utilizando un ácido, preferiblemente HBr al 30% en ácido acético a temperatura elevada, en presencia de un disolvente tipo cloruro de metíleno, tolueno, cloroformo o THF, preferiblemente tolueno, o por hidrogenación catalítica utilizando catálisis con metales preciosos del tipo paladio o platino, preferiblemente paladio sobre carbón, en presencia de un alcohol de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> como disolvente, preferiblemente etanol.

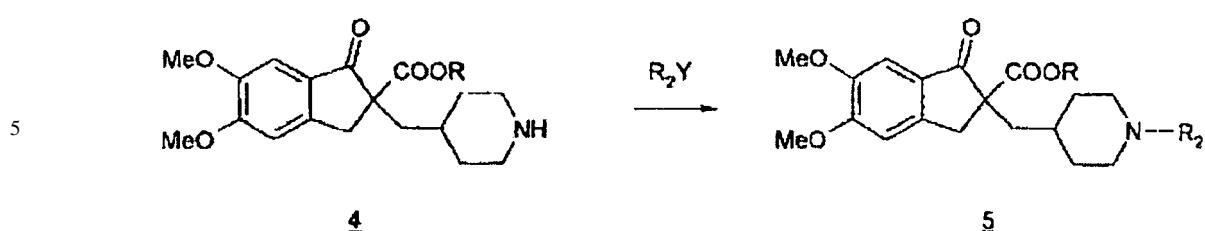
Los intermedios representados por la fórmula general {4-[(5,6-dimetoxy-2-aloxicarbonilindan-1-on-2-il)metil]piperidina} son compuestos nuevos descritos en esta invención.

Etapa 3

*Sustitución del átomo de nitrógeno*

Los compuestos de tipo 5 en donde R es un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y R<sub>2</sub> es un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o un grupo aralquilo se obtuvieron por reacción de compuestos de fórmula general 4 con un compuesto de fórmula R<sub>2</sub>Y en donde R<sub>2</sub> es tal como se ha definido anteriormente e Y es un grupo saliente tal como haluro (cloruro, bromuro o yoduro), mesilato o tosilato. La reacción puede llevarse a cabo a un intervalo de temperatura comprendido entre 0-100°C, preferiblemente a 20-40°C, y en varios disolventes del tipo THF, cloruro de metíleno, cloroformo, tolueno, o una mezcla de los mismos, siendo el cloruro de metíleno el disolvente preferido. La reacción se lleva a cabo en presencia de una base orgánica o inorgánica del tipo hidróxido de metal alcalino, un carbonato de metal alcalino o una amina orgánica, preferiblemente trietilamina.

