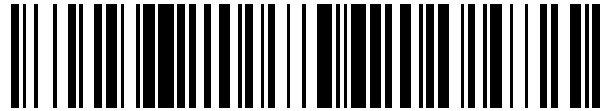


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 536 792**

51 Int. Cl.:

C07D 211/32 (2006.01)

C07D 213/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.03.2009** **E 09725351 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.04.2015** **EP 2278970**

54 Título: **Proceso para la preparación de clorhidrato de donepezilo**

30 Prioridad:

25.03.2008 IN MU06362008

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

28.05.2015

73 Titular/es:

CIPLA LIMITED (100.0%)
Cipla House, Peninsula Business Park,
Ganpatrao Kadam Marg, Lower Parel
Mumbai - 400013, IN

72 Inventor/es:

RAO, DHARMARAJ RAMACHANDRA;
KANKAN, RAJENDRA NARAYANRAO y
PATHI, SRINIVAS, LAXMINARAYAN

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 536 792 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

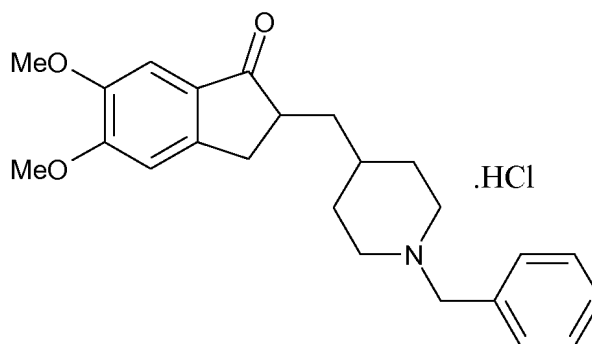
Proceso para la preparación de clorhidrato de donepezilo

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un proceso mejorado para la preparación de clorhidrato de donepezilo altamente puro. Más particularmente, la presente invención se refiere a un proceso mejorado para la preparación de clorhidrato de donepezilo usando una nueva etapa de reducción llevada a cabo usando al menos un catalizador de hidrogenación, en presencia de compuestos iónicos en disolventes orgánicos o un disolvente acuoso o una mezcla de los mismos a partir de haluro de 1-bencil-4-[(5,6-dimetoxi-1-indanon-2-il)metilén]piridonio. Más particularmente la invención se refiere a un proceso industrialmente adecuado para la preparación de clorhidrato de donepezilo.

15 **Antecedentes de la invención**

El clorhidrato de donepezilo, que se conoce químicamente como clorhidrato de 1-bencil-4-[(5,6-dimetoxi-1-indanon)-2-il]metil piperidina [fórmula I]

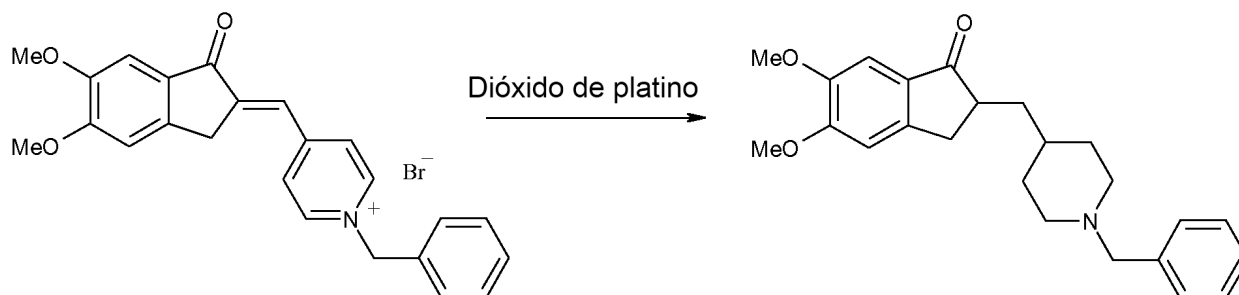


Fórmula I

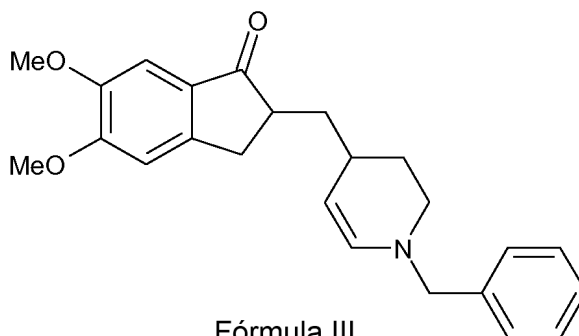
20 se usa en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer donde se usa para aumentar la acetilcolina cortical. Está disponible para la administración oral en comprimidos recubiertos en película que contienen 5 o 10 mg de clorhidrato de donepezilo.

25 El clorhidrato de donepezilo se conoce bien en la técnica y fue el primero desvelado en la patente de EE.UU. N° 4.895.841, en lo sucesivo denominada la patente '841. Como se describe en ese documento el clorhidrato de donepezilo se prepara haciendo reaccionar 5,6-dimetoxi-1-indanona con 1-bencil-4-formilpiperidina en presencia de una base fuerte tal como diisopropilamida de litio seguido de una etapa de reducción (Ejemplos 3 y 4) con un catalizador de paladio carbono en tetrahidrofurano (THF). El residuo se purificó haciendo uso de una cromatografía en columna de gel de sílice. Este proceso sin embargo padece ciertas limitaciones evidentes. El procedimiento establecido para la reducción de 1-bencil-4-[(5,6-dimetoxi-1-indanon)-2-ildenil] metil piperidina no es industrialmente factible. Supone el uso de una cromatografía en columna para la purificación del residuo hidrogenado, que no puede llevarse a cabo industrialmente. Adicionalmente, el proceso hace uso del THF, que es un disolvente altamente inflamable y puede formar vapores de peróxido explosivos. Además, el rendimiento global del HCl donepezilo se informa que es el 50,8 %. La pureza del producto obtenido no se desvela en la patente.

La patente de EE.UU. N° 5.606.064, en lo sucesivo denominada la patente '064 y la patente de EE.UU. N° 6.252.081 describen un proceso para la preparación de donepezilo en el que la sal de 1-bencil-4-(5,6-dimetoxindan-1-on-2-iliden) metil piridinio se reduce para producir donepezilo. La reducción del enlace olefínico y un anillo de piridinio en presencia de un grupo bencilo es difícil de lograr en las condiciones descritas en la patente. Adicionalmente, la reacción requiere al menos 24 horas para completarse (Ejemplo 6).



