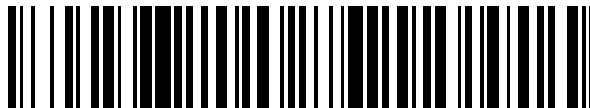


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 556 106**

51 Int. Cl.:

C07C 269/02 (2006.01)

C07C 269/04 (2006.01)

C07C 269/06 (2006.01)

C07C 269/08 (2006.01)

C07C 271/44 (2006.01)

A61K 31/27 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.12.2004 E 04806260 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.09.2015 EP 1697313**

54 Título: **Procesos para la preparación de fenilcarbamatos de aminoalquilo**

30 Prioridad:

24.12.2003 GB 0329970

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

13.01.2016

73 Titular/es:

**GENERICS [UK] LIMITED (100.0%)
Albany Gate Darkes Lane
Potters Bar, Hertfordshire EN6 1AG, GB**

72 Inventor/es:

**GAITONDE, ABHAY;
MANGLE, MANGESH y
PAWAR, SANJAY R.**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 556 106 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

Procesos para la preparación de fenilcarbamatos de aminoalquilo

Campo Técnico

5 La presente invención se refiere a un proceso para preparación de un fenilcarbamato de aminoalquilo (4), que comprende los pasos de convertir una hidroxifenilcetona (2) en una fenilcarbamato-cetona (3), y convertir la fenilcarbamato-cetona (3) en el fenilcarbamato de aminoalquilo deseado (4). Opcionalmente, el fenilcarbamato de aminoalquilo (4) puede resolverse en sus enantiómeros y/o convertirse en una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

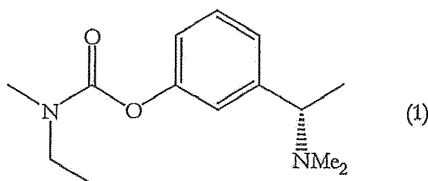
10 La invención permite acceder a fenilcarbamatos de aminoalquilo (4) y sales farmacéuticamente aceptables preparadas por el proceso anterior, en particular, a rivastigmina (1) e hidrogenotartrato de rivastigmina (9). Los fenilcarbamatos de aminoalquilo (4) pueden estar comprendidos en composiciones farmacéuticas.

15 Los fenilcarbamatos de aminoalquilo (4), preparados por un proceso de la presente invención, pueden utilizarse en un método de inhibición de la acetilcolinesterasa o tratamiento de demencia, demencia senil, enfermedad de Alzheimer, corea de Huntington, discinesias tardías, hipercinesia, un trastorno de confusión, ataxia, ataxia de Friedrich, síndrome de Down, manía o un trastorno agudo de confusión.

Técnica anterior

Ciertos fenilcarbamatos de aminoalquilo son inhibidores selectivos de la acetilcolinesterasa y son por tanto potencialmente útiles como principios farmacéuticos para el tratamiento de trastornos cerebrales tales como demencia, enfermedad de Alzheimer, corea de Huntington, discinesias tardías, trastornos de confusión y ataxia.

20 Uno compuesto de este tipo, la sal hidrogenotartrato de (S)-N-etil,metil-3-[1-(dimetilamino)etil]fenilcarbamato (rivastigmina (1)), está comercializado como un principio farmacéutico para el tratamiento de la demencia del tipo Alzheimer.

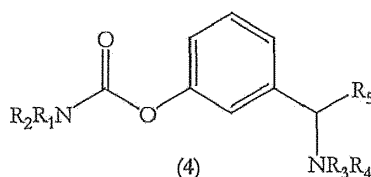


25 Procesos para la preparación de estos tipos de fenilcarbamatos se describen en US 4.948.807, US 5.602.176, WO 2004/037771, Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals (1997, vol. 39(8), páginas 651-668), y Beilstein núms. RID 8.695.727, RID 816.415 y RID 771876. Fenilcarbamatos de aminoalquilo se describen también en Beilstein núms. BRN 3652483, BRN 3646129, BRN 3644242, BRN 3340624, BRN 3331553, BRN 3283495, BRN 3205503, BRN 9449166 y BRN 9030136. Otros tipos de carbamatos se describen en WO 00/14057, y Beilstein núms. RID 945.119 y BRN 3.101.218.

30 Sin embargo, estos procesos conocidos no son satisfactorios, particularmente para fabricación en escala industrial, dado que se ha encontrado que implican compuestos intermedios de ion híbrido, que son muy solubles en agua y precisan ser aislados por concentración del disolvente acuoso. Otras desventajas de los procesos son que los mismos tienden a dejar grandes cantidades de cenizas sulfatadas como residuos y que se emplean reactivos pirofóricos y peligrosos tales como hidruro de sodio.

35 Sumario de la Invención

Conforme a la presente invención, se proporciona un proceso para preparar un fenilcarbamato de aminoalquilo de fórmula (4):

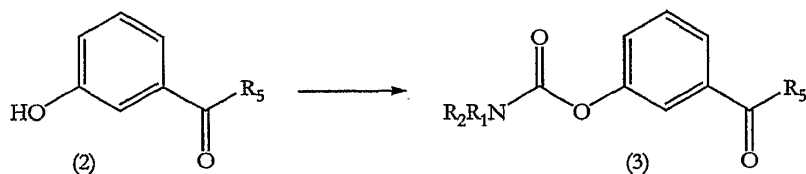


40 en la cual, R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ son iguales o diferentes, siendo cada uno hidrógeno o un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, alquilarilo, alquenilarilo o alquinilarilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente, y cada uno de los cuales puede incluir opcionalmente uno o más

heteroátomos N, O o S en su esqueleto de carbonos, o en la cual $-NR_1R_2$ juntos y/o $-NR_3R_4$ juntos forman un grupo cicloheteroalquilo, cicloheteroalqueno, heteroarilo, arilcicloheteroalquilo, arilcicloheteroalqueno, alquilheteroarilo, alquenheteroarilo o alquinilheteroarilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente, y cada uno de los cuales puede incluir opcionalmente uno o más heteroátomos N, O o S adicionales en su esqueleto de carbonos,

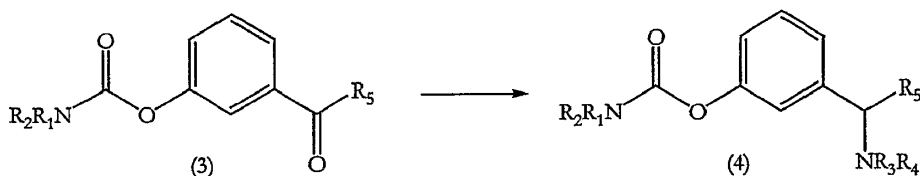
5 comprendiendo el proceso los pasos de:

(a) convertir una hidroxi-fenil-cetona de fórmula (2) en una fenilcarbamato-cetona de fórmula (3):



y

(b) convertir la fenilcarbamato-cetona de fórmula (3) en el fenilcarbamato de aminoalquilo de fórmula (4):



10

Para los propósitos de la presente invención, donde se hace referencia a una combinación de grupos como un solo resto, por ejemplo, arilalquilo, arilalqueno, arilalquino, alquilarilo, alquenilarilo o alquinilarilo, el último grupo mencionado contiene el átomo por el cual está unido dicho resto a la parte restante de la molécula. Un ejemplo típico de un grupo arilalquilo es bencilo.

15 Para los propósitos de esta invención, un grupo opcionalmente sustituido puede estar sustituido con uno o más de -F, -Cl, -Br, -I, -CF₃, -CCl₃, -CBr₃, -Cl₃, -OH, -SH, -NH₂, -CN, -NO₂, -COOH, -R₇-O-R₈, -R₇-S-R₈, -R₇-SO-R₈, -R₇-SO₂-R₈, -R₇-N(R₈)₂, -R₇-N(R₈)₃⁺, -R₇-P(R₈)₂, -R₇-Si(R₈)₃, -R₇-CO-R₈, -R₇-CO-OR₈, -R₇-CO-N(R₈)₂, -R₇-NR₈-CO-R₈, -R₇O-CO-OR₈, -R₇O-CO-N(R₈)₂, -R₇-NR₈-CO-OR₈, -R₇-NR₈-CO-N(R₈)₂, -R₇-CS-R₈, -R₇-CS-OR₈, -R₇O-CS-R₈, -R₇-CS-N(R₈)₂, -R₇-NR₈-CS-R₈, -R₇O-CS-OR₈, -R₇O-CS-N(R₈)₂, -R₇-NR₈-CS-OR₈, -R₇-NR₈-CS-N(R₈)₂ o -R₈. En este contexto, -R₇- es independientemente un enlace químico, un grupo C₁-C₁₀ alqueno, C₁-C₁₀ alqueno o C₁-C₁₀ alquino. -R₈- es independientemente hidrógeno, un grupo C₁-C₆ alquilo insustituido o un grupo C₆-C₁₀ arilo insustituido. El o los sustituyentes opcionales no se tienen en cuenta cuando se calcula el número total de átomos de carbono en el grupo parental sustituido con el o los sustituyentes opcionales. Preferiblemente, un grupo constituido comprende 1, 2 ó 3 sustituyentes, más preferiblemente 1 ó 2 sustituyentes, y aún más preferiblemente 1 solo sustituyente.