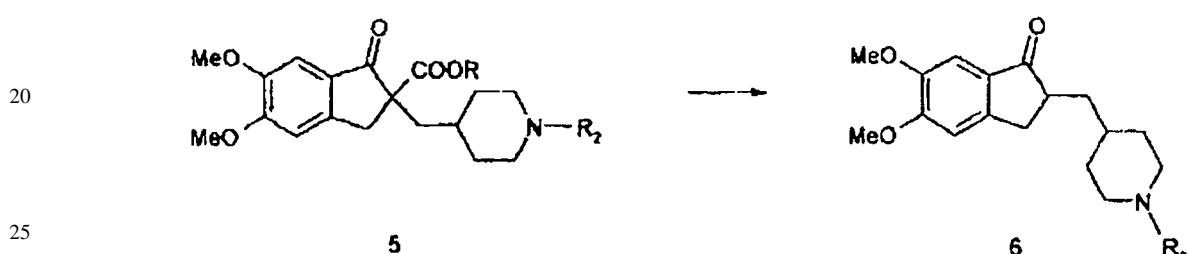
65



10 Los intermedios de tipo 5 son compuestos nuevos descritos en esta invención y reivindicados por la misma.

Etapa 4

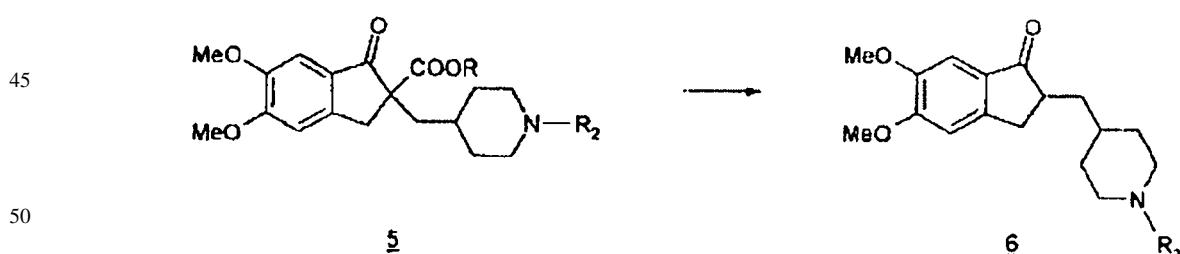
15 *Hidrólisis y descarboxilación*



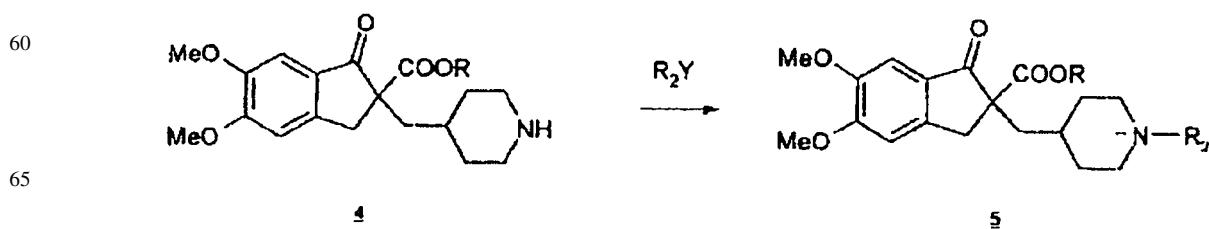
30 El método de eliminación del grupo R y la descarboxilación dependen de la naturaleza de R. Pueden utilizarse reacciones tales como la hidrólisis ácida o básica aunque se prefiere la hidrólisis básica. Pueden utilizarse bases del tipo hidróxidos o carbonatos de metales alcalinos, siendo el carbonato potásico la base preferida. La descarboxilación puede llevarse a cabo por calentamiento utilizando cualquier disolvente apropiado tipo etanol, metanol, THF, DMF, DMSO o mezcla de disolventes. El etanol es el disolvente preferido.

35 La preparación del Donepezilo utilizando la invención descrita en la presente memoria consiste en cuatro etapas químicas sencillas. No son necesarias condiciones extremas y los productos de partida son fácilmente asequibles. Los rendimientos son buenos y la invención puede ser escalada fácilmente sin problemas técnicos ni de seguridad.

40 De este modo, de acuerdo con la presente invención se proporciona un nuevo procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula 6 que comprende la hidrólisis seguida por descarboxilación de un compuesto de la fórmula 5 de acuerdo con la reacción:

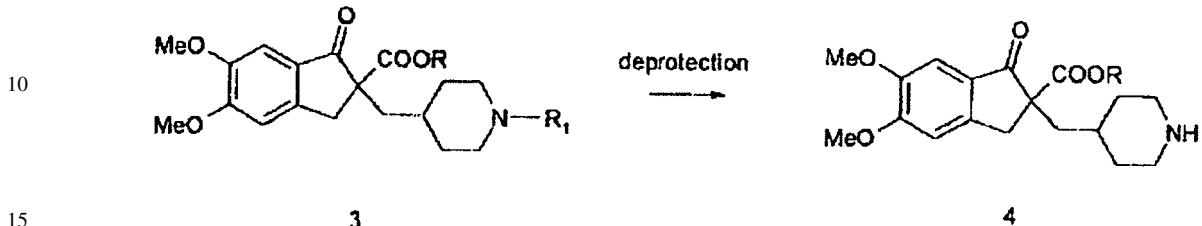


55 en donde R y R<sub>2</sub> son de forma independiente un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o un grupo aralquilo. En realizaciones preferidas de la presente invención se proporciona un procedimiento para la preparación del compuesto 6 tal como se ha descrito anteriormente caracterizado además en que la preparación del compuesto 5 se lleva a cabo por la alquilación o aralquilación del compuesto 4 de acuerdo con la reacción:



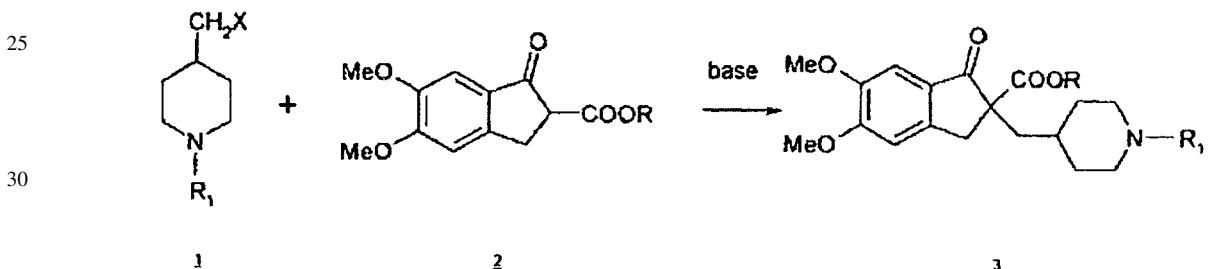
en donde  $R$  y  $R_2$  son tal como se han definido anteriormente e  $Y$  en un grupo saliente.

En realizaciones especialmente preferidas de la presente invención se proporciona un procedimiento para la preparación del compuesto 6 tal como se ha definido anteriormente caracterizado además porque la preparación del compuesto 4 se lleva a cabo por eliminación del grupo N-protector del compuesto 3 de acuerdo con la reacción



en donde  $R$  es tal como se ha definido anteriormente y  $R_1$  es un grupo protector de  $N$ .

En realizaciones especialmente preferidas de la presente invención se proporciona un procedimiento para la preparación del compuesto 6 tal como se ha definido anteriormente caracterizado además en que la preparación del compuesto 3 se lleva a cabo por el acoplamiento de compuestos 1 y 2 de acuerdo con la reacción:



en donde  $R$  y  $R_1$  son tal como se han definido anteriormente y  $X$  es un grupo saliente.

## Ejemplos

#### 40 Ejemplo de Referencia 1

### *2-etoxicarbonil-5,6-dimetoxiindan-1-ona*

Este compuesto se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en la patente EP 534859. Sobre una suspensión de hidruro sódico (dispersión al 50% en aceite, 20 g) en 240 mL de THF, se añadió carbonato de dietilo y se agitó la mezcla y se sometió a reflujo durante 90 min. Se añadió una solución de 5,6-dimetoxindan-1-ona (40 g) en THF (440 mL), se calentó la mezcla a reflujo durante 3 h, a continuación se enfrió y se concentró. Se añadió acetato de etilo (200 mL), se lavó la capa orgánica con agua. Se secó la capa orgánica sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se separó el acetato de etilo bajo presión reducida. Se obtuvo el producto del título con un rendimiento del 98%.

## 50 Ejemplo de referencia 2

N-CBZ 4-iodomethylpiperidina

Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la patente US 5538984. Se añadió trifenilfosfina (31,2 g) a una mezcla de yodo (29,4 g) en tolueno (1 L). Después de 5 min, se añadió piridina (18 mL), seguido por CBZ-piperidinmetanol (34,6 g). se calentó la mezcla resultante y se agitó a reflujo durante 1,5 h. Se dejó enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, y se filtró. Se lavó el filtrado con metabisulfito sódico saturado y solución saturada de cloruro sódico. Se secó la capa orgánica sobre  $MgSO_4$  y se evaporó. Se disolvió el producto crudo en acetato de etilo/hexano 1:5, y se filtró a través de gel de sílice. Se evaporó el filtrado a presión reducida, y se cristalizó el producto crudo de acetato de etilo/hexano.

### Ejemplo 1

65 1-t-BOC-[4-((2-etoxicarbonil-5,6-dimetoxiindan-1-on)-2-il)metil]piperidina

Se disolvió 5,6-dimetoxi-2-etoxicarbonilindan-1-ona (7,68 g) en DMF (340 mL). Se añadió a dicha solución yoduro de 1-t-BOC-piperidil-4-metilo (12,3 g) y carbonato potásico (8,0 g) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente

## ES 2 275 066 T3

toda la noche. Se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción seguido de agua (200 mL) y se separaron las capas. Se lavó la capa orgánica con agua (3 x 50 mL) y a continuación con solución saturada de cloruro sódico (200 mL). Se secó la capa orgánica sobre MgSO<sub>4</sub>, y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se aisló el compuesto del título como un sólido de color blanco-amarillento y se recristalizó de acetato de etilo: hexano. Se obtuvieron 7,89 g (59% de rendimiento) del producto del título y por HPLC se encontró que era un producto puro.