La mayor desventaja del proceso es que la reacción se lleva a cabo en presencia de metanol y de dióxido de platino. El uso de un catalizador caro no es industrialmente viable. Además, al repetir el proceso anterior, se producen productos secundarios no deseados, tales como la impureza parcialmente hidrogenada de fórmula III



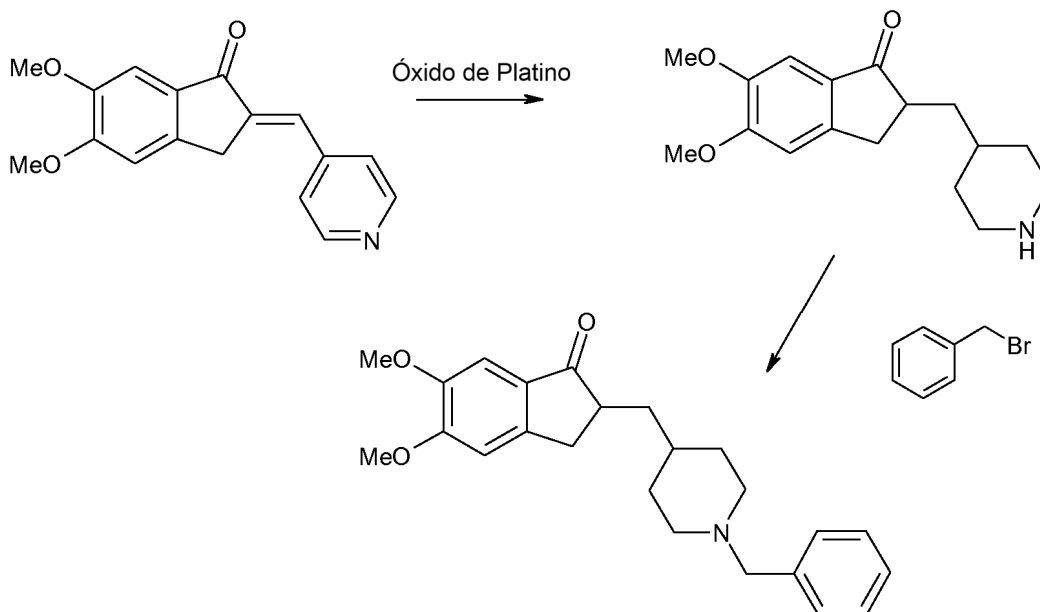
5

que se forma hasta el punto de un 5 %. Esta impureza es difícil de separar en la cristalización final, por lo tanto requiere una purificación por cromatografía en columna/purificación repetida que da como resultado un rendimiento pobre, por lo tanto que hace que el proceso no sea factible a una escala industrial. Estas impurezas también afectan al rendimiento global del producto final. Adicionalmente, la pureza del producto obtenido no se desvela en la patente.

10

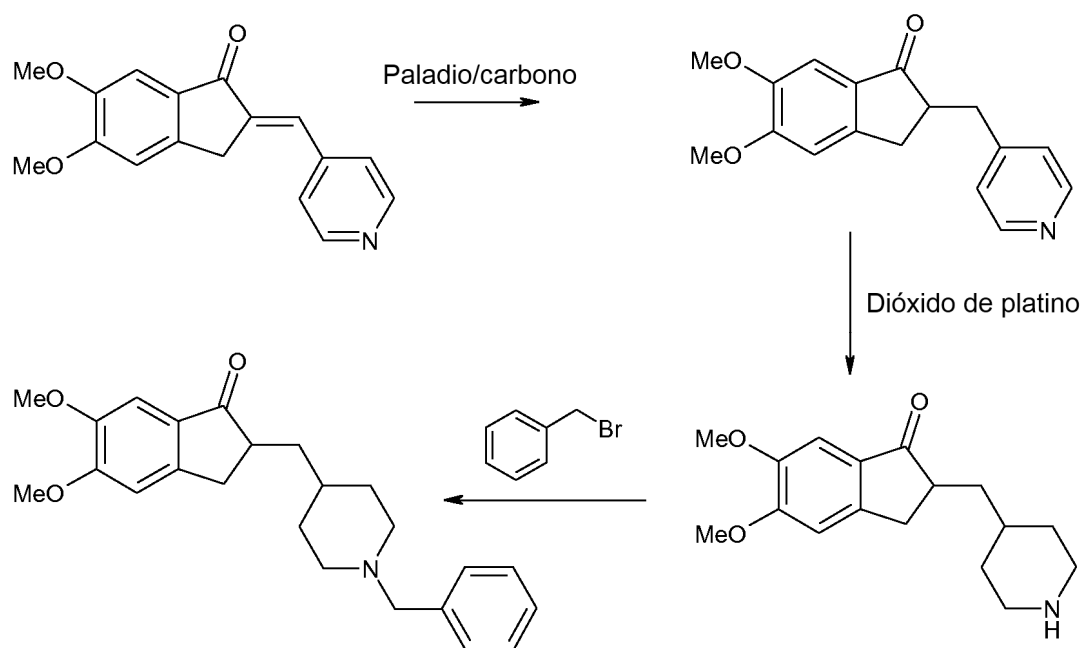
La patente de EE.UU. N° 6.649.765 y la solicitud de patente de EE.UU. publicada con el N° 20040158070A describen la reducción de la 5,6-dimetoxi-2-(piridin-4-il)metilen-indan-1-ona usando un catalizador de óxido de metal noble (óxido de platino) en una mezcla de disolventes tales como ácido acético y metanol a 69-310 kPa (10-45 psi) de presión manométrica seguido de la bencilación para obtener clorhidrato de donepezilo. Aparte de encarecer el proceso, no es industrialmente viable. Adicionalmente, la pureza del producto obtenido no se desvela en estas patentes.