25

Un sustituyente opcional puede estar protegido. Grupos protectores adecuados para la protección de sustituyentes opcionales se conocen en la técnica, por ejemplo por "Protective Groups in Organic Synthesis" por T.W. Greene y P.G.M. Wuts (Wiley-Interscience, 2^a edición, 1991).

30 En una realización preferida, ninguno de R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ está sustituido. En otra realización preferida, ninguno de R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ incluye heteroátomo alguno en su esqueleto de carbonos.

En otra realización preferida, R₁ y R₅ son un grupo alquilo.

35 En otra realización preferida, R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ son iguales o diferentes, siendo cada uno hidrógeno o un grupo alquilo. Preferiblemente, R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ son iguales o diferentes, siendo cada uno hidrógeno o un grupo C₁₋₆ alquilo. Más preferiblemente, R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ son iguales o diferentes, siendo cada uno hidrógeno o un grupo C₁₋₃ alquilo. Aún más preferiblemente, R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ son iguales o diferentes, siendo cada uno hidrógeno, metilo o etilo. En una realización, al menos uno de R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ no es hidrógeno.

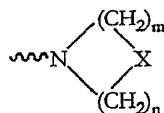
En otra realización preferida, $-NR_1R_2$ juntos y/o $-NR_3R_4$ juntos forman un anillo.

40 En otra realización preferida, R₁ y R₂ son iguales o diferentes, siendo cada uno hidrógeno o un grupo C₁₋₆ alquilo. Preferiblemente, R₁ y R₂ son iguales o diferentes, siendo cada uno hidrógeno o un grupo C₁₋₃ alquilo. Más preferiblemente, R₁ y R₂ son iguales o diferentes, siendo cada uno hidrógeno, metilo o etilo.

En otra realización preferida, R₃ y R₄ son iguales o diferentes, siendo cada uno hidrógeno o un grupo C₁₋₆ alquilo o $-NR_3R_4$ juntos forman un grupo cicloheteroalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido, y que puede incluir

opcionalmente uno o más heteroátomos N, O o S adicionales en su esqueleto de carbonos. Preferiblemente, R₃ y R₄ son iguales o diferentes, siendo cada uno hidrógeno o un grupo C₁₋₆ alquilo, o -NR₃R₄ juntos forman un grupo C₁₋₅ cicloheteroalquilo, que puede incluir opcionalmente un heteroátomo N, O o S adicional en su esqueleto de carbonos. Más preferiblemente, R₃ y R₄ son iguales o diferentes, siendo cada uno hidrógeno o un grupo C₁₋₃ alquilo, o -NR₃R₄ forman juntos

5



en donde X es CH₂, CH-OH, CO, NH, NOH, O, S, SO, o SO₂; m y n son independientemente 0, 1, 2, 3, 4, ó 5, y la suma de m y n es 1, 2, 3, 4 ó 5. Aún más preferiblemente, R₃ y R₄ son iguales o diferentes, siendo cada uno hidrógeno, metilo o etilo.

10 En otra realización preferida, R₅ es hidrógeno, un grupo C₁₋₆ alquilo, o -(CH₂)_p-Y-C₆H₄-Z, en donde Y es CH₂, CH-OH, CO, NH, NOH, O, S, SO, o SO₂; Z es -NR₆, -OR₆, -F, -Cl, Br, -I, -CF₃, -NO₂, -N(R₆)₂ o -CN, siendo cada R₆ independientemente hidrógeno o un grupo C₁₋₄ alquilo; y p es 0, 1, 2 ó 3. Preferiblemente, R₅ es hidrógeno o un grupo C₁₋₃ alquilo. Más preferiblemente, R₅ es hidrógeno, metilo o etilo.

15 En una realización preferida, el paso (a) se lleva a cabo utilizando cloruro de carbamoilo R₁R₂N-COCl, en donde R₁ y R₂ son como se define arriba. Preferiblemente, el paso (a) se lleva a cabo en presencia de una base. Preferiblemente, el paso (a) se lleva a cabo en presencia de K₂CO₃ o trietilamina, y más preferiblemente, el paso (a) se lleva a cabo en presencia de K₂CO₃.

20 Alternativamente, el paso (a) puede llevarse a cabo utilizando isocianato R₁-N=C=O, en donde R₁ es como se define arriba y R₂ es hidrógeno. Alternativamente todavía, el paso (a) puede llevarse a cabo utilizando anhídrido R₁R₂N-CO-O-CO-NR₁R₂, en donde R₁ y R₂ son como se define arriba.

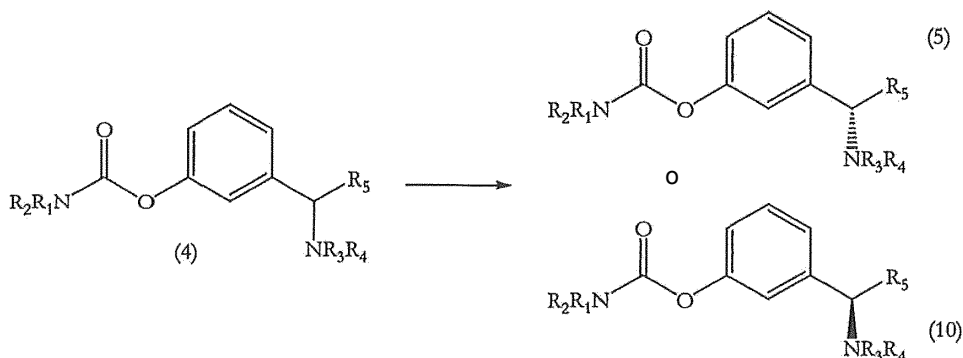
En una realización preferida, el paso (b) se lleva a cabo utilizando una amina HNR₃R₄, en donde R₃ y R₄ son como se define arriba.

25 Preferiblemente, el paso (b) se lleva a cabo por aminación reductora del grupo carbonilo de la cetona (3) con la amina HNR₃R₄. La aminación reductora puede llevarse a cabo en presencia de cualquier agente reductor adecuado, tal como hidrógeno y un catalizador de hidrogenación tal como níquel; NaBH₄; NaCNBH₃; cinc y HCl; Fe(CO)₅ y KOH alcohólico; PhSeH; o HCO₂H. Preferiblemente, la aminación reductora se lleva a cabo en presencia de NaCNBH₃.

30 Alternativamente, el paso (b) puede llevarse a cabo por reducción del grupo carbonilo de la cetona (3) para producir un fenilcarbamato-alcohol, seguido por conversión del fenilcarbamato-alcohol en un fenilcarbamato-bromuro (o un fenilcarbamato que lleva otro grupo lábil adecuado, tal como un fenilcarbamato-yoduro, cloruro, mesilato o tosilato), seguido a su vez por la conversión del fenilcarbamato-bromuro (o yoduro, cloruro, mesilato o tosilato) en la amina deseada (4).

En una realización preferida, el proceso de la presente invención comprende además el paso de:

35 (c) resolver el fenilcarbamato de aminoalquilo de fórmula (4) para obtener un fenilcarbamato de aminoalquilo de fórmula (5) o (10):



en donde R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ son como se define arriba, y

en donde el isómero de fórmula (5) o (10) obtenido comprende menos de 5% de isómeros distintos del mismo compuesto.