Espectro de masas *m/e*: 462 [M + H<sup>+</sup>].

Análisis elemental (calculado para C<sub>25</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>7</sub>):

Calculado: C, 65,06%; H, 7,64%; N, 3,03%.  
Encontrado: C, 64,92%; H, 7,32%; N, 3,31%.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ(ppm)): 7.16(s, 1H), 6.90(s, 1H), 4.21(q, 2H), 3.98(s, 3H),  
3.91(s, 3H), 3.67(2H), 2.63(m, 2H), 2.21(m, 2H), 1.74(m, 2H), 1.59(m, 3H),  
1.43(s, 9H), 1.26(t, 3H).

<sup>13</sup>C-NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ(ppm)): 200.6, 171.1, 156.0, 149.7, 148.4, 127.4, 107.1,  
104.9, 79.3, 61.7, 60.8, 56.2, 44.0, 41.0, 36.7, 33.5, 28.4, 22.8, 14.0.

### Ejemplo 2

#### *1-t-BOC-[4-((5,6-dimetoxi-2-metoxicarbonilindan-1-on)-2-il)metil]piperidina*

Se disolvió la 5,6-dimetoxi-2-metoxicarbonilindan-1-ona (1,41 g) en DMF (30 mL). Se añadió a la mezcla carbonato potásico (1,56 g) y se agitó la mezcla durante 30 min a temperatura ambiente. Se añadió, gota a gota durante 30 min, una solución de yoduro de 1-t-BOC-piperidil-4-metilioduro (2,2 g) disuelto en 10 mL de DMF. Se calentó suavemente la mezcla (45-50°C) y se agitó la mezcla de reacción a 50°C durante 5 horas. Se añadió acetato de etilo (30 mL) a la mezcla de reacción, y se lavó la solución con agua (3 x 30 mL). Se separó la capa orgánica, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporó para dar un sólido de color amarillo. Se cristalizó el aceite obtenido de acetato de etilo/n-hexano. Se obtuvieron 1,26 g del producto del título (49,9% de rendimiento) como cristales de color amarillo.

Espectro de masas *m/e*: 448 [M + H<sup>+</sup>].

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ(ppm)): 7.16(s, 1H), 6.89(s, 1H), 3.99(s, 3H), 3.90(s, 3H),  
3.69(s, 3H).

### Ejemplo 3

#### *1-CBZ-[4-(5,6-dimetoxi-2-etoxicarbonil-1-indanon-2-il)metil]piperidina*

Se disolvió la 5,6-dimetoxi-2-etoxicarbonilindan-1-ona (4,74 g) en DMF (150 mL). Se añadió carbonato potásico (4,94 g). Se añadió, gota a gota, el yoduro de 1-CBZ-piperidil-4-metilo (9,09 g) disuelto en DMF (50 mL) y la mezcla se agitó toda la noche a temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo (100 mL) y la mezcla se lavó con agua (100 mL) y a continuación con solución saturada de cloruro sódico (50 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a presión reducida. Se cristalizó el producto crudo de etanol para dar 4,94 g del producto del título (59,1% de rendimiento).

Espectro de masas *m/e*: 496 [M + H<sup>+</sup>].

Análisis elemental (calculado para C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>7</sub>):

Calculado: C, 67,86%; H, 6,71%; N, 2,83%.  
Encontrado: C, 67,64%; H, 6,68%; N, 3,07%.

ES 2 275 066 T3

<sup>1</sup>H NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ (ppm)): 7.34(br s, 5H), 7.23(s, 1H), 6.89(s, 1H), 5.15(s, 2H), 4.21(q, 2H), 4.02(s, 3H), 3.94(s, 3H), 3.66(d, 1H), 3.03(d, 1H), 2.72(br t, 2H), 2.20(m, 2H), 1.57-1.73(m, 7H), 1.26(l, 3H).

#### Ejemplo 4

10 1-CBZ-[4-(5,6-dimetoxi-2-etoxicarbonilindan-1-on-2-il)metil]piperidina

Se añadió a la 5,6-dimetoxi-2-eticocarbonilindan-1-ona (2,28 g) disuelta en DMF (80 mL), carbonato potásico (2,4 g). A continuación, se añadió, gota a gota durante 3 horas, el tosilato de N-CBZ-piperidil-4-metilo (5,0 g) disuelto en DMF (25 mL). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 48 h, se añadió acetato de etilo (100 mL) y la mezcla se lavó con agua (100 mL) y a continuación con solución saturada de cloruro sódico. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a presión reducida. Se obtuvo el producto del título con un 23% de rendimiento tal como se confirmó por análisis de HPLC-MS.