15



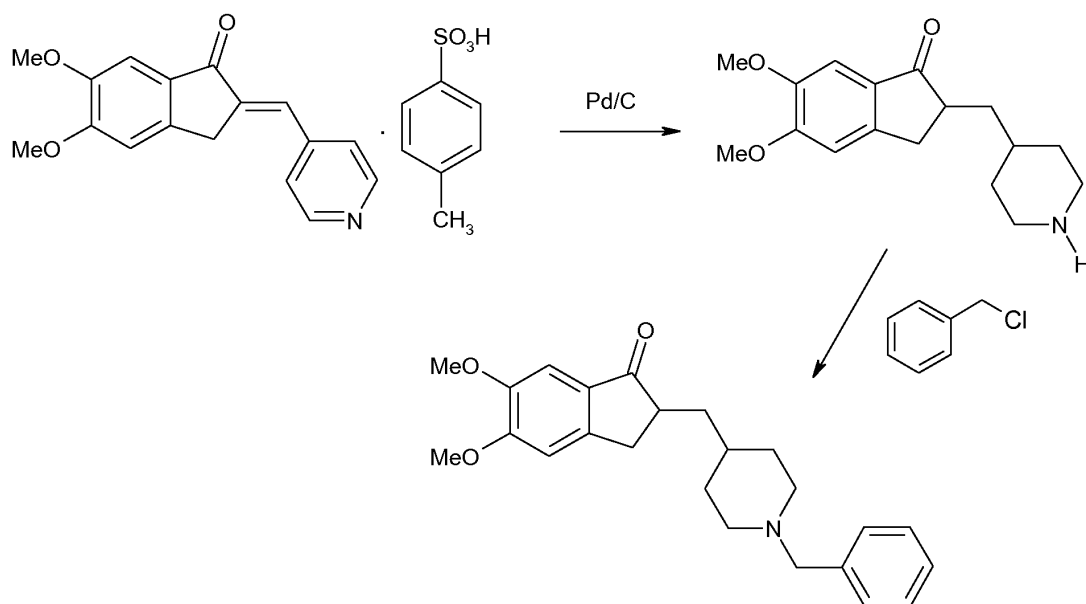
20

La publicación PCT N° WO2004082685 describe la preparación de donepezilo que comprende una reducción en dos etapas partiendo de 5,6-dimetoxi-2-(piridin-4-il) metilen-indan-1-ona a través de la preparación del intermedio 5,6-dimetoxi-2-(4-piridil)metil-indan-1-ona usando metanol como uno de los disolventes seguido de bencilación.



El proceso anterior también consume mucho tiempo y es difícil de llevar a cabo ya que implica múltiples etapas.

- 5 La solicitud de patente de EE.UU. publicada con el N° 2007/0135644A1 desvela la preparación de clorhidrato de donepezilo reduciendo tosilato de 5,6-dimetoxi-2-[1-(4-piridinil)metiliden]-1-indanona con catalizador de Pd/C al 10 % en agua desmineralizada a 70-95 °C, a 1000 kPa (10 bar) durante 8 horas. La mezcla se extrae tres veces con 1-butanol para producir un residuo que se purifica con éter de metil-terc-butilo para obtener 5,6-dimetoxi-2-(4-piperidinilmetil)-1-indanona, seguido de una condensación con cloruro de bencilo en tolueno durante 8 horas a 145 °C para producir donepezilo que se convierte adicionalmente en clorhidrato de donepezilo.
- 10



- 15 Este proceso implica una reducción a una presión alta de 1000 kPa (10 bar) y una temperatura de 70-95 °C que da lugar a impurezas. Adicionalmente, la reacción de bencilación requiere una alta temperatura de 145 °C durante 8 horas. El proceso de tratamiento es muy largo por lo tanto hacer el proceso entero es industrialmente desfavorable.

- 20 La publicación PCT N° WO2008/010235 desvela un método para preparar clorhidrato de donepezilo en el que se reduce 1-bencil-4-[(5,6-dimetoxi-1-indanon)-2-ilidenil]metil piperidina con borohidruro metálico en presencia de una cantidad catalítica de una sal de cobalto en un gran volumen de THF como disolvente para producir clorhidrato de donepezilo. Este proceso no es industrialmente viable debido al uso del catalizador de cobalto costoso.

Los procedimientos de la técnica anterior para la preparación del donepezilo tienen ciertas desventajas, tales como múltiples etapas de reducción y/o separación cromatográfica de intermedios, formación de productos secundarios, dando bajos rendimientos. Estas propiedades obstaculizan la producción a gran escala del clorhidrato de donepezilo.

5 Por lo tanto, hay una necesidad de desarrollar un proceso industrialmente factible, rentable y ambientalmente bueno para la preparación de clorhidrato de donepezilo de fórmula (I) con alta pureza.

Objetivos de la invención

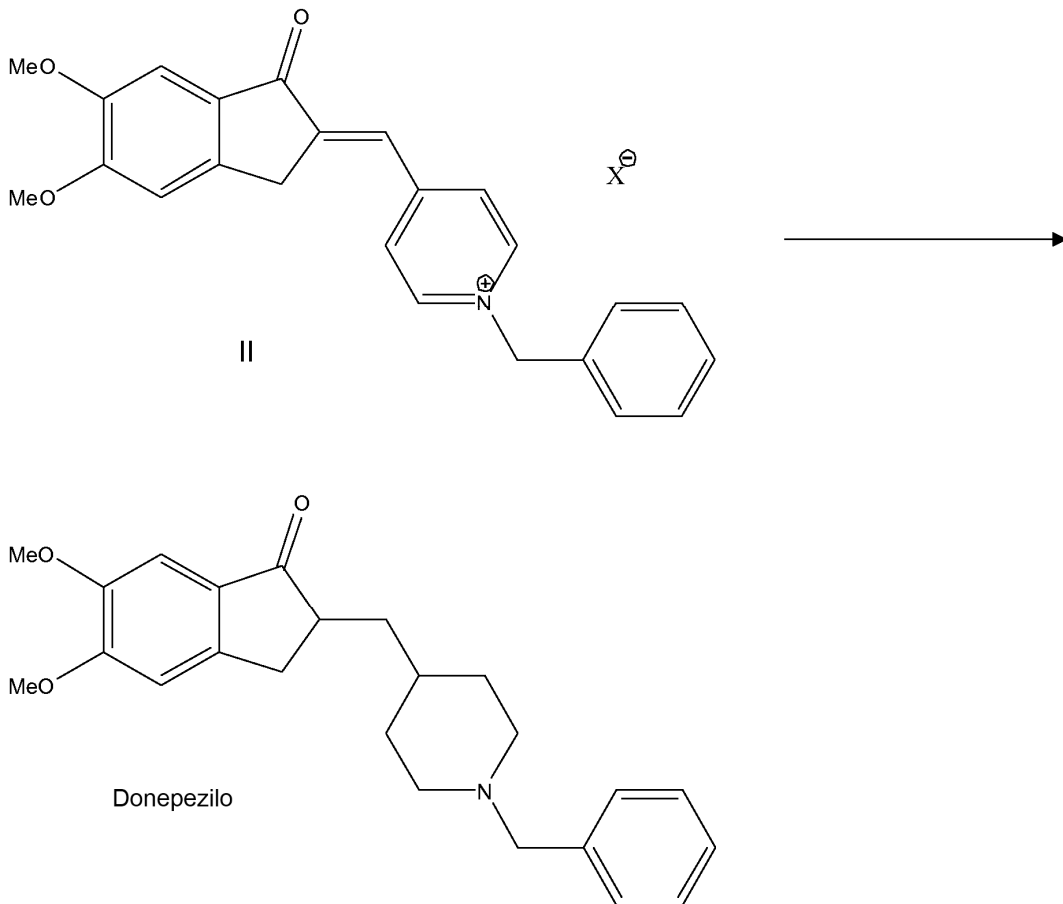
10 Un objetivo de la presente invención es proporcionar un procedimiento de reducción mejorado para la preparación de clorhidrato de donepezilo, que sea seguro, industrialmente factible, eficaz en tiempo, rentable y que proporcione clorhidrato de donepezilo con alto rendimiento y pureza.

