

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 432 405**

51 Int. Cl.:

A61K 31/55 (2006.01)

C07C 231/02 (2006.01)

C07D 491/20 (2006.01)

C07C 235/48 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.04.2008 E 08727257 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.08.2013 EP 2146719**

54 Título: **Procedimiento para preparar Galantamina**

30 Prioridad:

12.04.2007 US 923191 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

03.12.2013

73 Titular/es:

**SCINOPHARM TAIWAN LTD. (100.0%)
1, Nan-Ke 8th Road Tainan Science-Based
Industrial Park
Tainan County 74144, TW**

72 Inventor/es:

**WANG, LUNGHU;
CHEN, YUNG FA y
HENSCHKE, JULIAN PAUL**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 432 405 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 preparar Galantamina

Antecedentes de la invención

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a una nueva síntesis de (-)-galantamina y *N*-metil-*N*-(2-[4-hidroxifenil]etil)-5-hidroxi-4-metoxibenceno carboxamida, que es un intermedio clave para la síntesis de (-)-galantamina, un fármaco aprobado para la enfermedad de Alzheimer.

Descripción de la técnica relacionada

- 10 *N*-metil-*N*-(2-[4-hidroxifenil]etil)-2-bromo-5-hidroxi-4-metoxibenceno carboxamida (C2) es un intermedio importante para la síntesis de (-)-galantamina. Véanse, p. ej., las siguientes referencias:

(1) Kametani, T.; Yamaki, K.; Yagi, H.; Fukumoto, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1969, 425. .

(2) Kametani, T.; Yamaki, K.; Yagi, H.; Fukumoto, K. *J. Chem. Soc. (C)* 1969, 2602.

(3) Kametani, T.; Shishido, K.; Hayashi, E.; Seino, C.; Kohno, T.; Shibuya, S.; Fukumoto, K. *J. Org. Chem.* 1971, 36, 1295 .

- 15 (4) Kametani, T.; Yamaki, K.; Terui, T. *J. Heterocycl. Chem.* 1973, 10, 35.

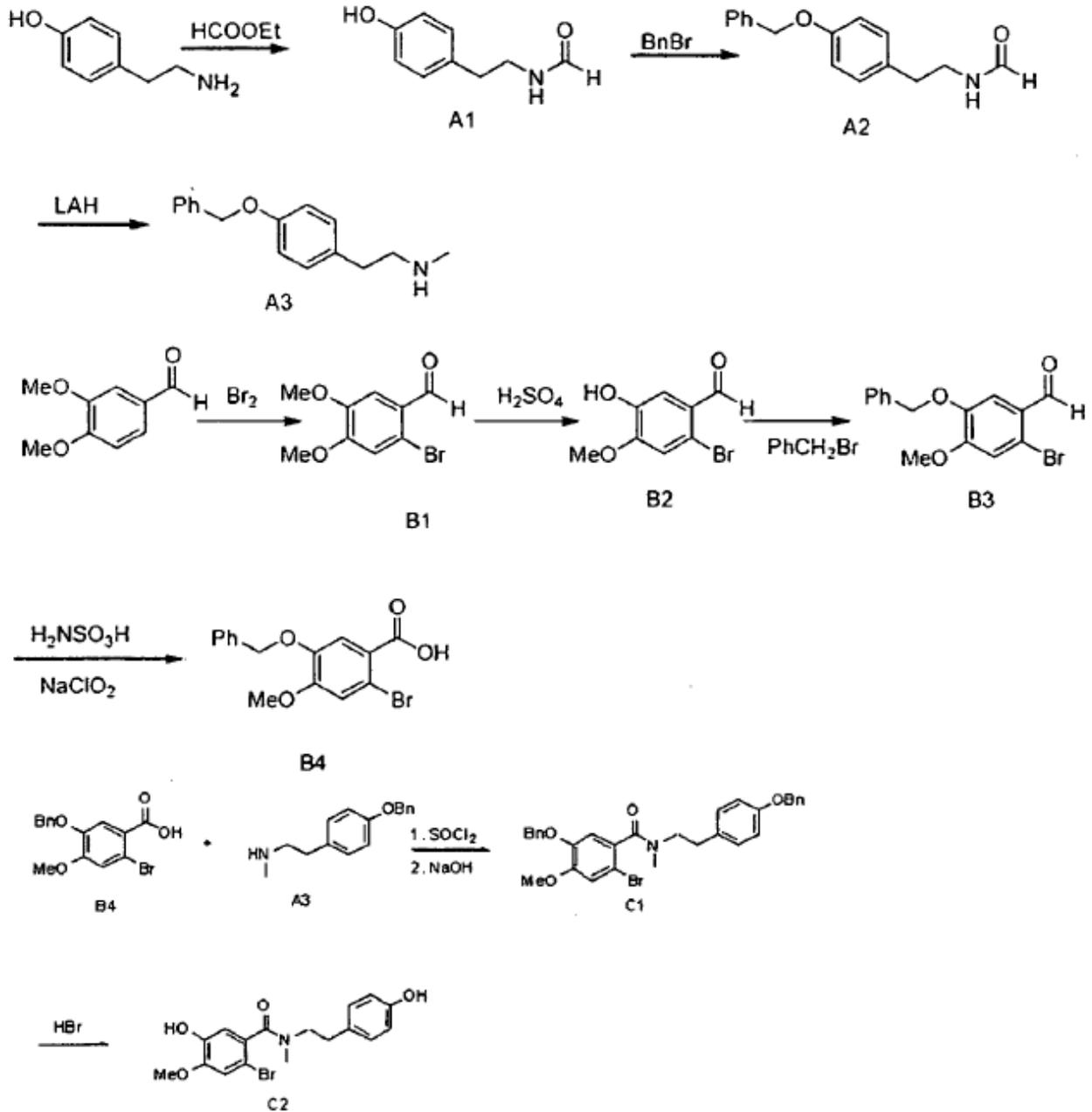
(5) Kametani, T.; Premila, M. S.; Fukumoto, K. *Heterocycles* 1976, 4, 111.