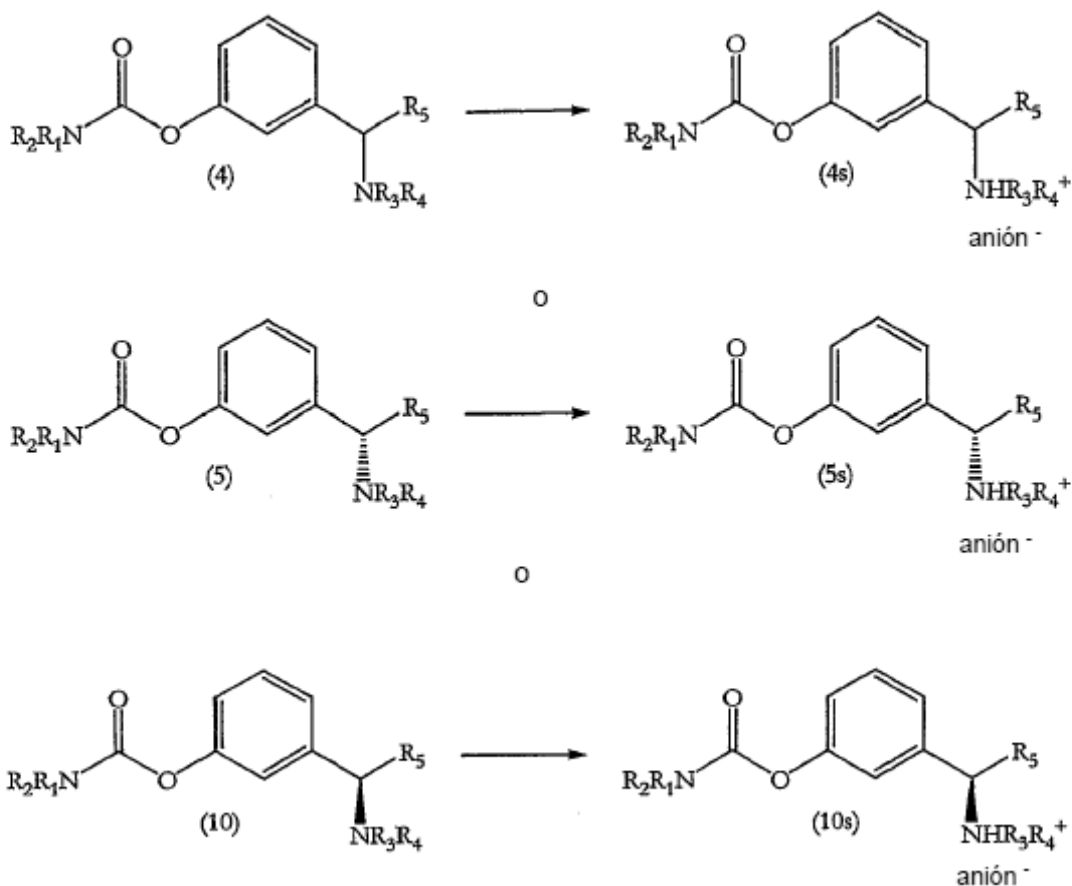
5 Preferiblemente, el fenilcarbamato de aminoalquilo de fórmula (4) se resuelve para obtener un fenilcarbamato de aminoalquilo con pureza enantiomérica sustancial de fórmula (5). Alternativamente, el fenilcarbamato de aminoalquilo de fórmula (4) se resuelve para obtener un fenilcarbamato de aminoalquilo con pureza enantiomérica sustancial de fórmula (10).

10 Preferiblemente, la resolución se lleva a cabo utilizando un ácido enantioméricamente puro para cristalizar un isómero de fenilcarbamato de aminoalquilo (4) en presencia de uno o más isómeros distintos. De modo más preferible, la resolución se lleva a cabo utilizando ácido (+)-di-O-p-toluil-tartárico (DPTTA) para cristalizar un isómero de fenilcarbamato de aminoalquilo (4) con preferencia a uno o más isómeros distintos.

Alternativamente, en lugar de o además de la realización del paso de resolución (c), el paso (b) puede llevarse a cabo estereoselectivamente para obtener un fenilcarbamato de aminoalquilo enantioméricamente enriquecido o con pureza enantiomérica sustancial de fórmula (5) o (10).

15 Los compuestos preparados por la presente invención contienen al menos un centro quiral. Los compuestos existen por tanto en al menos dos formas isómeras. La presente invención abarca la preparación de mixturas racémicas de los compuestos así como isómeros enantioméricamente enriquecidos y con pureza enantiomérica sustancial de los compuestos. Para los propósitos de esta invención, un isómero "con pureza enantiomérica sustancial" de un compuesto comprende menos de 5% de isómeros distintos del mismo compuesto, con preferencia menos de 3%, más preferiblemente menos de 2%, más preferiblemente menos de 1%, y de modo aún más preferible menos de 0,5%. Así, en una realización preferida, el fenilcarbamato de aminoalquilo preparado por un proceso de la presente invención es un isómero con pureza enantiomérica sustancial de fórmula (5) o (10) que contiene menos de 5% de isómeros distintos del mismo compuesto, con preferencia menos de 3%, más preferiblemente menos de 2%, más preferiblemente menos de 1%, y aún más preferiblemente menos de 0,5%.

25 En una realización preferida, el proceso de la presente invención comprende además el paso de formar una sal de fórmula (4s), (5s) o (10s) del fenilcarbamato de aminoalquilo de fórmula (4), (5) o (10):



en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 son como se define arriba, y en donde anión⁻ es el anión de cualquier ácido farmacéuticamente aceptable.

5 Preferiblemente, el anión es un anión de ácido fluorhídrico, clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, perclórico, sulfúrico, fosfórico, propiónico, butírico, glicólico, láctico, mandélico, cítrico, acético, benzoico, salicílico, succínico, málico o hidroxisuccínico, tartárico, fumárico, maleico, hidroximaléico, múcico o galactárico, glucónico, pantoténico, pamoico, metanosulfónico, trifluorometanosulfónico, etanosulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, bencenosulfónico, tolueno-p-sulfónico, naftaleno-2-sulfónico, canfosulfónico, ornitínico, glutámico o aspártico. Más preferiblemente, el
10 anión es un anión de ácido acético, salicílico, fumárico, fosfórico, sulfónico, maleico, succínico, cítrico, tartárico, propiónico o butírico. Aún más preferiblemente, el anión es un anión de ácido tartárico.

En una realización preferida, el proceso de la presente invención es sustancialmente como se define más adelante en esta memoria con referencia al esquema de la Figura Uno, en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 son iguales o diferentes, siendo cada uno hidrógeno o un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, alquilarilo, alquenilarilo o alquinilarilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente, y cada uno de los cuales puede incluir opcionalmente uno o más heteroátomos N, O o S en su esqueleto de carbonos, o en donde
15 $-NR_1R_2$ juntos y/o $-NR_3R_4$ juntos forman un grupo cicloheteroalquilo, cicloheteroalquenilo, heteroarilo, arilcicloheteroalquilo, arilcicloheteroalquenilo, alquilheteroarilo, alquenilheteroarilo o alquinilheteroarilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente, y cada uno de los cuales puede incluir opcionalmente uno o más heteroátomos N, O o S adicionales en su esqueleto de carbonos. Preferiblemente, el proceso de la presente
20 invención es como se describe más adelante con referencia al esquema de la Figura Dos.

En una realización preferida, menos de 10% de cenizas sulfatadas se obtiene como sub-producto cuando se realiza el proceso de la presente invención, más preferiblemente menos de 5%, más preferiblemente menos de 1%, y aún más preferiblemente menos de 0,1%.

En una realización preferida, el fenilcarbamato de aminoalquilo (4) se prepara en forma sustancialmente pura cuando se realiza el proceso de la presente invención. Para los propósitos de la presente invención, el
25

fenilcarbamato de aminoalquilo (4) es "sustancialmente puro", si contiene menos de 10% de impurezas, con preferencia menos de 5%, más preferiblemente menos de 1%, y aún más preferiblemente menos de 0,1%.

En una realización preferida, el paso (a) se lleva a cabo en ausencia sustancial de NaH. Preferiblemente, el paso (a) se lleva a cabo en ausencia sustancial de cualesquiera reactivos pirofóricos.

5 Para los propósitos de la presente invención, el paso (a) se lleva a cabo en "ausencia sustancial de NaH", si la mixtura de reacción contiene menos de 0,5 equivalentes molares de NaH, más preferiblemente menos de 0,2, más preferiblemente menos de 0,1, y aún más preferiblemente menos de 0,01, en donde los equivalentes molares de NaH se expresan con respecto a la hidroxifenil-cetona de fórmula (2). El término "ausencia sustancial de cualesquiera reactivos pirofóricos" deberá interpretarse de acuerdo con ello.

10 En una realización preferida, el proceso de la presente invención se lleva a cabo en escala industrial. Esto significa que el fenilcarbamato de aminoalquilo (4), (5) o (10), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede fabricarse en lotes de 5 kg o más, 10 kg o más, o incluso 30 kg o más.