15 Otro objetivo de la invención es minimizar la desbencilación parcial del donepezilo en la impureza de fórmula (III) que se forma durante la reducción.

La invención se detalla en lo sucesivo con detalle, sin que ninguna parte de ellos deba construirse como restrictiva para el alcance de la presente invención.

20 **Sumario de la invención**

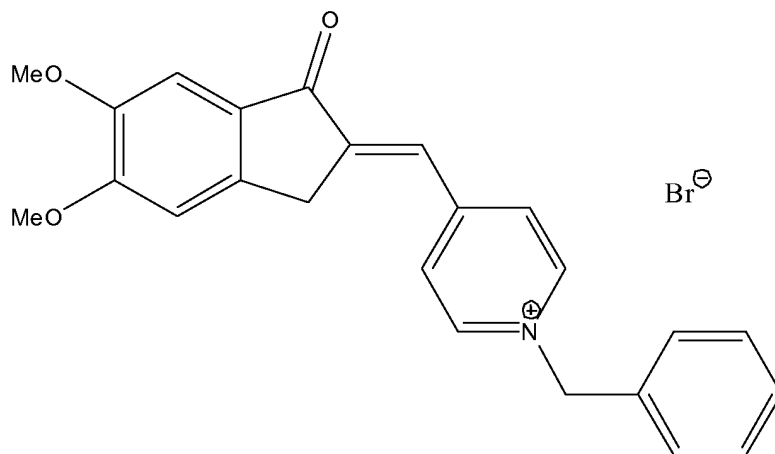
De acuerdo con un primer aspecto de la presente invención, se proporciona un proceso para preparar donepezilo o una sal del mismo, comprendiendo el proceso reducir un haluro de 1-bencil-4-[(5,6-dimetoxi-1-indanon-2-il)metil]piridonio de fórmula II



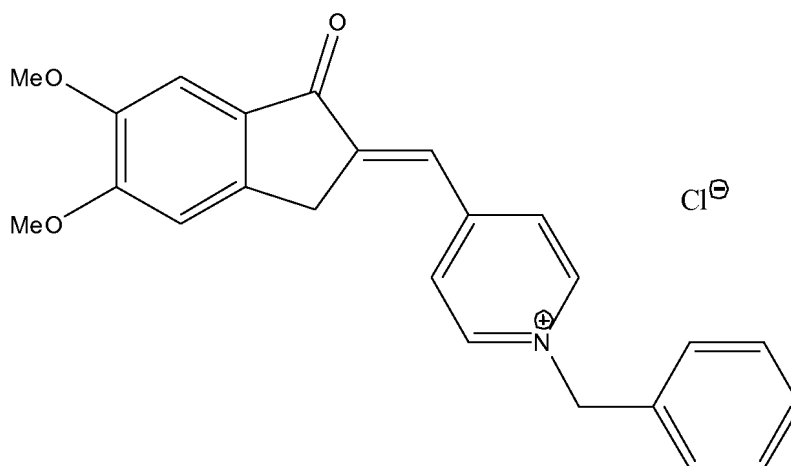
30 en el que X es bromuro o cloruro, en presencia de un compuesto iónico, un disolvente, un catalizador y una fuente de hidrógeno, para formar donepezilo y opcionalmente convertir el donepezilo en la sal del mismo en el que el compuesto iónico se selecciona del grupo que consiste en una sal de un amonio, un metal alcalino, una sal de un metal alcalinotérreo, un formiato, un perclorato o mezclas de los mismos.

Se apreciará que, en comparación con algunos de los procesos multietapa de la técnica anterior, el proceso de la presente invención es muy sencillo, de tal manera que es muy adecuado para la aplicación industrial.

5 En una realización, el compuesto II es bromuro de 1-bencil-4-[(5,6-dimetoxi-1-indanon-2-il)metilen]piridonio que tiene la siguiente estructura.



10 En una realización alternativa, el compuesto II es cloruro de 1-bencil-4-[(5,6-dimetoxi-1-indanon-2-il)metilen]piridonio que tiene la siguiente estructura.



15 En una realización, el donepezilo se convierte en la sal del mismo. Los expertos en la materia conocen bien las sales adecuadas, y el proceso para preparar la sal también se conoce bien por los expertos en la materia. Preferentemente, el proceso comprende convertir el donepezilo en clorhidrato de donepezilo. El donepezilo puede hacerse reaccionar con ácido clorhídrico para formar clorhidrato de donepezilo. El ácido clorhídrico puede estar en la forma de una solución metanólica. Se apreciará que el proceso de la presente invención puede ser un proceso para preparar una sal de donepezilo, distinta de la sal de clorhidrato. En cuyo caso, un ácido distinto del ácido clorhídrico estaría presente durante la reacción. Por ejemplo, la formación de la sal de bromhidrato implicaría que el ácido bromhídrico estuviera presente durante la reducción.

20 El compuesto iónico puede ser un compuesto inorgánico que es un sólido a temperatura ambiente (20 °C a 25 °C). El compuesto iónico puede ser también una sal orgánica líquida cuyo punto de fusión está por debajo de 100 °C. El compuesto iónico se selecciona del grupo que consiste en una sal de amonio cuaternario, una sal de un metal alcalino, una sal de un metal alcalinotérreo, un formiato, un perclorato o mezclas de los mismos. El metal alcalino puede ser sodio o potasio. El metal alcalinotérreo puede ser calcio. Normalmente, el compuesto iónico se selecciona del grupo que consiste en acetato amónico, clorhidrato amónico-hidróxido amónico, citrato amónico, tartrato amónico, fosfato cálcico, citrato, fosfato, fosfato potásico, acetato potásico, cloruro potásico, citrato potásico, acetato sódico, cloruro sódico, formiato de trietilamonio, formiato de piridinio y perclorato sódico. Preferentemente, el compuesto iónico es acetato amónico.