(6) José Marco-Contelles, Maria do Carmo Carreiras, Carolina Rodríguez, Mercedes Villarroya y Antonio G. García;

Chem..Rev. 2006, 106, 116-133.

La totalidad del contenido de cada una de las referencias anteriores se incorpora a la presente por referencia.

- 20 Los procedimientos generales descritos en la técnica para la preparación de *N*-metil-*N*-(2-[4-hidroxifenil]etil)-2-bromo-5-hidroxi-4-metoxibenceno carboxamida (C2) se basan en el acoplamiento del ácido 2-bromo-5-benciloxi-4-metoxi benzoico (B4) y *N*-metil-*N*-(4-benciloxifenil)etilamina (A3) seguido de la desprotección del éter bencilico con ácido bromhídrico. (véase Kametani, *et al.*, *J. Chem. Soc. (C)* 1969, 2602). Como se muestra en el esquema I, hay nueve pasos en la síntesis del compuesto del título.



Esquema I

Específicamente, los nueve pasos mostrados en el esquema I son:

- 1) La tiramina se formula con una mezcla de formiato de etilo y ácido fórmico en THF para dar la amida A1.
- 2) La amida A1 se bencila con bromuro de bencilo y carbonato de potasio en DMF para obtener el compuesto A2.
- 3) El compuesto A2 se reduce con hidruro de litio y aluminio en THF para dar la amina A3.
- 4) Bromación de 3,4-dimetoxibenzaldehído usando bromo en metanol para proporcionar 2-bromo-4,5-dimetoxi-benzaldehído (B1).
- 5) El compuesto B1 se desmetila en ácido sulfúrico concentrado para dar 2-bromo-5-hidroxi-4-metoxi-

benzaldehído (B2).

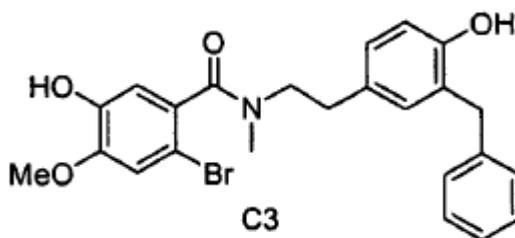
6. B2 se bencila con bromuro de bencilo y carbonato de potasio en DMF para obtener 5-benciloxi-2-bromo-4-metoxi-benzaldehído (B3).

7) El compuesto B3 se oxida con clorito de sodio y ácido sulfámico en isopropanol para dar el ácido B4.

5 8) El compuesto B4 se hace reaccionar con cloruro de tionilo en diclorometano para dar su cloruro de ácido correspondiente que se acopla con A3 en presencia de NaOH 3 N en diclorometano para formar la amida C1.

9) El compuesto C1 se desbencila con ácido bromhídrico etanólico para dar el producto C2 deseado.

10 La síntesis de C2, como se muestra en el esquema I abarca un número de pasos y produce rendimientos relativamente bajos e inconsistentes del producto deseado. La eliminación de ambos grupos protectores de éter bencílico por el ácido bromhídrico da una impureza principal C3 (fórmula mostrada a continuación) resultante de la migración de bencilo al anillo del fenol. Esta impureza demuestra ser muy difícil de eliminar del producto.



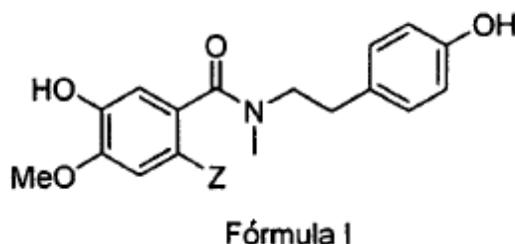
15 Por lo tanto, hay necesidad de desarrollar un procedimiento para la preparación de *N*-metil-*N*-(2-[4-hidroxifenil]etil)-2-bromo-5-hidroxi-4-metoxibenceno carboxamida (C2) mediante una síntesis sencilla, corta, relativamente económica y muy eficiente.

20 Los documentos WO 96/12692, US 2006 009640, WO 2006/072818, WO 2007/010412 y Vlahov R. *et al.* "Synthesis of Galanthamine and related Alkaloids - New Approaches. I", *TETRAHEDRON*, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL., vol. 45, nº 11, 1 de enero 1989 (1989-01-01), páginas 3329-3345 describen diversos procedimientos para la preparación de un compuesto de fórmula (I) a partir de un derivado protegido del ácido (II).

Alan R. Katritzky *et al.*: "Direct Synthesis of Esters and Amides from Unprotected Hydroxyaromatic and -aliphatic Carboxylic Acids", *THE JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY*, vol. 71, nº 9, 1 de abril de 2006 (2006-04-01), páginas 3364-3374 se refiere a reacciones de acoplamiento entre ácidos carboxílicos y aminas.