### Ejemplo 5

<sup>20</sup> L. CRZ [4] (5,6-dimetoxy-2-styrylbenzyl-1-indan-2-il)methylbenzimidazole

Se añadió a la 5,6-dimetoxi-2-etoxicarbonilindan-1-ona (2,6 g) disuelta en DMF (50 mL), carbonato potásico (2,7 g). Se añadió, gota a gota durante 3 horas, el mesilato de N-CBZ-piperidil-4-metilo (4,6 g) disuelto en DMF (30 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. Se añadió acetato de etilo (100 mL) y la mezcla se lavó con agua (100 mL) y a continuación con solución saturada de cloruro sódico (50 mL). La capa orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se evaporó a presión reducida. El HPLC del crudo indicó que el producto de acoplamiento se había obtenido con un rendimiento del 5,6% y su identidad fue confirmada por HPLC-MS.

### 30 Ejemplo 6

4-[(5,6-Dimetoxi-2-etoxicarbonilindan-1-on-2-il)metil]piperidina

Se disolvió el producto del ejemplo 1 (5,3 g) en cloruro de metileno (50 mL), la solución se enfrió a 0°C, se añadió ácido trifluoroacético (65,5 g), y se agitó la solución a 0-5°C durante 30 minutos. Se eliminaron el cloruro de metileno y el TFA a presión reducida, se añadió tolueno (15 mL) y a continuación se eliminó a presión reducida. Se obtuvo un producto en forma de aceite de color marrón. Se disolvió el producto en una mezcla de tolueno y agua (100 mL, 1:1), se agitó la mezcla, se dejó que se separaran las capas y se eliminó la capa orgánica. Se llevó el pH de la capa acuosa a un pH de 8,0-8,5 con NaOH 1 N. Se extrajo la solución con acetato de etilo 3 x 50 mL, se combinaron las capas orgánicas y se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro sódico (20 mL), se secaron ( $MgSO_4$ ) y se filtraron. Se eliminó el acetato de etilo a presión reducida. Se cristalizó el producto crudo de acetato de etilo/hexano para 2,4 g del producto del título (58% de rendimiento). El producto fue puro por HPLC.

Espectro de massas  $m/e$ : 362 [ $M + H^+$ ].

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ(ppm)). 7.17(s, 1H), 7.08(s, 1H), 4.06(q, 2H), 3.89(s, 3H), 3.80(s, 3H), 3.21(m, 2H), 2.50(s, 2H), 2.01(m, 2H), 1.73(m, 3H), 1.30(m, 2H), 1.09(t, 3H).

### Ejemplo 7

[4-(5,6-Dimethyl-2-styrylphenyl)indan-1-ox-2-il]methylbenzimidazole

60 Se disolvió el producto del ejemplo 2 (9,69 g) en cloroformo (100 mL), y se añadieron gota a gota durante 30 minutos HBr en ácido acético al 30% (23 mL). Se calentó suavemente la mezcla a 40°C hasta que la conversión fue completa (seguida por HPLC). Se añadió a la mezcla de reacción agua (200 mL) y se agitó la mezcla durante 15 minutos. Se separó la solución acuosa y se lavó con cloroformo (100 mL). Se añadió una solución de hidróxido sódico (20%) hasta que se alcanzó un pH de 10. Se extrajo el producto con acetato de etilo (50 mL x 4), se secaron las capas orgánicas combinadas sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporó para obtener 4,9 g del compuesto del título (68,6% de rendimiento). Se encontró que el producto era puro por HPLC.

## ES 2 275 066 T3

### Ejemplo 8

#### *1-Bencil-4-[((5,6-dimetoxi-2-etoxicarbonilindan-1-on)-2-il)metil]piperidina*

5 Se disolvió el producto del ejemplo 8 (8,23 g) en tolueno (100 mL), y se añadió a dicha disolución trietilamina (15 mL) y cloruro de bencilo (2,9 mL) y se calentó la mezcla de reacción a 35°C y se agitó toda la noche. Se lavó la capa orgánica con agua y solución saturada de cloruro sódico; a continuación se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporó. Se cristalizó el producto crudo de acetato de etilo-hexano para dar 9,53 g de sólido blanco, (89% de rendimiento).