30 El disolvente puede ser un disolvente orgánico, un disolvente acuoso o mezclas de los mismos. El disolvente puede ser un alcohol C₁ a C₃. El disolvente puede ser un éter. En una realización, el disolvente se selecciona del grupo que consiste en metanol, etanol, alcohol isopropílico, éter de dietilo, éter de diisopropilo, éter de t-butil metilo,

tetrahidrofurano (THF), acetato de etilo, cloruro de metileno, cloruro de etileno, licor rectificado, ácido acético y mezclas de los mismos. Preferentemente, el disolvente es una mezcla de ácido acético, acetato de etilo y licor rectificado.

5 En una realización, el catalizador se selecciona del grupo que consiste en paladio, hidróxido de paladio, paladio sobre carbono activado, paladio sobre alúmina, platino, platino sobre carbono activado, rutenio, rodio y níquel Raney. Preferentemente, el catalizador es platino sobre carbono activado.

10 Preferentemente, el proceso es un proceso para preparar clorhidrato de donepezilo, el compuesto iónico es acetato amónico, el disolvente es una mezcla de ácido acético, acetato de etilo y licor rectificado y el catalizador es platino sobre carbono activado.

15 De forma adecuada, la fuente de hidrógeno es gas hidrógeno. En una realización, la reacción de reducción se lleva a cabo a una presión de gas hidrógeno que varía de aproximadamente 172 kPa (25 psi) a aproximadamente 551 kPa (80 psi), preferentemente de aproximadamente 379 kPa (55 psi) a aproximadamente 414 kPa (60 psi).

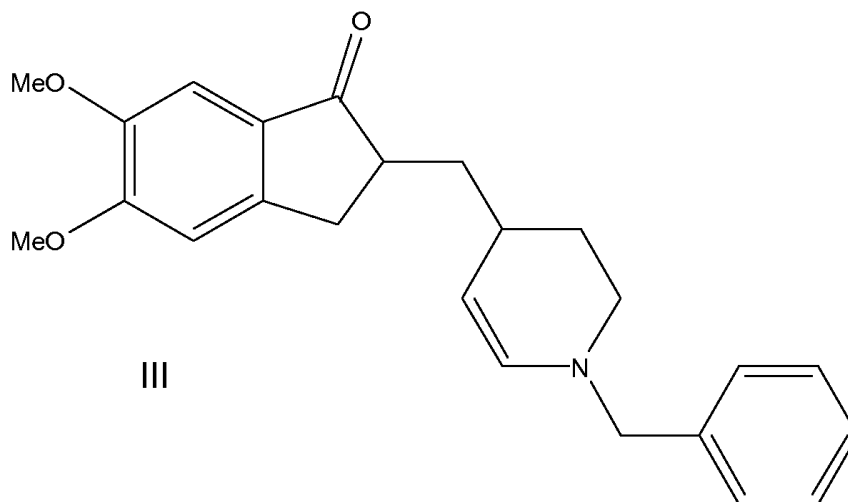
Normalmente, la reacción de reducción se lleva a cabo a una temperatura que varía de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 50 °C, preferentemente de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 30 °C.

20 En una realización, la reacción de reducción se lleva a cabo durante un periodo de tiempo que varía de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 6 horas, preferentemente de aproximadamente 3 horas a aproximadamente 4 horas.

25 En una realización, el proceso de la presente invención es un proceso para preparar base libre de donepezilo, y el proceso comprende adicionalmente convertir la base libre de donepezilo en una sal de donepezilo siguiendo la reacción de reducción.

El producto de la etapa de reducción puede purificarse por ejemplo por cristalización usando un disolvente o una mezcla de disolventes.

30 Preferentemente, el donepezilo o la sal del mismo contienen menos del 0,1 % de la impureza de fórmula III,



35 preferentemente, menos del 0,01 % de la impureza de fórmula III.

Descripción detallada de la invención

40 La presente invención se refiere a un proceso de reducción mejorado para la síntesis de clorhidrato de donepezilo, proceso que es seguro, industrialmente factible, rentable en coste y tiempo y reduce las etapas múltiples de reducción durante la preparación del clorhidrato de donepezilo en comparación con la técnica anterior. En una realización, el proceso implica el uso del intermedio bromuro de 1-bencil-4-[(5,6-dimetoxi-1-indanon-2-il)metilén]piridonio para la producción de clorhidrato de donepezilo. En otra realización, el proceso implica el uso del intermedio cloruro de 1-bencil-4-[(5,6-dimetoxi-1-indanon-2-il)metilén]piridonio para la producción de clorhidrato de donepezilo.

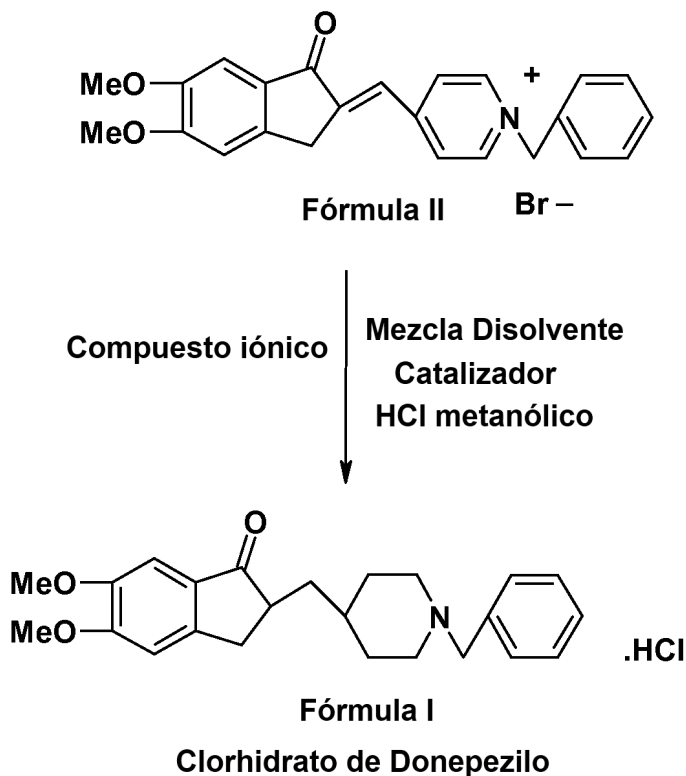
45 El término "donepezilo" como se usa en el presente documento se refiere a todas las formas de donepezilo incluyendo las polimorfías del mismo, por ejemplo donepezilo amorfo o donepezilo cristalino. El donepezilo puede estar también en la forma de un hidrato, o un solvato del mismo.