25 Sumario de la invención

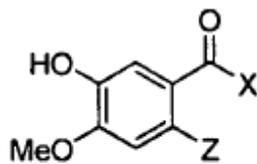
Por consiguiente, la presente invención proporciona un procedimiento práctico y económico para la preparación de un derivado de *N*-metil-*N*-(2-[4-hidroxifenil]etil)-5-hidroxi-4-metoxibenceno carboxamida de fórmula I:



30 en la que Z es un halógeno o t-butilo. Preferiblemente, Z es bromo o cloro. El compuesto de fórmula I puede utilizarse como un intermedio para la preparación de (-)-galantamina.

Cuando Z es bromo, el compuesto de fórmula I es *N*-metil-*N*-(2-[4-hidroxifenil]etil)-2-bromo-5-hidroxi-4-metoxibenceno carboxamida (C2).

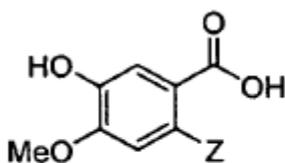
De acuerdo con la presente invención, el compuesto de fórmula I se prepara por acoplamiento directo del compuesto de fórmula III:



Fórmula III

en la que X es un grupo saliente, con *N*-metil-*N*-(2-[4-hidroxifenil]etil)amina o una de sus sales de ácido.

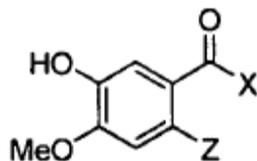
- 5 El compuesto de fórmula III se puede preparar activando un compuesto de fórmula II:



Fórmula II

en la que Z se define como anteriormente,

con un agente de acoplamiento para dar un compuesto activado de la fórmula III:



Fórmula III

- 10 en la que X es un grupo saliente resultante de la utilización del agente de acoplamiento.

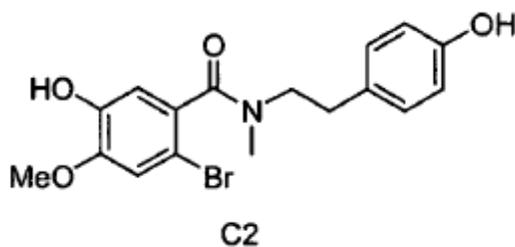
Este método es muy favorable para la ampliación, utiliza reactivos rentables y de fácil acceso, y por lo tanto es susceptible de aplicaciones prácticas para la fabricación a gran escala. Según la presente invención, el compuesto de fórmula I puede prepararse con rendimiento y pureza relativamente altos.

- 15 El compuesto de la fórmula I se puede usar como un intermedio para preparar (-)-galantamina por cualquier método adecuado incluyendo los conocidos en la técnica (véanse las referencias mencionadas anteriormente, o la patente de EE.UU. nº 6.271.371).

Para una mejor comprensión de la invención, de sus ventajas operativas y de los objetos específicos alcanzados por su utilización, debe hacerse referencia a los dibujos y la materia descriptiva en los que se ilustran y describen las realizaciones preferidas de la invención.

20 Descripción detallada de las realizaciones actualmente preferidas

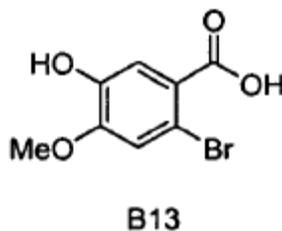
Como realización, se proporciona lo siguiente para describir el proceso de preparación de *N*-metil-*N*-(2-[4-hidroxifenil] etil)-2-bromo-5-hidroxi-4-metoxibenceno carboxamida (C2) de fórmula:



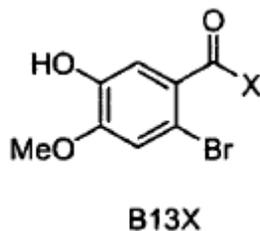
Cabe señalar que el B en la fórmula anterior C2 puede reemplazarse por cualquier otro grupo de bloqueo adecuado, tal como cloro y t-butilo.

5 Una realización del procedimiento general para la preparación de *N*-metil-*N*-(2-[4-hidroxifenil]etil)-2-bromo-5-hidroxi-4-metoxibenceno carboxamida (C2) comprende:

(1) la activación de un compuesto ácido 2-bromo-5-hidroxi-4-metoxi benzoico (B13) de fórmula:

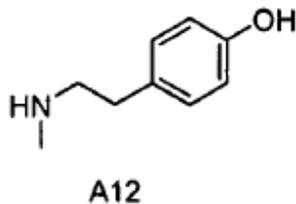


con un agente de acoplamiento para dar un compuesto de la fórmula:

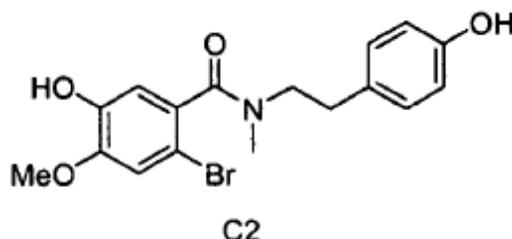


10 en el que X en la fórmula B13X representa un grupo saliente; y

(2) el acoplamiento de dicho compuesto activado con un compuesto *N*-metil-*N*-(2-[4-hidroxifenil]etil) amina (A12) de fórmula:



o una de sus sales de ácido en presencia de una base para dar un compuesto de fórmula:



La sal de ácido del compuesto A12 es preferiblemente la sal de HCl o HBr.