10 Espectro de masas *m/e*: 452 [M + H<sup>+</sup>].

15 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ(ppm)): 7.29(m, 5H), 7.22(s, 1H), 6.88(s, 1H), 4.14(q, 2H),

20 3.97(s, 3H), 3.89(s, 3H), 3.70(m, 2H), 3.44(s, 2H), 3.01(d, 2H), 2.97(m, 2H),  
2.0(m, 2H), 1.37(m, 2H), 1.23(m, 3H), 1.20(t, 3H)

25 <sup>13</sup>C NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ(ppm)): 200, 171, 149, 148, 138, 129-126, 107, 105, 63, 61.3,  
58, 56, 53, 41, 36, 33, 18, 14.

IR(NaCl, Nujol) ν(cm<sup>-1</sup>): 2923, 2853, 1701(C=O), 1591, 1499, 1459, 1376.

25 UV (MeOH) λ<sub>max</sub>(nm): 207, 232, 272, 318.

### Ejemplo 9

#### *1-Metil-4-((5,6-dimetoxi-2-etoxicarbonil-1-indanona)-2-il)metilpiperidina*

30 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 8, se hicieron reaccionar el producto obtenido en el ejemplo 2 (1,7 g), trietilamina (4 mL), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL), y yoduro de metilo (0,67 g) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL). Despues de cristalización, se obtuvieron 1,41 g del compuesto del título como cristales blancos en un 80% de rendimiento.

35 Espectro de masas *m/e*: 376 [M + H<sup>+</sup>].

### Ejemplo 10

#### *1-Bencil-[4-((5,6-dimetoxiindan-1-ona)-2-il)metil]piperidina*

##### (Donepezilo)

40 Se disolvió el producto del ejemplo 8 (3,55 g), en una mezcla de etanol-agua (5:1). Se añadió hidróxido potásico (2,05 g) y se sometió la solución a reflujo durante 60 min. Se añadió agua (50 mL) y se formó un precipitado de color amarillo. Se añadió acetato de etilo y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se obtuvo el Donepezilo en forma de base libre como un sólido blanco. Se cristalizó el producto de etanol para obtener 2,3 g del producto (80% de rendimiento).

45 Espectro de masas *m/e*: 380 [M + H<sup>+</sup>].

50 <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ(ppm)): 7.63(brs, 2H), 7.44(brs, 3H), 7.11(s, 1H), 6.85(s, 1H),

55 4.16(s, 2H), 3.95(s, 3H), 3.89(s, 3H), 3.40(m, 2H), 3.25(m, 1H), 2.66(m, 4H),

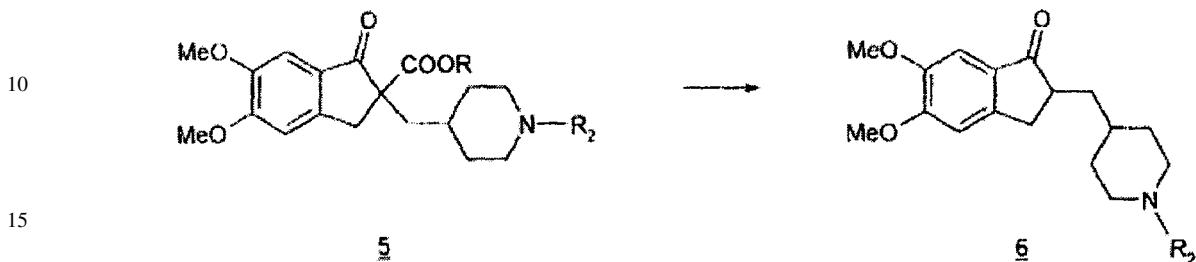
2.06-1.96(m, 6H), 1.51(m, 1H).