En una realización, la expresión "compuesto iónico" como se usa en el presente documento se refiere a una sustancia inerte que minimiza los cambios en el pH de una solución. El compuesto iónico puede de este modo controlar la formación de impurezas durante la reacción y puede mejorar la velocidad de reacción. El compuesto iónico puede prevenir los cambios en la acidez de una solución cuando se añade un ácido o una base a la solución, o cuando la solución se diluye. Los compuestos iónicos incluyen líquidos y sólidos iónicos. Mientras que los compuestos inorgánicos iónicos son sólidos a temperatura ambiente, los líquidos iónicos orgánicos pueden ser sales cuyos puntos de fusión son relativamente bajos (por debajo de 100 °C).

Estos compuestos iónicos no solo tienen la posibilidad de aumentar la reactividad química y de esta manera conducir a un proceso más eficiente, sino que también son no inflamables y son menos tóxicos que los disolventes convencionales debido a su baja presión de vapor.

Se ha encontrado que el rendimiento del clorhidrato de donepezilo se aumenta sustancialmente usando el proceso de la presente invención, ya que se reduce un número de impurezas formadas debido a la etapa de reducción modificada, de manera que la reacción se vuelve más fácil y es más fácilmente de lograr a escala industrial.

En una realización, el esquema global de las reacciones seguidas en la presente invención se representa a continuación:



De acuerdo con la invención, se proporciona un proceso para la preparación de clorhidrato de donepezilo, que comprende: hidrogenación catalítica de bromuro o cloruro de 1-bencil-4-[(5,6-dimetoxi-1-indanon-2-il)metileno]piridonio en presencia de un compuesto iónico y usando de forma adecuada un disolvente orgánico, o un disolvente acuoso o mezclas de los mismos, en el que el compuesto iónico se selecciona del grupo que consiste en una sal de un metal alcalino, una sal de un metal alcalinotérreo, un formiato, un perclorato o mezclas de los mismos.

El compuesto iónico para usar en un proceso de acuerdo con la presente invención puede seleccionarse del grupo que consiste en acetato amónico, cloruro amónico-hidróxido amónico, citrato amónico, tartrato amónico, fosfato cálcico, citrato, fosfato, fosfato potásico, acetato potásico, cloruro potásico, citrato potásico, acetato sódico, cloruro sódico, formiato de trietilamonio, formiato de piridinio, perclorato sódico y formiato de trietilamonio. El compuesto iónico puede usarse solo o en combinación con otros compuestos iónicos conocidos por un experto en la técnica. Un compuesto iónico preferido es acetato amónico. El acetato amónico puede añadirse para mantener el pH de la mezcla de reacción de este modo haciendo la reacción más rápida y reduciendo la formación de la impureza de fórmula III.

Un catalizador preferido para usar en un proceso de acuerdo con la presente invención puede seleccionarse del grupo que consiste en paladio, hidróxido de paladio, paladio sobre carbono activado, paladio sobre alúmina, platino,

platino sobre carbono activado, rutenio, rodio y níquel Raney. En el proceso de la presente invención, el platino sobre carbono activado es el catalizador más preferido. También puede usarse una combinación de catalizadores.

En una realización, el disolvente se selecciona del grupo que consiste en metanol, etanol, alcohol isopropílico, éter de dietilo, éter de diisopropilo, éter de t-butil metilo, tetrahidrofurano (THF), acetato de etilo, cloruro de metileno, cloruro de etileno, licor rectificado, ácido acético o mezclas de los mismos. De forma adecuada, el disolvente es una mezcla de disolventes. Preferentemente, el disolvente es una mezcla de ácido acético, acetato de etilo y licor rectificado. Como se usa en el presente documento, licor rectificado se refiere a etanol que se ha desnaturalizado por medio de metanol al 5 %.

La reacción de reducción se lleva a cabo preferentemente a una presión de gas hidrógeno que varía de aproximadamente 172 kPa (25 psi) a aproximadamente 551 kPa (80 psi), más preferentemente de aproximadamente 379 kPa (55 psi) a aproximadamente 414 kPa (60 psi). La reacción de reducción se lleva a cabo preferentemente a una temperatura que varía de aproximadamente 10 a aproximadamente 50 °C, más preferentemente de aproximadamente 25 a aproximadamente 30 °C. La reacción de reducción se lleva a cabo preferentemente durante un periodo de tiempo que varía de aproximadamente 2 a aproximadamente 6 horas, más preferentemente de aproximadamente 3 a aproximadamente 4 horas. Estas condiciones han de contrastarse con la alta presión de 1000 kPa (10 bar) y la alta temperatura de 70-95 °C como se informa en la técnica anterior; de esta manera la presente invención reduce el tiempo de reacción, minimiza los niveles de impurezas y posteriormente aumenta el rendimiento.

Se ha observado que el donepezilo de fórmula I obtenido por el proceso de la presente invención es altamente puro. La frase "altamente puro" como se usa en el presente documento significa un compuesto que tiene una pureza de HPLC de al menos el 98 %, preferentemente al menos el 99 %, normalmente alrededor del 99,8 %.

Preferentemente, el donepezilo obtenido siguiendo el proceso de la presente invención está sustancialmente libre de la impureza de fórmula (III). La frase "sustancialmente libre" como se usa en el presente documento significa que el producto de donepezilo contiene una cantidad de impureza de fórmula (III) menor del 0,1 %, preferentemente menor del 0,05 % y más preferentemente menor del 0,01 %.

El donepezilo obtenido siguiendo el proceso de la presente invención puede purificarse adicionalmente por ejemplo por cristalización usando un disolvente o una mezcla de disolventes para obtener donepezilo con alta pureza y alto rendimiento. El donepezilo obtenido como una base libre puede convertirse adicionalmente en sales farmacéuticamente aceptables.

El proceso es seguro, sencillo y fácil si se compara con aquellos procesos desvelados en la técnica anterior. En una realización, el proceso usa un disolvente que comprende una mezcla de ácido acético, acetato de etilo y licor rectificado y esto hace el proceso industrial y comercialmente viable. Adicionalmente, en una realización preferida, el producto obtenido siguiendo el proceso de la presente invención, tiene una pureza de al menos el 99,8 % y contiene menos del 0,01 % de la impureza de fórmula (III).