En una realización preferida, no se forma y/o se aísla sustancialmente compuesto intermedio alguno de ion híbrido, cuando se lleva a cabo el proceso de la presente invención.

15 Para los propósitos de la presente invención, "no se forma compuesto intermedio alguno de ion híbrido", si la mixtura de reacción contiene menos de 5% en peso de compuestos intermedios de ion híbrido, con preferencia menos de 2% en peso, más preferiblemente menos de 1% en peso, y aún más preferiblemente menos de 0,5% en peso. El término "no se aísla compuesto intermedio alguno de ion híbrido" deberá interpretarse de acuerdo con ello.

20 Un fenilcarbamato de aminoalquilo de fórmula (4), (5) o (10), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, pueden prepararse por un proceso de la presente invención.

En una realización preferida, el fenilcarbamato de aminoalquilo es rivastigmina (1) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Por tanto, la rivastigmina (1) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, se puede preparar por un proceso de la presente invención.

25 En una realización preferida, el fenilcarbamato de aminoalquilo es hidrogenotartrato de rivastigmina (9). Por tanto, el hidrogenotartrato de rivastigmina (9) se puede preparar por un proceso de la presente invención.

30 El fenilcarbamato de aminoalquilo puede utilizarse para inhibición de la acetilcolinesterasa o para uso en el tratamiento de demencia, demencia senil, enfermedad de Alzheimer, corea de Huntington, discinesias tardías, hipercinesia, un trastorno de confusión, ataxia, ataxia de Friedrich, síndrome de Down, manía o un trastorno agudo de confusión. Preferiblemente, el fenilcarbamato de aminoalquilo se puede utilizar para uso en el tratamiento de demencia, enfermedad de Alzheimer, corea de Huntington, discinesias tardías, un trastorno de confusión o ataxia.

Un fenilcarbamato de aminoalquilo preparado por el proceso de la presente invención puede utilizarse en una composición farmacéutica, que comprende el fenilcarbamato de aminoalquilo y un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable.

35 La composición farmacéutica puede utilizarse para inhibir la acetilcolinesterasa o para uso en el tratamiento de demencia, demencia senil, enfermedad de Alzheimer, corea de Huntington, discinesias tardías, hipercinesia, un trastorno de confusión, ataxia, ataxia de Friedrich, síndrome de Down, manía o un trastorno agudo de confusión. Preferiblemente, la composición farmacéutica puede utilizarse para uso en el tratamiento de demencia, enfermedad de Alzheimer, corea de Huntington, discinesias tardías, un trastorno de confusión o ataxia.

40 Un fenilcarbamato de aminoalquilo, preparado por un proceso de la presente invención, puede utilizarse en un método de inhibición de la acetilcolinesterasa, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del fenilcarbamato de aminoalquilo a un paciente que se encuentra en necesidad de ello.

45 Un fenilcarbamato de aminoalquilo, preparado por un proceso de la presente invención, puede utilizarse también en un método de tratamiento de demencia, demencia senil, enfermedad de Alzheimer, corea de Huntington, discinesias tardías, hipercinesia, un trastorno de confusión, ataxia, ataxia de Friedrich, síndrome de Down, manía o un trastorno agudo de confusión, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del fenilcarbamato de aminoalquilo a un paciente que se encuentra en necesidad de ello. Preferiblemente, el método tiene por objeto el tratamiento de demencia, enfermedad de Alzheimer, corea de Huntington, discinesias tardías, un trastorno de confusión o ataxia.

50 Un uso de un fenilcarbamato de aminoalquilo preparado por un proceso de la presente invención es en la fabricación de un medicamento para inhibición de la acetilcolinesterasa.

Un uso adicional del fenilcarbamato de aminoalquilo preparado por un proceso de la presente invención es en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de demencia, demencia senil, enfermedad de Alzheimer, corea de Huntington, discinesias tardías, hipercinesia, un trastorno de confusión, ataxia, ataxia de Friedrich, síndrome de

Down, manía o un trastorno agudo de confusión. Preferiblemente, el medicamento es para el tratamiento de demencia, enfermedad de Alzheimer, corea de Huntington, discinesias tardías, un trastorno de confusión o ataxia.

Breve descripción de los dibujos

5 La presente invención se describirá a continuación a modo de ejemplo con referencia a los dibujos que se acompañan, en los cuales:

La Figura Uno muestra un esquema general de reacción que ilustra el proceso de la presente invención.

La Figura Dos muestra un esquema de reacción que ilustra una realización preferida del proceso de la presente invención.

10 La Figura Tres muestra un esquema de reacción que ilustra una realización alternativa del proceso de la presente invención.

Descripción Detallada de la Invención

15 Los inventores han encontrado que la preparación de fenilcarbamatos de aminoalquilo se mejora notablemente por el proceso reseñado en el esquema de la Figura Uno, en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 son iguales o diferentes y pueden ser como se ha definido previamente, con preferencia un grupo alquilo. Alternativamente, R_1 - R_2 y/o R_3 - R_4 juntos forman un anillo.

El proceso reseñado en el esquema de la Figura Uno es breve, utiliza hidroxifenil-cetonas fácilmente disponibles (2) como materiales de partida y no requiere reactivo químico peligroso alguno. Cada paso del proceso da un rendimiento alto y proporciona productos de pureza muy elevada.

20 Por consiguiente, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de fenilcarbamatos de aminoalquilo por un proceso que comprende los pasos especificados en el esquema de la Figura Uno.

Una realización preferida de la invención es un proceso para la preparación de hidrogenotartrato de rivastigmina (9), como se reseña en el esquema de la Figura Dos.

25 El proceso de la invención, materializado por el proceso representado en el esquema de la Figura Dos, evita los problemas de los procesos de la técnica anterior dado que no está implicado compuesto intermedio alguno de ion híbrido y por consiguiente los compuestos intermedios pueden aislarse eficientemente por extracción. Los residuos de cenizas sulfatadas en el proceso de la invención son menores que 0,1%, mientras que en los procesos de la técnica anterior los residuos de cenizas sulfatadas pueden ser mayores que 20%. Adicionalmente, el proceso conforme a la invención evita el uso de reactivos pirofóricos y peligrosos tales como hidruro de sodio, y reemplaza preferiblemente este reactivo con reactivos menos costosos y más seguros tales como carbonato de potasio (véase, por ejemplo, el paso (a) en el esquema de la Figura Dos).

30 La Figura Tres muestra un esquema de reacción que ilustra una realización alternativa del proceso de la presente invención.

35 La invención permite acceder a rivastigmina (1) y/o sus sales farmacéuticamente aceptables cuando se prepara(n) por un proceso conforme a la presente invención. En una realización preferida, se prepara hidrogenotartrato de rivastigmina (9) por un proceso conforme a la invención.

Los procesos reseñados en los esquemas de las Figuras Dos y Tres son ejemplos de procedimientos que comprenden el proceso de la presente invención y procedimientos detallados para estos procesos se encuentran en los procedimientos experimentales reseñados más adelante.

Detalles experimentales - Figura Dos

40 3-O-((N-etil,metil)carbamoil)acetofenona (7)

Se cargó acetona (1000 ml) en un matraz equipado con un condensador de reflujo y agitador mecánico. Se añadió 3'-hidroxacetofenona (6) (125 g, 0,919 moles) con agitación a la temperatura ambiente. Esto proporcionó una solución de color amarillo claro. Se añadió carbonato de potasio (381 g, 2,757 moles, 3 eq) en una sola porción, seguido por adición de cloruro de etil-metil-carbamoilo (EMCC, 167,5 g, 1,379 moles, 1,5 eq), asimismo en una sola porción. Se añadió a la reacción acetona (250 ml) utilizada para lavar el embudo de adición. La mixtura de reacción se calentó luego a reflujo (55°C). Después de 4 horas, se añadió carbonato de potasio (25,5 g, 0,18 moles, 0,2 eq) en una sola porción seguido por acetona (92 ml, 0,74 volúmenes). Una hora después de esta adición, se añadió carbonato de potasio (12,75 g, 0,09 moles, 0,1 eq) en una sola porción. La masa de reacción se dejó enfriar a aproximadamente 35°C y se filtró a vacío a través de un embudo sinterizado. El sólido se desechó y las aguas madres se concentraron para obtener la cetona (7) bruta como un líquido de color rojo.

Rendimiento: 229g, 112,74%, pureza por HPLC: 96,71%. Cenizas sulfatadas: 0,4%, ¹H NMR: δ 1,41-1,56 (2 x t, 3H, N-CH₂CH₃), δ 2,6 (s, 3H, COCH₃), δ 3,00 y 3,09 (2 x s, 3H, N-CH₃), δ 3,38-3,53 (2 x q, 2H, N-CH₂CH₃), δ 7,32 (d, 1H, Ar-H), δ 7,46 (t, 1H, Ar-H), δ 7,69 (s, 1H, Ar-H), δ 7,78 (d, 1H, Ar-H).