Preferiblemente, el grupo carboxilo del compuesto de B13 se activa mediante la reacción con un agente de halogenación para proporcionar derivados sustituidos con F, Cl, Br, o I; o alternativamente tricloroacetoni-
 5 proporcionar el correspondiente tricloroimidato (-C(NH)CCl₃), o un haluro de ácido o anhídrido de alquilo o arilo
 opcionalmente sustituidos para proporcionar el correspondiente anhídrido opcionalmente sustituido tal como -O-CO-
 R o -O-COCF₃ o -O-COCCl₃ en donde R es alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido; o
 10 alternativamente, un alquilo o aril alcóxido para proporcionar el correspondiente éster -O-R opcionalmente sustituido
 en donde R es un grupo alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₁₆ sustituido, fenilo sustituido o no sustituido; o alternativamente,
 una N-hidroxiamida, tal como N-hidroxisuccinimida (HOSu), o hidroxil-benzotriazol, tal como N-hidroxi-benzotriazol
 (HOBt) y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt), que se utiliza frecuentemente en la síntesis de péptidos para
 proporcionar el éster de N-hidroxiamida correspondiente. Del mismo modo, el grupo saliente X es preferiblemente
 halógeno, tricloroimidato (-C(NH)CCl₃), -O-CO-R, -O-COCF₃, -O-COCCl₃; -OR, -OSu, -OBt o -OAt, en donde R es
 un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, un grupo fenilo sustituido o no sustituido.

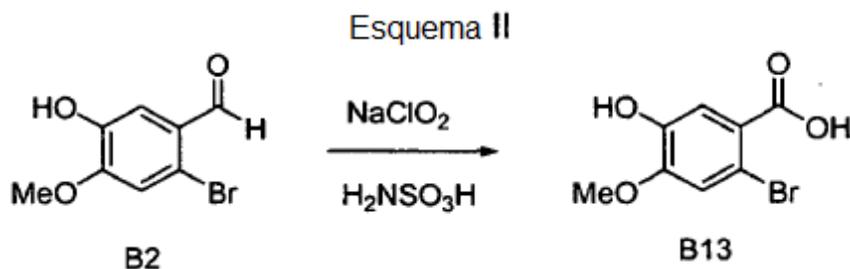
15 Más preferiblemente, el agente de acoplamiento en el paso (1) es cloruro de tionilo para proporcionar el cloruro de
 ácido correspondiente del compuesto de B 13.

Preferiblemente, el paso (1) se lleva a cabo en un disolvente orgánico. El disolvente orgánico es preferiblemente
 acetato de etilo (EtOAc), metilisobutil cetona (MIBK), tolueno, tetrahidrofurano (THF), éter dietílico, diglima, éter metil
 t-butílico (EMTB), cloruro de metileno (CH₂Cl₂), o cualquiera de sus mezclas. Más preferiblemente, el disolvente
 20 orgánico utilizado en el paso (1) es acetato de etilo (EtOAc).

Preferiblemente, la activación del paso (1) se lleva a cabo a aproximadamente 45 a 50°C y es seguida de destilación
 al vacío para eliminar el agente de acoplamiento en exceso, sin reaccionar tal como cloruro de tionilo.

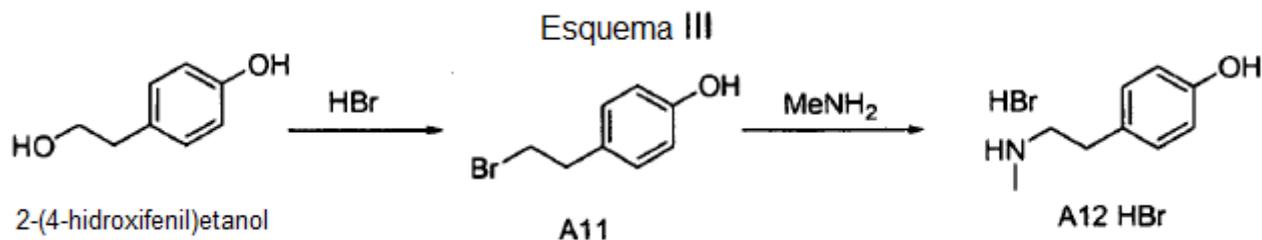
En el paso (2) se prefiere que el acoplamiento de B13X activado se deje reaccionar con A12 en un disolvente en
 presencia de una base. Cabe señalar que la base no tiene que utilizarse, cuando el grupo de bloqueo en el
 25 compuesto de fórmula I no es halógeno, como por ejemplo bromo. El disolvente suele ser un disolvente orgánico
 que se selecciona preferiblemente de cloruro de metileno (CH₂Cl₂), metanol (MeOH), etanol (EtOH), isopropanol
 (IPA), metilisobutil cetona (MIBK), tolueno, tetrahidrofurano (THF), éter dietílico, diglima, y éter metil t-butílico (MTBE)
 y una de sus mezclas. La mezcla de cloruro de metileno (CH₂Cl₂) y metanol (MeOH) es un sistema disolvente
 30 preferido. Por lo general, la base es un hidróxido alcalino. Alternativamente, la base puede ser una base de amina
 terciaria. El acoplamiento también puede llevarse a cabo en un sistema de dos fases con un disolvente orgánico y
 una base acuosa de hidróxido alcalino o carbonato alcalino. Es preferible llevar a cabo la reacción en una mezcla de
 cloruro de metileno (CH₂Cl₂) y metanol (MeOH) con hidróxido de sodio como base. La reacción se suele llevar a
 cabo a una temperatura de aproximadamente 0-50°C. Cuando se utiliza como disolvente la mezcla de cloruro de
 35 metileno y metanol, y el hidróxido de sodio se utiliza como base, la temperatura de reacción preferida es de
 aproximadamente 0 a 5 ° C.