60

65

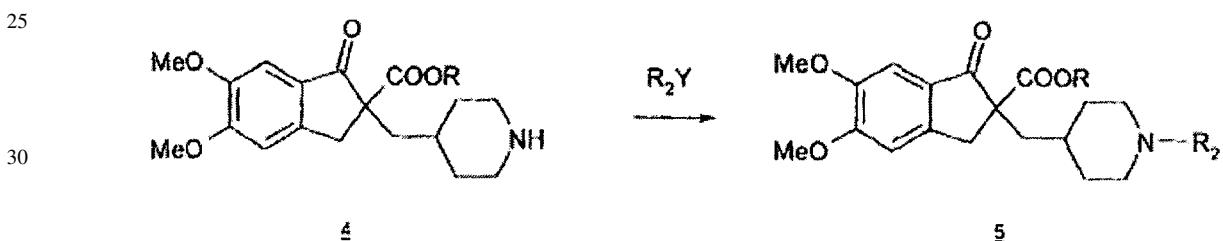
## REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula 6 que comprende la hidrólisis y descarbonilación de un compuesto de la fórmula 5 de acuerdo con la reacción:



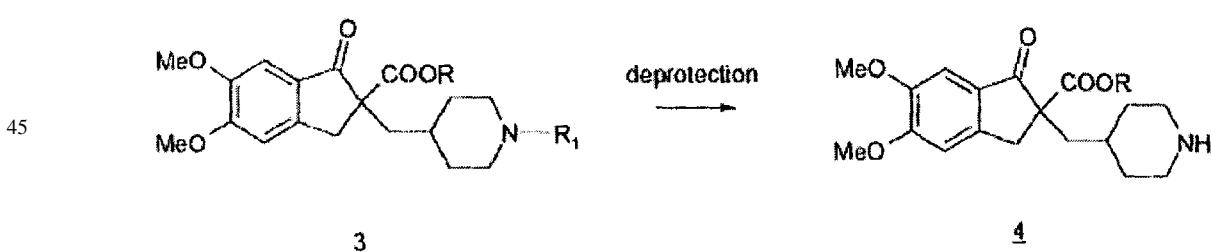
en donde R y R<sub>2</sub> son de forma independiente un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o un grupo aralquilo.

2. Un procedimiento para la preparación del compuesto 6 tal como se ha descrito en la reivindicación 1 **caracterizado** además porque la preparación del compuesto 5 se lleva a cabo por la alquilación o aralquilación del compuesto 4 de acuerdo con la reacción:



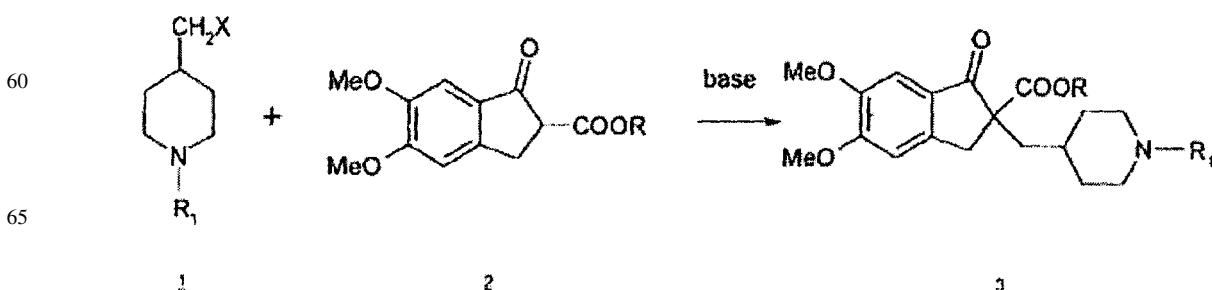
<sup>35</sup> en donde R y R<sub>2</sub> son tal como se han definido en la reivindicación 1 e Y es un grupo saliente.

3. Un procedimiento para la preparación del compuesto 6 de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2 **caracterizado** además porque la preparación del compuesto 4 se lleva a cabo por la eliminación del grupo protector de N- del compuesto 3 de acuerdo con la reacción



en donde R es tal como se ha definido en la Reivindicación 1 y R<sub>1</sub> es un grupo protector de N.

55 4. Un procedimiento para la preparación del compuesto 6 de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2 y 3 **caracterizado** además porque la preparación del compuesto 3 se lleva a cabo por el acoplamiento de los compuestos 1 y 2 de acuerdo con la reacción:



# ES 2 275 066 T3

en donde R y R<sub>1</sub> son tal como se han definido en las reivindicaciones 1 y 3 y X es un grupo saliente.

5. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 en donde la hidrólisis y la descarboxilación se llevan a cabo en una solución, a temperatura elevada y en presencia de una base.

6. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5 en donde la temperatura está comprendida en el intervalo de 60-100°C.

7. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5 en donde la base es hidróxido o carbonato de un metal alcalino.

8. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7 en donde dicha base es hidróxido potásico.

9. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5 en donde la reacción se lleva a cabo en una mezcla de un alcohol de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y agua.

10. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9 en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de etanol y agua.

11. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2 en donde la reacción se lleva a cabo en una solución, en presencia de una base orgánica o inorgánica.

12. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11 en donde el disolvente es tolueno, cloruro de metileno, cloroformo, tetrahidrofurano (THF).

13. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11 en donde dicho disolvente es cloruro de metileno.

14. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11 en donde la base es un hidróxido de metal alcalino o un carbonato de metal alcalino o una amina.

15. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11 en donde dicha base es trietilamina.

16. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3 en donde R<sub>1</sub> es benciloxicarbonilo (CBZ).

17. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 16 en donde la reacción de desprotección se lleva a cabo en presencia de disolvente, a elevada temperatura utilizando ácido como catalizador.

18. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 16 en donde el disolvente es cloruro de metileno, tolueno, cloroformo o THF.

19. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 18 en donde el disolvente es tolueno.

20. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 16 en donde el ácido es una solución de HBr al 30% en ácido acético.

21. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 16 en donde la reacción de desprotección se lleva a cabo por hidrogenolisis en presencia de un catalizador de metal precioso.

22. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 21 en donde el disolvente es un alcohol de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

23. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 22 en donde el disolvente es etanol.

24. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 21 en donde el catalizador es un catalizador de paladio o platino soportado.

25. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 24 en donde el catalizador es paladio sobre carbón A.

26. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3 en donde R<sub>1</sub> es t-butoxicarbonil (t-BOC).

27. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 26 en donde la desprotección se lleva a cabo en una solución en presencia de un ácido.

28. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 27 en donde el disolvente está seleccionado entre el grupo que consiste en cloruro de metileno, tolueno, cloroformo y THF.

29. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 28 en donde el disolvente es cloruro de metileno.

30. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 28 en donde el ácido es ácido trifluoracético.

# ES 2 275 066 T3

31. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4 en donde la reacción de acoplamiento se lleva a cabo en una solución, a elevada temperatura y en presencia de una base.

5 32. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 31 en donde el disolvente está seleccionado entre el grupo que consiste en dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), etanol y metanol.

33. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 32 en donde el disolvente es dimetilformamida.

10 34. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 31 en donde la base es un carbonato de metal alcalino, un hidróxido de metal alcalino, un hidróxido de metal alcalino o un alcóxido de metal alcalino.

15 35. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 34 en donde la base es carbonato potásico.

15 36. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 31 en donde la reacción se lleva a cabo en un intervalo de temperatura de 30-70°C.

37. Un procedimiento para la preparación de Donepezilo que comprende:

20 i. el acoplamiento de un compuesto de fórmula general 1 con un compuesto de fórmula general 2 en donde R, R<sub>1</sub> y X son tal como se han definido en la reivindicación 4;

ii. la desprotección del compuesto de fórmula general 3 en donde R y R<sub>1</sub> son tal como se han definido en la reivindicación 3;

25 iii. la bencilación de un compuesto de fórmula general 4 con un compuesto de fórmula PhCH<sub>2</sub>Y en donde Y es tal como se ha definido en la reivindicación 2; y

iv. la hidrólisis y descarboxilación de un compuesto de fórmula general 5 en donde R es tal como se ha definido en la reivindicación 1 y R<sub>2</sub> es bencilo.

30 38. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 37 en donde la etapa iii se lleva a cabo con un benzahaluro.

39. Los compuestos de fórmula general 3 en donde R es tal como se ha definido en la reivindicación 4 y R<sub>1</sub> es un grupo t-BOC, CBZ o trifenilmetilo.

35 40. Los compuestos tal como se ha reivindicado en la reivindicación 39 en donde R es un grupo metilo o etilo y R<sub>1</sub> es un grupo CBZ o t-BOC.

40 41. Los compuestos de fórmula general 4 o sales de los mismos en donde R es tal como se ha definido en la reivindicación 3.

42. Los compuestos tal como se ha reivindicado en la reivindicación 34 en donde R es un grupo metilo o etilo.

45 43. Los compuestos de fórmula general 5 o sales de los mismos en donde R y R<sub>2</sub> son tal como se ha definido en la reivindicación 2.

44. Los compuestos tal como se ha reivindicado en la reivindicación 43 en donde R<sub>2</sub> es un grupo bencilo y R es un grupo etilo o metilo.

50

55

60

65