Ácido etilmetilcarbámico, éster 3-[1-(dimetilamino)etilfenílico] (8)

- 5 Una solución 2M de dimetilamina en metanol (DMA metanólico, 3,06 L, 6,12 moles, 6 eq) se enfrió a aproximadamente 5°C en un matraz de 5 L equipado con bolsa termométrica y agitador mecánico. Se añadió ácido clorhídrico concentrado (HCl conc., 213 ml, 2,04 moles, 2 eq) en el transcurso de 30 minutos. La temperatura ascendió a aproximadamente 8°C. Se añadió la cetona (7) (225 g, 1,02 moles, 1 eq) en una sola porción a la mixtura de reacción a 8-10°C. Se añadió NaCNBH₃ (44,867 g, 0,714 moles, 0,7 eq) en una sola porción y la mixtura de reacción se llevó desde 8-10°C a 24-26°C. La masa de reacción se agitó luego durante 48 horas y se filtró a vacío a través de un embudo sinterizado. El sólido se desechó y las aguas madres se concentraron para obtener 561 g. Se añadió agua (2,25 L). El pH era aproximadamente 8 (medido utilizando papel de pH). La solución acuosa se acidificó con HCl diluido en ratio 1:9 (650 ml) a pH 2. La fase acuosa acidificada se extrajo con acetato de etilo (3 x 1,125 L, 3 x 5 volúmenes) para eliminar el material de partida sin reaccionar. La fase acuosa se basificó luego con solución saturada de carbonato de sodio (220 ml) a pH 9. Esta capa acuosa basificada se extrajo con acetato de etilo (3 x 1,125 L, 3 x 5 volúmenes). Estas tres capas de acetato de etilo se mezclaron y se concentraron para obtener la amina bruta (8) como un líquido de color rojo.

- 20 Rendimiento: 141g, 55,4%, pureza por HPLC: 99,09%. Cenizas sulfatadas: 0,08%, ¹H NMR: δ 1,16-1,25 (2 x t, 3H, N-CH₂CH₃), δ 1,35 (d, 3H, PhCCH₃), δ 2,2 (s, 6H, N-(CH₃)₂), δ 2,90 y 3,00 (2 x s, 3H, N-CH₃), δ 3,21-3,27 (q, 2H, CHCH₃), δ 3,39-3,48 (2 x q, 2H, N-CH₂CH₃), δ 7,0 (d, 1H, Ar-H), δ 7,06 (s, 1H, Ar-H), δ 7,11 (d, 1H, Ar-H), δ 7,28 (t, 1H, Ar-H).

(S)-N- etil,metil-3-[1-(dimetilamino)etil]fenilcarbamato (rivastigmina) (1)

- 25 Se prepararon 200 ml (10 volúmenes) de una mixtura 2:1 v/v de metanol:agua. De esta mixtura, se cargaron 160 ml en un matraz de 500 ml equipado con una bolsa termométrica, condensador de reflujo, baño de aceite y agitador magnético. Se cargó en el matraz rivastigmina racémica (8) (20 g, 0,08 moles, 1 eq) en una sola porción. Los 40 ml restantes de la mixtura metanol:agua se utilizaron para lavar el embudo utilizado para transferencia de (8). Se cargó ácido (+)-di-O-p-toluil-tartárico (DPTTA, 32,4 g, 0,08 moles, 1 eq) en la vasija de reacción y se inició el calentamiento. La solución clara se mantuvo a reflujo durante 30 minutos a 70°C. Se retiró luego el baño de aceite y se dejó que la mixtura de reacción alcanzase 30°C en 20 minutos. El sólido que había cristalizado se separó por filtración a vacío utilizando un embudo sinterizado. Se secó el mismo en el evaporador rotativo a 50°C y a una presión de 15 milibar durante 3 horas para obtener 22,5 g de sal (+)-di-O-p-toluil-tartrato de (8). Rendimiento: 22,5 g, 42,98%.

Primera Cristalización

- 35 Se cargaron 150 ml (6,66 volúmenes) de una mixtura 2:1 v/v de metanol:agua en un matraz de 250 ml equipado con bolsa termométrica, condensador de reflujo, baño de aceite y agitador magnético. Se cargaron en él 22,5 g (0,034 moles) de la sal de DPTTA arriba obtenida y se inició el calentamiento. La solución clara se calentó durante 20 minutos a 50°C. Se retiró luego el baño de aceite y la mixtura de reacción se dejó volver a 30°C en 15 minutos. El sólido que había cristalizado se separó por filtración a vacío utilizando un embudo sinterizado. Se secó en el evaporador rotativo a 50°C y una presión de 15 milibar durante 3 horas para obtener 10,274 g de sal (+)-di-O-p-toluil-tartrato una vez cristalizada. Rendimiento: 10,274 g, 45,66%.

Segunda Cristalización

- 45 Se cargaron 122 ml (11,87 volúmenes) de una mixtura 2:1 v/v de metanol:agua en un matraz de 250 ml equipado con bolsa termométrica, condensador de reflujo, baño de aceite y agitador magnético. Se cargaron en él 10,274 g (0,016 moles) de la sal de DPTTA obtenida después de una cristalización anterior y se inició el calentamiento. La solución clara se calentó durante 30 minutos a 50°C. Se retiró luego el baño de aceite y la mixtura de reacción se dejó volver a 30°C en 15 minutos. El sólido que había cristalizado se separó por filtración a vacío utilizando un embudo sinterizado. Se secó el mismo en el evaporador rotativo a 50°C y 25 milibar de presión durante 3 horas y 45 minutos para obtener 4,174 g de sal (+)-di-O-p-toluil-tartrato cristalizada dos veces. Rendimiento: 4,174 g, 40,63%.

Tercera Cristalización

- 50 Se cargaron 50 ml (12 volúmenes) de una mixtura 2:1 v/v de metanol:agua en un matraz de 100 ml equipado con bolsa termométrica, condensador de reflujo, baño de aceite y agitador magnético. Se cargaron en el mismo 4,174 g (0,0064 moles) de la sal de DPTTA obtenida después de dos cristalizaciones anteriores y se inició el calentamiento. La solución clara se calentó durante 30 minutos a 50°C. Se retiró luego el baño de aceite y se dejó que la mixtura de reacción volviera a 30°C en 30 minutos. El sólido que había cristalizado se separó por filtración a vacío utilizando un embudo sinterizado. Se secó el mismo en el evaporador rotativo a 50°C y una presión de 15 milibar durante 2,5 horas para obtener 2,31 g de sal (+)-di-O-p-toluil-tartrato cristalizada tres veces. Rendimiento: 2,31 g, 55,34%.

Liberación de Rivastigmina (1)

Se cargaron 12 ml de solución acuosa 1N de NaOH (0,12 moles) en un matraz equipado con bolsa termométrica y baño de hielo. La solución se enfrió a 5°C y se cargaron en ella 2 g (0,0031 moles) de la sal de DPTTA obtenida después de tres cristalizaciones anteriores. Se retiró el baño de hielo y, después de 10 minutos de agitación, se volvió turbia (a aproximadamente 12°C) y se dejó que volviera a 30°C en aproximadamente 15 minutos. Se extrajo luego con éter dietílico (3 x 15 ml) y los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a sequedad en el evaporador rotativo para obtener 750 mg de rivastigmina (1).

Rendimiento: 750mg, 98,2%, $[\alpha]_D$ (c=5 metanol) -30,29°, $^1\text{H NMR}$: δ 1,16-1,25 (2 x t, 3H, N-CH₂CH₃), δ 1,35 (d, 3H, PhCCH₃), δ 2,2 (s, 6H, N-(CH₃)₂), δ 2,90 y 3,00 (2 x s, 3H, N-CH₃), δ 3,21-3,27 (q, 2H, CHCH₃), δ 3,39-3,48 (2 x q, 2H, N-CH₂CH₃), δ 7,0 (d, 1H, Ar-H), δ 7,06 (s, 1H, Ar-H), δ 7,11 (d, 1H, Ar-H), δ 7,28 (t, 1H, Ar-H).