El ácido 2-bromo-5-hidroxi-4-metoxi benzoico (B13) utilizado en el paso (1) puede prepararse por cualquier método
 adecuado incluyendo los conocidos en la técnica. Como ejemplo, el compuesto puede obtenerse según el siguiente
 esquema sintético II.



2-bromo-5-hidroxi-4-metoxi benzaldehído (B2), disponible a partir de procedimientos descritos en la bibliografía, puede ser oxidado al ácido carboxílico correspondiente por el clorito de sodio en presencia de ácido sulfámico con alto rendimiento.

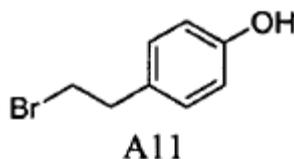
- 5 Del mismo modo, la *N*-metil-*N*-(2-[4-hidroxifenil]etil) amina (A12) utilizada en el paso (2) se puede obtener por cualquier método adecuado, tal como un método conocido en la técnica. Como ejemplo, el compuesto A12 se puede preparar según el esquema sintético III.



- 10 2-(4-hidroxifenil) etanol se convierte en el correspondiente cloruro o bromuro de 2-(4-hidroxifenil)etilo al reaccionar con ácido clorhídrico o ácido bromhídrico acuoso concentrado, respectivamente. La aminación del cloruro o bromuro de 2-(4-hidroxifenil)etilo se realiza eficazmente con un gran exceso de solución acuosa de metilamina o una solución orgánica de metilamina. Pueden ser utilizados para la reacción disolventes orgánicos inertes de aminación. El disolvente orgánico preferido es un alcohol disolvente de bajo punto de ebullición tal como metanol (MeOH), etanol (EtOH), isopropanol (IPA), n-butanol y sec-butanol.
- 15 Los materiales de partida y reactivos para los procedimientos del asunto se pueden adquirir en el mercado, son conocidos en la bibliografía, o pueden prepararse siguiendo procedimientos de la bibliografía descritos para compuestos análogos. El producto intermedio o final implicado en el presente procedimiento se puede purificar por cristalización, destilación, cromatografía en fase normal o en fase inversa, o una combinación de cualquiera de estas técnicas.
- 20 Los siguientes ejemplos se proporcionan solamente con el propósito de ilustrar más la invención y no se pretende que sean limitaciones de la invención descrita.

Ejemplo 1

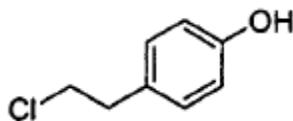
Bromuro de (2-[4-hidroxifenil]etil) (A11)



- 25 Se colocaron 500 g de 2-(4-hidroxifenil)etanol en un matraz de fondo redondo de 5 l, al que se añadieron con agitación 2.960 g de HBr acuoso al 48%. La mezcla de reacción se colocó en un baño a 75°C. Después de 2,5 h de agitación se añadieron 5 g de cristales de siembra de A11. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante otras 24 h. La mezcla de reacción se enfrió lentamente a 20°C. El precipitado se aisló por filtración y se lavó

con solución acuosa al 10% de bicarbonato de sodio para dar 700 g (rendimiento 96%) del producto del título. ^1H RMN (CDCl_3); δ 3,10 (2H, t, $J = 7,8$ Hz), 3,53 (2H, t, $J = 7,5$ Hz), 6,80 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,09 (2H, d, $J = 8,4$ Hz).

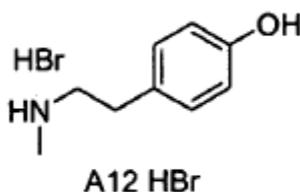
Cloruro de (2-[4-hidroxifenil]etil)



- 5 En un procedimiento similar utilizando HCl 12 N, 2-(4-hidroxifenil)etanol dio 70% de rendimiento aislado de cloruro de (2-[4-hidroxifenil]etil). ^1H RMN (CDCl_3) δ 2,96 (2H, t, $J = 7,8$ Hz), 3,67 (2H, t, $J = 7,2$ Hz), 6,79 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,94 (2H, d, $J = 8,1$ Hz)

Ejemplo 2

HBr de *N*-metil-*N*-(2-[4-hidroxifenil]etil) amina (HBr A12)