Se apreciará que la invención puede modificarse dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

La invención se explica con más detalle en los siguientes ejemplos de trabajo. Los ejemplos, que ilustran el método de la presente invención, tienen un carácter puramente ilustrativo y no limitan la extensión de la invención en ningún respecto.

Ejemplo 1

Se cargó una solución de bromuro de 1-bencil-4-[(5,6-dimetoxi-1-indanon-2-il)metilén]piridonio (20 kg) y de acetato amónico (2 kg) en acetato de etilo (450 l) en un hidrogenador. Después se añadieron ácido acético (22 kg) y licor rectificado (100 l). Una suspensión de catalizador (preparada separadamente suspendiendo platino sobre carbono (4 kg; 10 % p/p) en agua (6,6 l) y ácido acético (78 kg)) se cargó en el hidrogenador.

La masa de reacción se hidrogenó aplicando una presión de hidrógeno de 379,21 - 413,69 kPa (55 - 60 psi) a 25-30 °C y se mantuvo durante 4 horas. Después de completar la reacción, la masa de reacción se filtró. El catalizador se lavó con una mezcla de licor rectificado (180 l) y agua (100 l).

El filtrado transparente combinado se destiló por debajo de 45 °C para retirar los disolventes. El residuo obtenido se agitó con agua (100 l) y el pH de la masa de reacción se ajustó a 7,5 - 8,0 usando licor amoniacal a 25 - 30 °C.

El sólido se extrajo con acetato de etilo (200 l x 3). La capa de acetato de etilo se secó sobre sulfato sódico (10 kg) y se destiló a presión reducida por debajo de 45 °C. Al residuo, se cargó metanol (50 l) y se continuó la destilación para retirar las trazas de acetato de etilo por debajo de 45 °C. Al residuo, se cargó metanol (10 l), la masa de reacción se enfrió a 15-20 °C. El pH de la masa de reacción se ajustó a 2,0-2,5 usando ácido clorhídrico metanólico. A esta solución, se añadió diisopropiléter (80 l), la masa de reacción se enfrió a 0-5 °C y los sólidos se filtraron.

El sólido se purificó por disolución en una mezcla de metanol (80 l) y diclorometano (25 l) y se precipitó añadiendo diisopropiléter (150 l) a 25-30 °C y se agitó durante una hora. El sólido obtenido se filtró y se secó a 30-35 °C. El sólido se recristalizó a partir de una mezcla de etanol (15 l) y diisopropiléter (150 l) para obtener clorhidrato de donepezilo.

5

Rendimiento: 14,0 kg (75 %) pureza de HPLC > 99,5 %.

Ejemplo 2

10 Se cargó una solución de bromuro de 1-bencil-4-[(5,6-dimetoxi-1-indanon-2-il)metilen]piridonio (10 kg) y de bromuro de 1-alilpiridonio (2,65 kg) en acetato de etilo (225 l) en un hidrogenador. Después se añadieron ácido acético (11 kg) y licor rectificado (50 l). Una suspensión de catalizador (preparada separadamente suspendiendo platino sobre carbono (2 kg; 10 % p/p) en agua (3,3 l) y ácido acético (39 kg)) se cargó en el hidrogenador.

15 La masa de reacción se hidrogenó aplicando una presión de hidrógeno de 379,21 - 413,69 kPa (55 - 60 psi) a 25-30 °C y se mantuvo durante 4 horas. Después de completar la reacción, la masa de reacción se filtró. El catalizador se lavó con una mezcla de licor rectificado (90 l) y agua (50 l).

20 El filtrado transparente combinado se destiló por debajo de 45 °C para retirar los disolventes. El residuo obtenido se agitó con agua (50 l) y el pH de la masa de reacción se ajustó a 7,5 - 8,0 usando licor amoniacal a 25 - 30 °C.

25 El sólido se extrajo con acetato de etilo (100 l x 3). La capa de acetato de etilo se secó sobre sulfato sódico (5 kg) y se destiló a presión reducida por debajo de 45 °C. Al residuo, se cargó metanol (25 l) y se continuó la destilación para retirar las trazas de acetato de etilo por debajo de 45 °C. Al residuo, se cargó metanol (5 l), la masa de reacción se enfrió a 15-20 °C. El pH de la masa de reacción se ajustó a 2,0-2,5 usando ácido clorhídrico metanólico. A esta solución, se añadió diisopropiléter (40 l), la masa de reacción se enfrió a 0-5 °C y los sólidos se filtraron.

30 El sólido se purificó por disolución en una mezcla de metanol (40 l) y diclorometano (12,5 l) y se precipitó añadiendo diisopropiléter (75 l) a 25-30 °C y se agitó durante una hora. El sólido obtenido se filtró y se secó a 30-35 °C. El sólido se recristalizó a partir de una mezcla de metanol (7,5 l) y diisopropiléter (75 l) para obtener clorhidrato de donepezilo.

Rendimiento: 7,1 kg (77,42 %) pureza de HPLC > 99,5 %.

35 Se apreciará que la invención puede modificarse dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

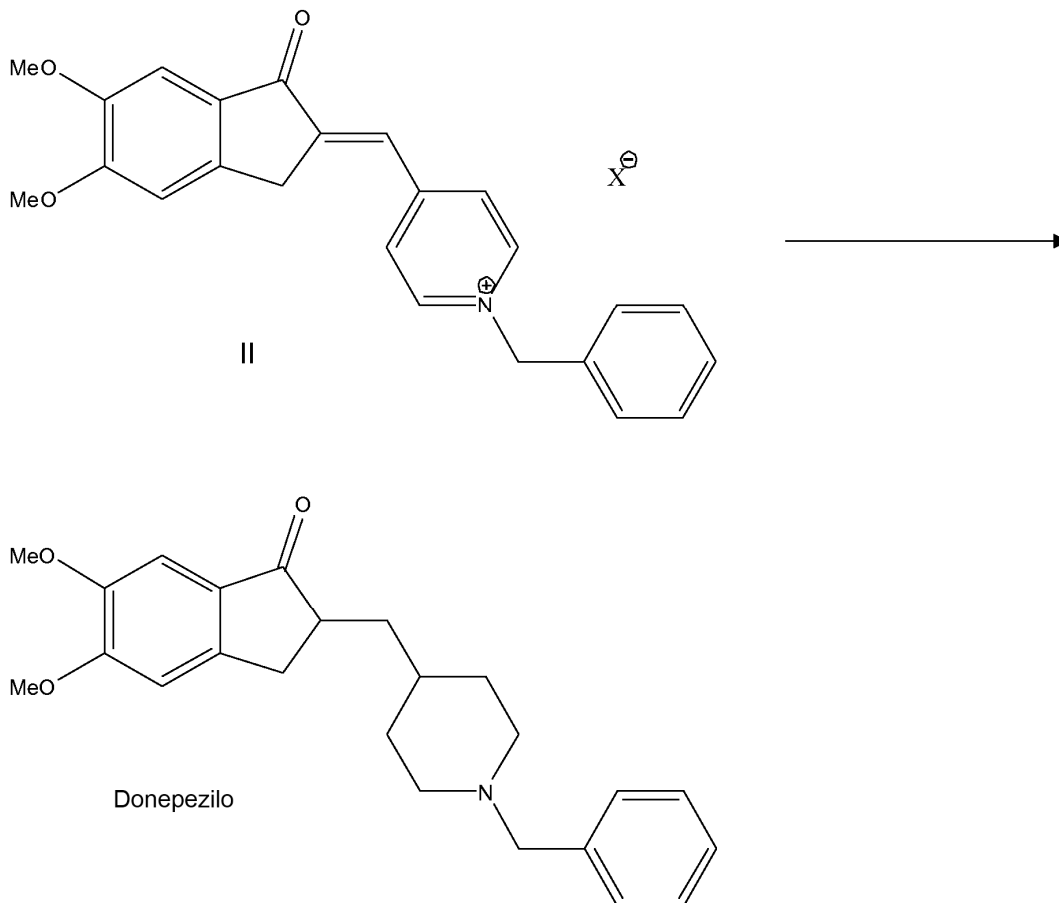
Las cifras de pureza y de impureza dadas en esta memoria descriptiva se proporcionan en una base porcentual en peso.