Hidrogenotartrato de rivastigmina (9)

Se recogió metanol (0,4 ml) en un vial de vidrio y se añadió al mismo ácido L-(+)-tartárico (0,204 g, 1,36 milimoles, 1 eq). Se calentó luego a 40-45°C para obtener una solución clara. Se añadió ésta a un matraz que contenía 0,34 g de rivastigmina (1) (1,36 milimoles, 1 eq). La solución clara se calentó a 55°C durante aproximadamente 5 minutos y se mantuvo a 30°C durante 2 horas y a 8-10°C durante una noche. El disolvente se evaporó a sequedad y el aceite así obtenido se trituró con hexanos (1 x 5 ml, 2 x 10 ml) para obtener un sólido que se separó por filtración a vacío en un embudo sinterizado bajo una atmósfera de nitrógeno.

Rendimiento: 419mg, 77%, $[\alpha]_D$ (c=5 metanol) +5,02°, $^1\text{H NMR}$: δ 1,05-1,18 (2 x t, 3H, N-CH₂CH₃), δ 1,53 (d, 3H, PhCCH₃), δ 2,54 (s, 6H, N-(CH₃)₂), δ 2,87 y 2,99 (2 x s, 3H, N-CH₃), δ 3,24-3,43 (2 x q, 2H, N-CH₂CH₃), δ 4,22-4,29 (q, 2H, CHCH₃), δ 7,15 (d, 1H, Ar-H), δ 7,22 (s, 1H, Ar-H), δ 7,31 (d, 1H, Ar-H), δ 7,46 (t, 1H, Ar-H).

Detalles Experimentales - Figura Tres**3-O-((1V-etil,metil)carbamoil)acetofenona (7)**

En un matraz limpio y seco de 2 L con 4 bocas se cargaron trietilamina (593 ml) y 3'-hidroxiacetofenona (6) (130 g). La mezcla de reacción se agitó durante 5-10 minutos para obtener una solución clara. Se añadió luego cloruro de etil-metil-carbamoilo (EMCC, 34,8 g). La mezcla de reacción se calentó a reflujo (95°C) y se mantuvo a 95°C durante 5 horas. Después de cada hora, se monitorizó el progreso de la reacción por TLC y se añadió ulteriormente EMCC (34,8 g). Después de 5 horas, la TLC demostró la ausencia de material de partida (6), y la mezcla de reacción se enfrió a 25-30°C. La mezcla de reacción se filtró a través de un embudo sinterizado y el sólido retenido se lavó con trietilamina (25 ml). El filtrado se recogió luego para destilación de la trietilamina a vacío a 50°C, y las trazas restantes de trietilamina se retiraron a alto vacío (10 milibar). Se añadió DCM (650 ml) al aceite así obtenido. La capa de DCM se lavó con solución de NaOH al 10% (p/v) (2 x 650 ml), se lavó con agua desmineralizada hasta que el pH de la capa acuosa estuvo comprendido entre 7 y 8, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a sequedad para obtener el producto (7). Rendimiento: 175 g, 82,8%.

3-O-((N-etil,metil)carbamoil)acetofenona (11)

Se cargaron en un matraz limpio y seco de 2 L con 4 bocas THF (850 ml) y metanol (85 ml). Se cargó luego la cetona (7) (170 g) a 26-28°C y la mezcla se agitó para obtener una solución clara. Esta solución se enfrió a 20°C. Se añadió después NaBH₄ (8,74 g) durante 25 minutos, mientras se mantenía la temperatura a 20°C. La mezcla de reacción se mantuvo a 24-28°C durante 2 horas más. El progreso de la reacción se monitorizó por TLC cada 30 minutos. Después de 2 horas, la TLC demostró la ausencia de material de partida (7). El disolvente se concentró a vacío a 50°C, se aplicó alto vacío para eliminar las trazas de disolvente. Se añadió agua desmineralizada (1700 ml) al producto bruto a 26-28°C. La capa acuosa se agitó durante 5-10 minutos y se extrajo luego con DCM (3 x 510 ml). Las capas de DCM combinadas se lavaron con agua desmineralizada (850 ml) hasta que el pH de la capa acuosa estuvo comprendido entre 7 y 8, se secó sobre Na₂SO₄ (41 g), se filtró a través de algodón para eliminar Na₂SO₄, y se concentró a vacío a 40°C. Se aplicó alto vacío para eliminar las trazas de disolvente y obtener el producto alcohol (11). Rendimiento: 161 g, 93,9%.

3-O-((N-etil,metil)carbamoil)acetofenona (12)

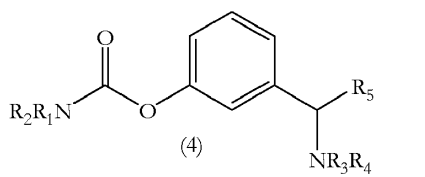
En un matraz limpio y seco de 2 L con 4 bocas se cargaron DCM (465 ml) y alcohol (11) (153 g) a 26-28°C. Se disolvió PBr₃ (32,7 ml) en DCM (310 ml) y se cargó en un embudo de adición. La mezcla de reacción se enfrió a 0-5°C y se añadió una solución de PBr₃ desde el embudo de adición a 0-5°C a la mezcla de reacción durante 25-30 minutos. La mezcla de reacción se mantuvo a 0-5°C, mientras se monitorizaba el progreso de la reacción por TLC después de cada 30 minutos. Al cabo de 2 horas, la TLC demostró la ausencia de material de partida (11). La reacción se extinguió por la adición de agua (775 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a 18°C, pH ~ 2-3. Se separó luego la capa de DCM, se lavó con solución de Na₂CO₃ al 5% (p/v) (465 ml), se lavó con agua desmineralizada (3 x 465 ml) (el pH debería ser 7-7,5), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro (20 g), se filtró a través de algodón para eliminar Na₂SO₄, y se concentró a vacío a 40°C. Se aplicó alto vacío para eliminar las trazas de disolvente a fin de obtener el producto bromuro (12). Rendimiento: 180 g, 91,5%.

Éster 3-[1-(dimetilamino)etil]fenílico del ácido etilmetilcarbámico (8)

- 5 En un matraz limpio y seco de 5 L se cargó dimetilamina en metanol (DMA metanólico, 3,5 L) y bromuro (12) (175 g) a 26-28°C. Se agitó esta mezcla de reacción a 26-28°C durante 16-20 horas. El progreso de la reacción se monitorizó por TLC. Cuando la TLC demostró la ausencia de material de partida (12), se concentró a vacío la mezcla de reacción a 40°C. El residuo se enfrió a 26-28°C. Se añadió agua desmineralizada (1750 ml) al residuo y la mezcla acuosa se agitó durante 10-15 minutos. La mezcla acuosa se enfrió luego a 12-15°C y se añadió lentamente solución de HCl al 10% (1400 ml), manteniendo la temperatura por debajo de 15°C. Después de ello, la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 525 ml). Estas primeras extracciones con DCM se separaron y se guardaron.
- 10 La capa acuosa (pH ~ 2-3) se enfrió a 15-20°C, se añadió Na₂CO₃ (219 g) mientras se mantenía la temperatura a 15-20°C, y la capa acuosa se extrajo con DCM adicional (3 x 525 ml) (pH de la capa acuosa ~ 10-11).
- La primera extracción y las extracciones posteriores con DCM se reunieron, se lavaron con agua desmineralizada (875 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron para eliminar Na₂SO₄, y se concentraron a vacío a 40°C. Se aplicó vacío elevado para eliminar las trazas de disolvente y para obtener amina producto (8). Rendimiento: 109 g, 71,2%.