10

- Se colocaron 1.000 ml de IPA en un matraz de 3 l y se enfriaron a 0°C . Una corriente constante de gas metilamina de un cilindro se pasó lentamente a través del IPA hasta que el volumen total fue de 1.750ml. Se añadieron 100 g de bromuro de (2-[4-hidroxifenil]etil) (A11) a la solución enfriada de metilamina en IPA en varias porciones. Se retiró el baño de enfriamiento una vez añadido todo el A11. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se continuó agitando durante otras 10-12 h. El exceso de metilamina se destiló en otros 1.000 ml de IPA enfriado previamente a 0°C calentando la mezcla de reacción a 50°C . Cuando la mayoría de la metilamina se eliminó por destilación, la temperatura del baño se elevó a 100°C y el IPA se separó por destilación. Una vez la mayor parte del IPA se había eliminado por destilación, se añadieron aproximadamente 300 ml de IPA a la mezcla de reacción y se continuó la destilación para ayudar a la eliminación de la metilamina. Una vez el volumen se redujo a 250 ml, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con tolueno para dar 104 g (90% de rendimiento) de *N*-metil-*N*-(2-[4-hidroxifenil]etil) amina en forma de una sal de HBr (HBr A12). ^1H RMN (CDCl_3) δ 2,69 (3H, s, CH_3), 2,90 (2H, t, $J = 7,2$ Hz), 3,18 (2H, t, $J = 6,3$ Hz), 6,76 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,11 (2H, d, $J = 8,7$ Hz)

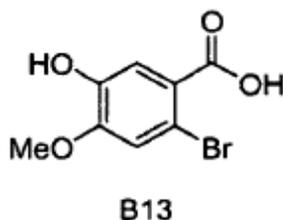
15

20

Ejemplo 3

25

Ácido 2-bromo-5-hidroxi-4-metoxi benzoico (B 13)



30

1 kg de 2-bromo-5-hidroxi-4-metoxi benzaldehído (B2) y 1,255 kg de ácido sulfámico se añadieron con agitación en una mezcla de 4,473 kg de EtOAc y 8 l de agua. La mezcla de reacción se agitó hasta que todo el sólido se había disuelto. La mezcla de reacción se enfrió entre -10 y 0°C . Se preparó una solución acuosa de clorito de sodio disolviendo 505 g de clorito de sodio en 3 l de agua. La solución de clorito de sodio se añadió a la solución de B2 enfriada previamente a un ritmo que mantuvo la temperatura de reacción a 5°C . Después de la adición completa de la solución de clorito de sodio, la mezcla de reacción se agitó durante otra hora a 0°C y a continuación se dejó calentar hasta la temperatura ambiente. La reacción se controló por TLC. Una vez que el análisis por TLC mostró la

terminación de la reacción, se separó la capa acuosa. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (1,789 Kg) y la capa orgánica combinada se transfirió a otro matraz y el EtOAc se eliminó por destilación al vacío a 40°C. 6,92 kg de tolueno se añadió entre 30 y 40°C, la suspensión se enfrió entre -10 y 0°C y el precipitado se recogió por filtración para dar aproximadamente 950 g (89% de rendimiento) de 2-bromo-5-hidroxi-4-metoxi benzoico (B13). ¹H RMN (CDCl₃) δ 3,95 (3H, s, CH₃), 7,22 (1H, s, CH), 7,46 (1H, s, CH).

Ejemplo 4

N-metil-*N*-(2-[4-hidroxifenil]etil)-2-bromo-5-hidroxi-4-metoxibenceno carboxamida (C2)



Método 1

10 Una mezcla de ácido 2-bromo-5-hidroxi-4-metoxibenzoico (B13) (1,49 kg por pureza), DMF (0,071 kg) y EtOAc (6,712 kg) se agitó y se calentó a aproximadamente 45 a 50 ° C bajo una atmósfera de nitrógeno. A esto se añadió lentamente cloruro de tionilo (1,29 kg) mientras se mantenía la temperatura entre 45 y 50°C. Esto se agitó a continuación durante aproximadamente 1 hora. La solución de cloruro de 2-bromo-5-hidroxi-4-metoxi benzoilo formado de esta manera se concentró a vacío, se enfrió a aproximadamente 30°C y después se diluyó con diclorometano (9,95 kg) bajo una atmósfera de nitrógeno.

15 En un recipiente de reacción por separado, se agitó una mezcla de hidróxido de sodio (0,603 kg) y metanol (3,18 kg) hasta que el hidróxido de sodio se disolvió completamente y a continuación se añadió sal HBr de *N*-metil-*N*-(2-[4-hidroxifenil]etil) amina (HBr A12) (1 kg, por ensayo) en metanol (1,58 kg) bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar, la mezcla anterior se concentró para proporcionar *N*-metil-*N*-(2-[4-hidroxifenil]etil) amina en forma de suspensión. La solución se enfrió a aproximadamente 5°C bajo una atmósfera de nitrógeno y a continuación se agitó durante aproximadamente 0,5 horas.

25 El cloruro de 2-bromo-5-hidroxi-4-metoxi benzoilo (B13-Cl) anteriormente preparado en solución en diclorometano se transfirió en la suspensión de *N*-metil-*N*-(2-[4-hidroxifenil]etil) amina a aproximadamente 5°C y a continuación se agitó durante aproximadamente 0,5 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución se concentró a vacío y a continuación se enfrió entre 25 y 35°C. Para esto a continuación se añadió una solución al 15% p/v de NaOH en metanol (0,173 kg de hidróxido de sodio en 0,910 kg de metanol) y luego se calentó entre 25 y 35°C. La solución se agitó durante aproximadamente 8 horas y luego se ajustó el pH entre 2 y 5 con ácido clorhídrico al 32% (~ 0,6 kg). Se concentró la solución y se enfrió el residuo a aproximadamente 30°C. Se añadieron a la mezcla anterior diclorometano (6,628 kg) y agua (15 kg) y luego se enfrió a aproximadamente 5°C y luego se agitó durante aproximadamente 2 horas. El producto solidificado se filtró y se lavó dos veces con diclorometano (0,663 kg cada una) para proporcionar *N*-metil-*N*-(2-[4-hidroxifenil]etil)-2-bromo-5-hidroxi-4-metoxibenceno carboxamida (C2) en bruto.