40

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar donepezilo o una sal del mismo, comprendiendo el proceso reducir un haluro de 1-bencil-4-[(5,6-dimetoxi-1-indanon-2-il)metilen]piridonio de fórmula II

5



10

en la que X⁻ es cloruro o bromuro, en presencia de un compuesto iónico, un disolvente, un catalizador y una fuente de hidrógeno, para formar donepezilo y opcionalmente convertir el donepezilo en la sal del mismo, en donde el compuesto iónico se selecciona del grupo que consiste en una sal de una sal de amonio, un metal alcalino, una sal de un metal alcalinotérreo, un formiato, un perclorato o mezclas de los mismos.

15

2. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto iónico se selecciona del grupo que consiste en acetato amónico, cloruro amónico-hidróxido amónico, citrato amónico, tartrato amónico, calcio, fosfato, fosfato potásico, acetato potásico, cloruro potásico, citrato potásico, acetato sódico, cloruro sódico, formiato de trietilamonio, formiato de piridinio y perclorato sódico.

20

3. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el compuesto iónico es acetato amónico.

25

4. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el donepezilo se convierte en una sal del mismo.

30

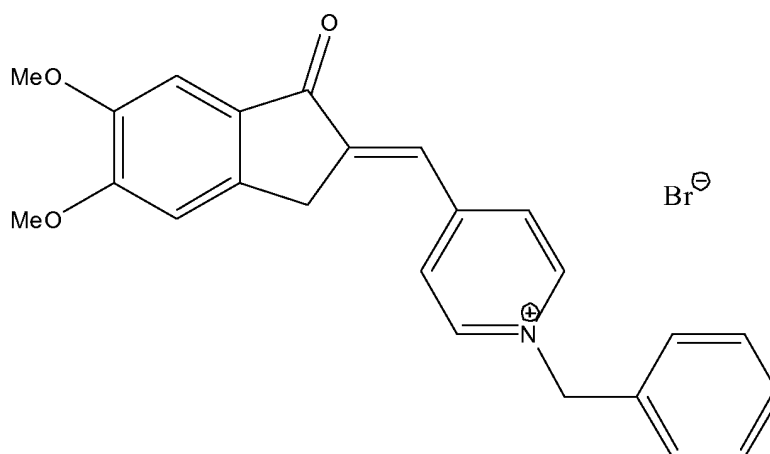
5. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 4, en el que el donepezilo se convierte en clorhidrato de donepezilo por la reacción del donepezilo con ácido clorhídrico.

6. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el ácido clorhídrico está en la forma de una solución metanólica.

35

7. Un proceso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que el disolvente se selecciona del grupo que consiste en metanol, etanol, alcohol isopropílico, éter de dietilo, éter de diisopropilo, éter de t-butil metilo, tetrahidrofurano (THF), acetato de etilo, cloruro de metileno, cloruro de etileno, licor rectificado, ácido acético y mezclas de los mismos.

8. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el disolvente es una mezcla de ácido acético, acetato de etilo y licor rectificado.
- 5 9. Un proceso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que el catalizador se selecciona del grupo que consiste en paladio, hidróxido de paladio, paladio sobre carbono activado, paladio sobre alúmina, platino, platino sobre carbono activado, rutenio, rodio y níquel Raney.
10. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el catalizador es platino sobre carbono activado.
- 10 11. Un proceso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que la fuente de hidrógeno es gas hidrógeno.
12. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que la reacción de reducción se lleva a cabo a una presión de gas hidrógeno que varía de aproximadamente 172 kPa (25 psi) a aproximadamente 551 kPa (80 psi).
- 15 13. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 12, en el que la reacción de reducción se lleva a cabo a una presión de gas hidrógeno que varía de aproximadamente 379 kPa (55 psi) a aproximadamente 414 kPa (60 psi).
14. Un proceso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que la reacción de reducción se lleva a cabo a una temperatura que varía de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 50 °C.
- 20 15. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 14, en el que la reacción de reducción se lleva a cabo a una temperatura que varía de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 30 °C.
16. Un proceso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que la reacción de reducción se lleva a cabo durante un periodo de tiempo que varía de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 6 horas.
- 25 17. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 16, en el que la reacción de reducción se lleva a cabo durante un periodo de tiempo que varía de aproximadamente 3 horas a aproximadamente 4 horas.
- 30 18. Un proceso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en donde el proceso es un proceso para preparar base libre de donepezilo, y el proceso comprende adicionalmente convertir la base libre de donepezilo en una sal de donepezilo siguiendo la reacción de reducción, y en donde el producto de la etapa de reducción se purifica por cristalización usando un disolvente o una mezcla de disolventes.
- 35 19. Un proceso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que el compuesto II es bromuro de 1-bencil-4-[(5,6-dimetoxi-1-indanon-2-il)metilén]piridonio que tiene la siguiente estructura,



- 40 o cloruro de 1-bencil-4-[(5,6-dimetoxi-1-indanon-2-il)metilén]piridonio que tiene la siguiente estructura.