REIVINDICACIONES

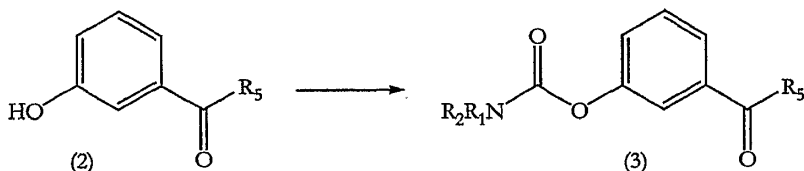
1. Un proceso para preparación de un fenilcarbamato de aminoalquilo de fórmula (4):



5 en la cual R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 son iguales o diferentes, siendo cada uno hidrógeno o un grupo alquilo, alquenoilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, arilalquenoilo, arilalquinilo, alquilarilo, alquenoilarilo o alquinarilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente, y cada uno de los cuales puede incluir opcionalmente uno o más heteroátomos N, O o S en su esqueleto de carbonos, o en la cual $-NR_1R_2$ juntos y/o $-NR_3R_4$ juntos forman un grupo cicloheteroalquilo, cicloheteroalquenoilo, heteroarilo, arilcicloheteroalquilo, arilcicloheteroalquenoilo, alquilheteroarilo, alquenoilheteroarilo o alquinheteroarilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente, y cada uno de los cuales puede incluir opcionalmente uno o más heteroátomos N, O o S adicionales en su esqueleto de carbonos,

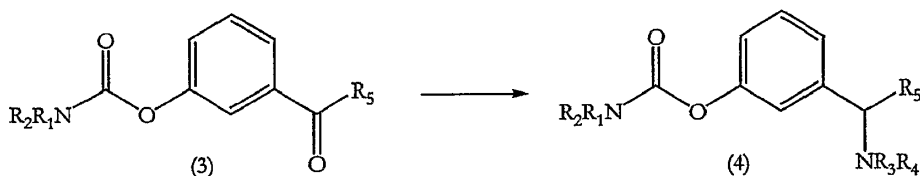
10 comprendiendo el proceso los pasos de:

(a) convertir una hidroxi-fenil-cetona de fórmula (2) en una fenilcarbamato-cetona de fórmula (3):



y

15 (b) convertir la fenilcarbamato-cetona de fórmula (3) en el fenilcarbamato de aminoalquilo de fórmula (4):



2. Un proceso según la reivindicación 1, en el cual:

(a) ninguno de R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 está sustituido; y/o

(b) ninguno de R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 incluye heteroátomo alguno en su esqueleto de carbonos.

20 3. Un proceso según la reivindicación 1 ó 2, en el cual:

(a) R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 son iguales o diferentes, siendo cada uno hidrógeno o un grupo alquilo; o

(b) R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 son iguales o diferentes, siendo cada uno hidrógeno o un grupo C_{1-6} alquilo; o

(c) R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 son iguales o diferentes, siendo cada uno hidrógeno o un grupo C_{1-3} alquilo; o

(d) R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 son iguales o diferentes, siendo cada uno hidrógeno, metilo o etilo.

25 4. Un proceso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el cual R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 son iguales o diferentes, siendo cada uno un grupo alquilo.

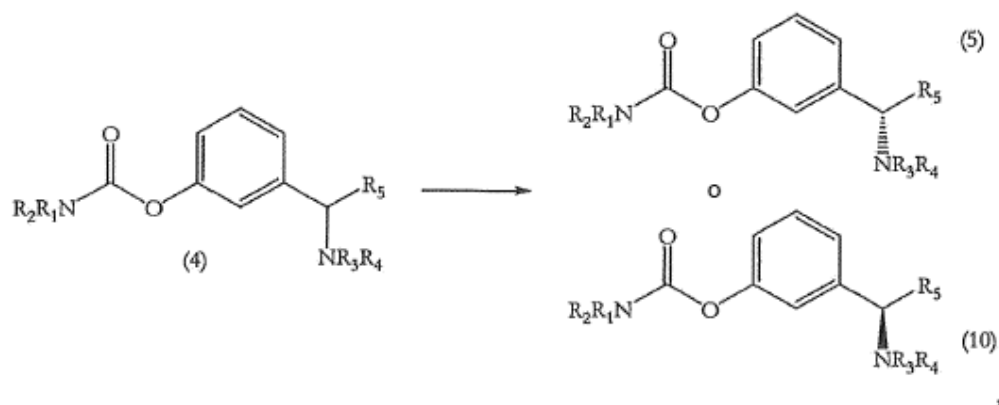
5. Un proceso según la reivindicación 4, en el cual R_1 es etilo y R_2 , R_3 , R_4 y R_5 son cada uno metilo.

6. Un proceso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el cual el paso (a) se lleva a cabo utilizando cloruro de carbamoilo $R_1R_2N-COCl$, en el que R_1 y R_2 se definen como en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

30

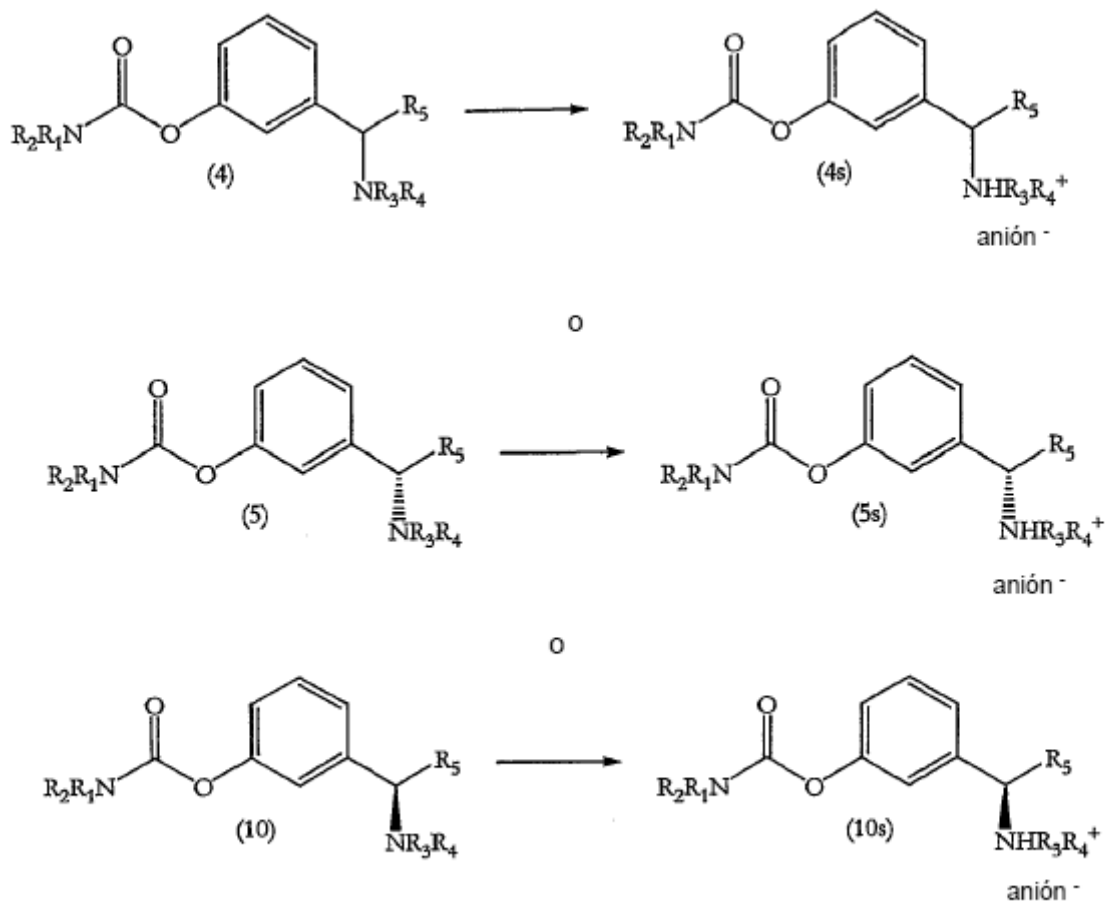
7. Un proceso según la reivindicación 6, en el cual el paso (a) se lleva a cabo en presencia de una base.

8. Un proceso según la reivindicación 6 ó 7, en el cual el paso (a) se lleva a cabo en presencia de K_2CO_3 o trietilamina.
9. Un proceso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el cual el paso (b) se lleva a cabo utilizando una amina HNR_3R_4 , en donde R_3 y R_4 se definen como en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores.
- 5
10. Un proceso según la reivindicación 9, en el cual el paso (b) se lleva a cabo por aminación reductora del grupo carbonilo de la cetona (3) con la amina HNR_3R_4 .
11. Un proceso según la reivindicación 9 ó 10, en el cual el paso (b) se lleva a cabo en presencia de $NaCNBH_3$.
12. Un proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el cual el paso (b) se lleva a cabo por reducción del grupo carbonilo de la cetona (3) para dar un fenilcarbamato-alcohol, seguido por conversión del fenilcarbamato-alcohol en un fenilcarbamato que lleva un grupo lábil, seguido a su vez por la conversión del fenilcarbamato que lleva un grupo lábil en el fenilcarbamato de aminoalquilo de fórmula (4).
- 10
13. Un proceso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende adicionalmente el paso de:
- 15 c) resolver el fenilcarbamato de aminoalquilo de fórmula (4) para obtener un fenilcarbamato de aminoalquilo de fórmula (5) o (10):



en las cuales R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 se definen como en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, y en las cuales el isómero de fórmula (5) o (10) obtenido contiene menos de 5% de isómeros distintos del mismo compuesto.