35 El producto en bruto (1 kg) se calentó a reflujo en metanol (3,164 kg.) con carbón activado (0,05 kg) durante aproximadamente 1 hora. La mezcla se filtró a través de celite que a continuación se lavó con metanol. La solución se concentró a vacío y se enfrió a aproximadamente 25°C. A ésta se añadió diclorometano (6,628 kg) seguido de agitación durante aproximadamente 15 minutos. Se añadió agua (15 kg) y la mezcla se agitó durante 0,5 horas y luego se enfrió entre 0 y 10°C y se agitó durante aproximadamente 2 horas. La suspensión se filtró y se lavó con diclorometano (1,326 kg) y se secó al vacío a aproximadamente 80°C durante 12 horas para proporcionar *N*-metil-*N*-(2-[4-hidroxifenil]etil)-2-bromo-5-hidroxi-4-metoxibenceno carboxamida (C2) purificada útil para la conversión en (-)-galantamina. ¹H RMN (d₆-DMSO) δ 2,56 (2H, t, *J* = 7,5 Hz), 2,75 (1,5 H, NCH₃, s), 2,99 (1H, NCH₂, t, *J* = 6,0 Hz), 3,13 (1,5 H, NCH₃, s), 3,36 (1H, NCH₂, t, *J* = 6,9 Hz), 3,60 (1,5 H, s), 3,61 (1,5 H, s), 6,32 (0,5 H, s), 6,39 (0,5 H, s), 6,42 (1H, d, *J* = 8,7 Hz), 6,50 (1H, d, *J* = 8,7 Hz), 6,58 (1H, d, *J* = 8,1 Hz), 6,87 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 6,91 (0,5 H, s), 6,92 (0,5 H, s), 9,00 (1H, s), 9,31 (0,5 H, s), 9,37 (0,5 H, s).

Método 2

45 A una solución de 138 g de ácido 2-bromo-5-hidroxi-4-metoxibenzoico (B13) en MIBK (690 ml) se añadió cloruro de

tionilo (106 g) y DMF (13 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 80°C y se agitó a esta temperatura hasta que el análisis TLC indicó la desaparición completa de B13. La mezcla resultante se sometió a destilación para eliminar el exceso de cloruro de tionilo. Después de la destilación de cloruro de tionilo, la solución de cloruro de ácido resultante se enfrió a temperatura ambiente y se añadió a una solución de 100 g de HBr de *N*-metil-*N*-(2-[4-hidroxifenil]etil)amina (HBr A12) y 94 g Na₂CO₃ en 1.000 ml de MIBK y 600 ml de H₂O enfriada previamente a 0°C. Se añadió lentamente una solución de NaOH (82,5 g) en 165 ml de H₂O para mantener la temperatura por debajo de 5°C. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura hasta que el análisis TLC mostró la desaparición completa del cloruro de ácido B13. El pH de la mezcla de reacción se llevó a 10-11 mediante la adición de más NaOH y la mezcla resultante se calentó a 50°C y se agitó a esta temperatura durante 1 h más. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se separó la capa acuosa. Se concentró la capa orgánica a 1/5 de su volumen. Se añadieron 500 ml de heptano. El precipitado se recogió por filtración para dar 163 g (65% de rendimiento) de *N*-metil-*N*-(2-[4-hidroxifenil]etil)-2-bromo-5-hidroxi-4-metoxi benceno carboxamida (C2).

Método 3

A una solución de 138 g de 2-bromo-5-hidroxi-4-metoxi benzoico (B13) en EA (690 ml) se añadió DMF (6,9 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 45-50°C. Se añadió cloruro de tionilo (120 g) a la solución y se agitó a esta temperatura hasta que el análisis TLC indicó la desaparición completa de B13. El exceso de cloruro de tionilo y EA se eliminó por destilación a presión atmosférica para dar un residuo líquido. El residuo se enfrió a 30°C y se diluyó con cloruro de metileno (690 ml) para dar una solución B-13-Cl.

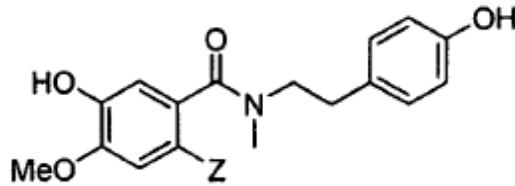
Se preparó una solución separada de *N*-metil-*N*-(2-[4-hidroxifenil]etil) amina (A12) mezclando A12-HBr (100 g), trietilamina (360 ml) en cloruro de metileno (1.000 ml). A esta solución de A12 se añadió lentamente la solución B13-Cl anteriormente mencionada en agitación a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante otra hora a temperatura ambiente después de lo cual se completó la adición. El precipitado sólido se eliminó por filtración y la torta del filtro se lavó con cloruro de metileno. La solución de cloruro de metileno combinado se destiló hasta que la temperatura del recipiente alcanzó 55°C. A este residuo, se añadió metanol (198 g). El metanol de la solución resultante se eliminó por destilación hasta que la temperatura del recipiente alcanzó 70°C. El residuo se enfrió a temperatura ambiente y se añadió solución de NaOH al 15% en MeOH (460 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico al 36% hasta que el pH estuvo entre 3 y 5. La solución se ajustó para destilación hasta que la temperatura del recipiente alcanzó 75°C. Al residuo se añadió cloruro de metileno (200 ml) y HCl 1 N (1.500 ml) y se agitó a 0°C durante 4 horas. El precipitado se recogió por filtración para dar 100 g (rendimiento 56%) de *N*-metil-*N*-(2-[4-hidroxifenil]etil)-2-bromo-5-hidroxi-4-metoxibenceno carboxamida (C2).

Aunque la invención se ha descrito e ilustrado con referencia a determinadas realizaciones particulares de la misma, los expertos en la técnica apreciarán que varias adaptaciones, cambios, modificaciones, sustituciones, supresiones o adiciones de procedimientos y protocolos puedan hacerse sin apartarse del espíritu y alcance de la invención. Por ejemplo, las condiciones de reacción distintas de las condiciones particulares expuestas anteriormente en la presente memoria pueden aplicarse como consecuencia de variaciones en los reactivos o la metodología para preparar los compuestos de los procedimientos de la invención indicados anteriormente. Se pretende, por lo tanto, que la invención esté definida por el alcance de las reivindicaciones que siguen y que dichas reivindicaciones se interpreten tan ampliamente como sea razonable.

40

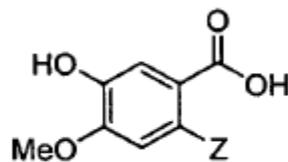
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I:



Fórmula I

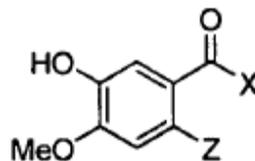
en la que Z es un haluro o t-butilo, que comprende:



Fórmula II

5 (1) activar un compuesto de la fórmula II:

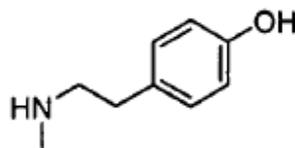
en la que Z se define como anteriormente, con un agente de acoplamiento para dar un compuesto activado de fórmula III:



Fórmula III

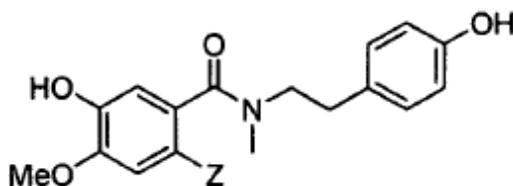
en la que X es un grupo saliente resultante de la utilización del agente de acoplamiento; y

10 (2) acoplar el compuesto activado de fórmula III con un compuesto *N*-metil-*N*-(2-[4-hidroxifenil]etil)amina (A12) de fórmula:



A12

o la sal de ácido del compuesto A12 para dar el compuesto de la fórmula I:



Fórmula I

2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el grupo de bloqueo Z es un halógeno, y el paso (2) se lleva a cabo en presencia de una base.
3. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la sal de ácido del compuesto A12 es la sal de HCl o HBr.
- 5 4. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el agente de acoplamiento se selecciona de entre el grupo que consiste en un agente de halogenación, tricloroacetónitrilo, un haluro de ácido de alquilo o arilo opcionalmente sustituidos, y combinaciones de los mismos.
- 10 5. El procedimiento de la reivindicación 1, en donde el paso (1) se lleva a cabo en un disolvente orgánico seleccionado del grupo que consiste de metilisobutil cetona (MIBK), tolueno, tetrahidrofurano (THF), éter dietílico, diglima, éter metil t-butílico, cloruro de metileno, acetato de etilo, y mezclas de los mismos.
6. El procedimiento de la reivindicación 1, en donde el paso (1) se lleva a cabo en EtOAc.
7. El procedimiento de la reivindicación 1, en donde el paso (1) se lleva a cabo a aproximadamente 45-50°C, seguido de destilación al vacío para eliminar el exceso de agente de acoplamiento sin reaccionar.
- 15 8. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el agente de acoplamiento es cloruro de tionilo, el grupo saliente X en el compuesto de fórmula III es cloro, y el paso (2) se lleva a cabo en presencia de una base.
9. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el paso (2) se lleva a cabo en un disolvente seleccionado del grupo que consiste en cloruro de metileno (CH₂Cl₂), metanol (MeOH), etanol (EtOH), isopropanol (IPA), MIBK, tolueno, THF, éter dietílico, diglima, éter metil t-butílico, y mezclas de los mismos.
- 20 10. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el paso (2) se lleva a cabo en una mezcla de cloruro de metileno (CH₂Cl₂), metanol (MeOH) e hidróxido de sodio.
11. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el paso (2) se lleva a cabo en un sistema de dos fases que comprende MIBK, y al menos uno de entre bicarbonato de sodio acuoso e hidróxido de sodio.
12. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el paso (2) se lleva a cabo en cloruro de metileno (CH₂Cl₂) y trietilamina.
- 25 13. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el paso (2) se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 0 a 50°C.
14. El procedimiento de la reivindicación 1, que comprende además convertir el compuesto de fórmula I en (-)-galantamina.