- 20 14. Un proceso según la reivindicación 13, en el cual la resolución se lleva a cabo utilizando un ácido enantioméricamente puro para cristalizar un isómero del fenilcarbamato de aminoalquilo (4) con preferencia a uno o más isómeros distintos.
- 25 15. Un proceso según la reivindicación 13 ó 14, en el cual la resolución se lleva a cabo utilizando ácido (+)-di-O-p-toluil-tartárico (DPTTA) para cristalizar un isómero del fenilcarbamato de aminoalquilo (4) con preferencia a uno o más isómeros distintos.
16. Un proceso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende adicionalmente el paso de formar una sal de fórmula (4s), (5s) o (10s) del fenilcarbamato de aminoalquilo de fórmula (4), (5) o (10):



en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 se definen como en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, y en donde anión⁻ es el anión de cualquier ácido farmacéuticamente aceptable.

17. Un proceso según la reivindicación 16, en el cual el anión es un anión de:

- 5 (a) ácido fluorhídrico, clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, perclórico, sulfúrico, fosfórico, propiónico, butírico, glicólico, láctico, mandélico, cítrico, acético, benzoico, salicílico, succínico, málico o hidroxisuccínico, tartárico, fumárico, maleico, hidroximaleico, múxico o galactárico, glucónico, pantoténico, pamoico, metanosulfónico, trifluorometanosulfónico, etanosulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, bencenosulfónico, tolueno-*p*-sulfónico, naftaleno-2-sulfónico, canfosulfónico, ornitínico, glutámico o aspártico; o
- 10 (b) acético, salicílico, fumárico, fosfórico, sulfónico, maleico, succínico, cítrico, tartárico, propiónico o butírico; o
- (c) ácido tartárico.

18. Un proceso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el cual la mezcla de reacción en el paso (a) contiene menos de 0,5 equivalentes molares de NaH.

- 15 19. Un proceso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el cual el fenilcarbamato de aminoalquilo (4), (5) ó (10), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se fabrica en lotes de 5 kg o más.

20. Un proceso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para la preparación de rivastigmina o hidrogenotartato de rivastigmina.

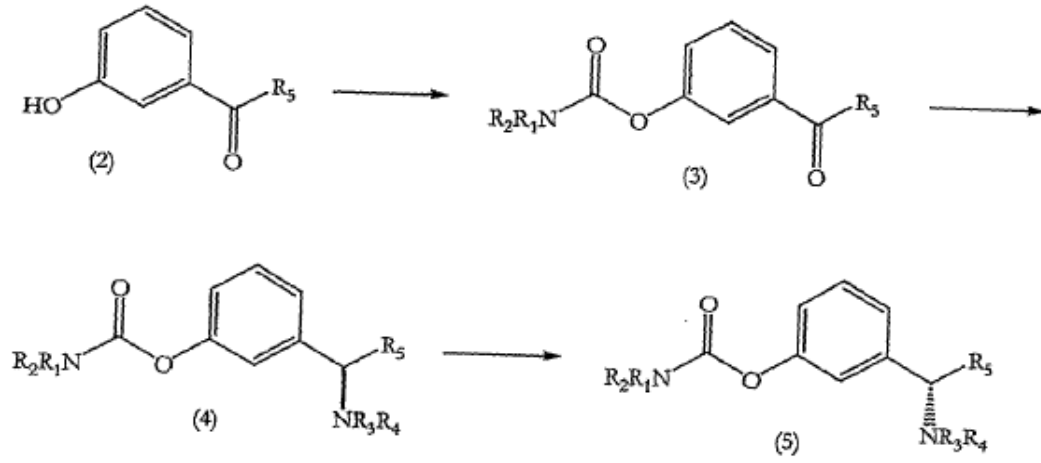


Figura Uno

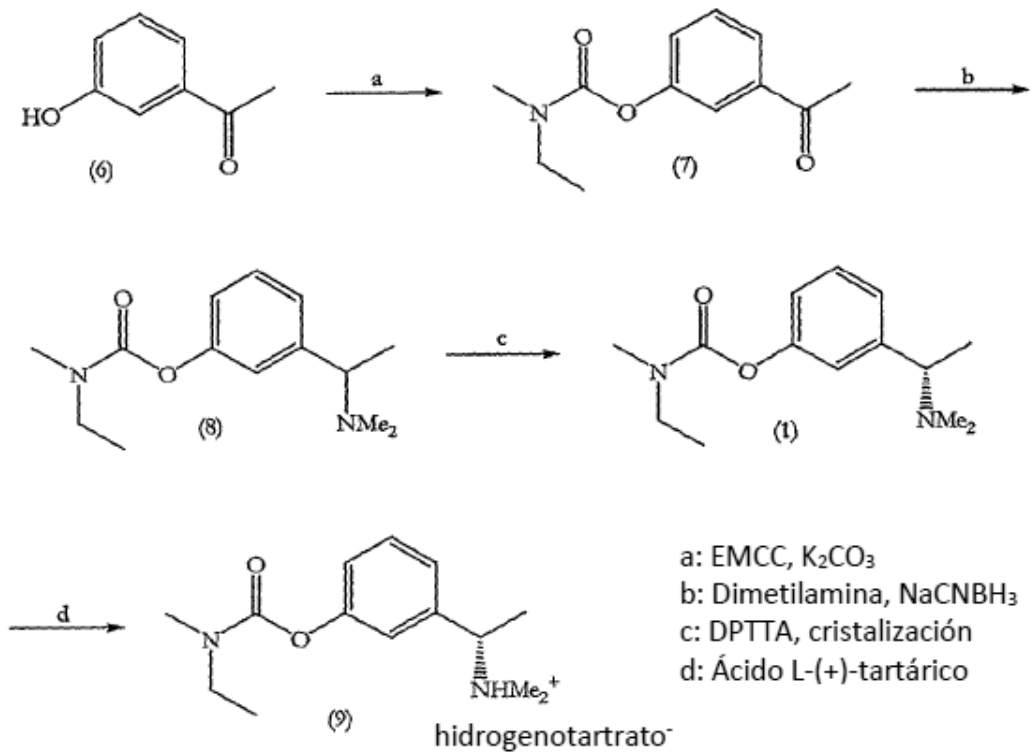


Figura Dos

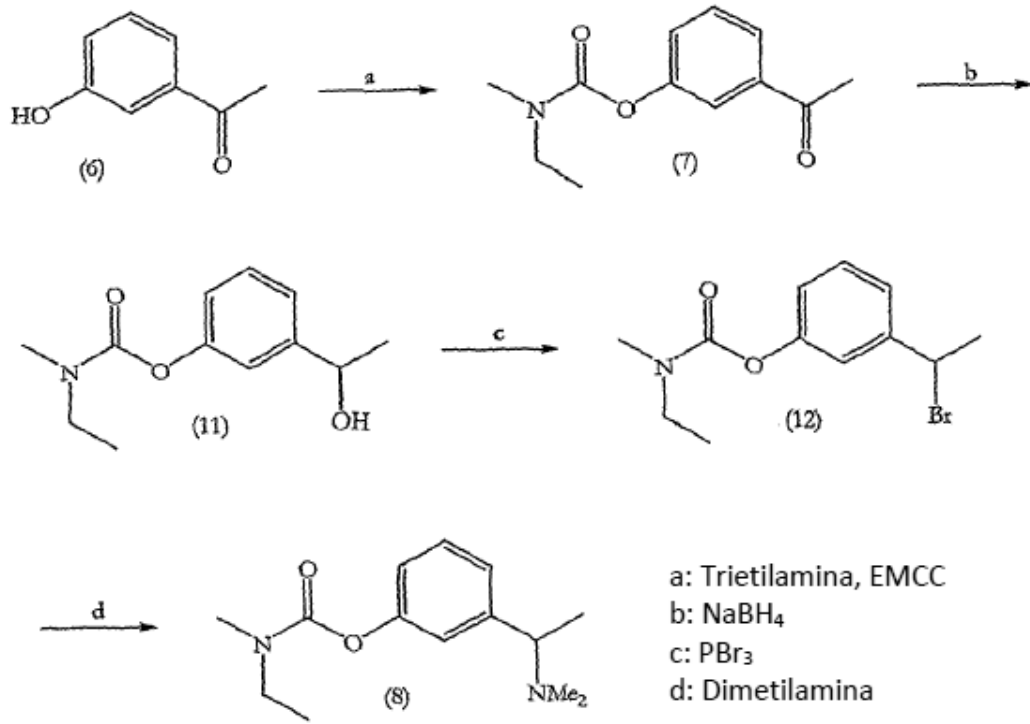


Figura Tres