

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 615 487**

51 Int. Cl.:

**C07C 269/04** (2006.01)

**C07C 269/00** (2006.01)

**C07C 271/44** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.10.2005 PCT/IB2005/003237**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **11.05.2006 WO06048720**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.10.2005 E 05797945 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.12.2016 EP 1856036**

54 Título: **un método eficaz para la preparación de (S)-3-[(1-dimetilamino)etil]-fenil-N-etil-N-metil-carbamato**

30 Prioridad:

**08.11.2004 IN MU12072004**

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

**07.06.2017**

73 Titular/es:

**EMCURE PHARMACEUTICALS LIMITED (100.0%)  
EMCURE HOUSE T-184, MIDC, BOHSARI  
PUNE 411 018 MAH, IN**

72 Inventor/es:

**GHARPURE, MILIND MORESHWAR;  
BHAWAL, BABURAO MANIKRAO;  
SHAH, VIRAL BIPINBHAI;  
ZOPE, UMESH REWAJI y  
MEHTA, SATISH RAMANLAL**

74 Agente/Representante:

**PONS ARIÑO, Ángel**

ES 2 615 487 T3

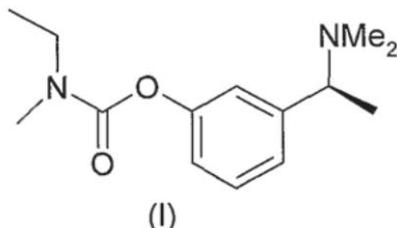
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Un método eficaz para la preparación de (S)-3-[(1-dimetilamino)etil]-fenil-N-etil-N-metil-carbamato

5 **Campo de la invención**

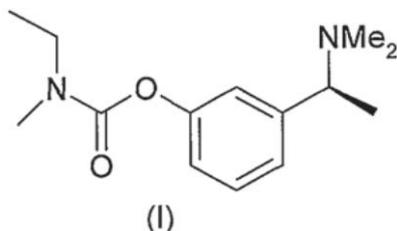
La presente invención se refiere a un método para la preparación de un fenilcarbamato sustituido y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, que son de interés farmacéutico actual. El fenilcarbamato sustituido y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo son útiles para provocar una actividad colinérgica en el sistema nervioso central y son útiles en el tratamiento de enfermedades tales como la enfermedad de Alzheimer, el síndrome de Down, la corea de Huntington, la ataxia de Friedreich, etc.



15 El (S)-3-[(1-dimetilamino)etil]-fenil-N-etil-N-metil-carbamato (I) es el principio activo de la composición farmacéutica mencionada en el documento US 5.602.176. Este compuesto se usa también para inducir la inhibición selectiva de la actividad acetilcolinesterasa en el cerebro.

20 **Antecedentes de la invención**

El método para la preparación del compuesto (I), es decir, el (S)-3-[(1-dimetilamino)etil]-fenil-N-etil-N-metil-carbamato (I) es conocido en la bibliografía.



25 Para la preparación del compuesto (I), según se menciona en el documento WO 2004/037771, se necesita el intermedio 3-(1-dimetilamino)etilfenol. Dicho intermedio se prepara usando  $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ , es decir, tetraisopropóxido de titanio, borohidruro sódico y dimetilamina en la primera etapa. En la segunda etapa se usa HBr. El proceso, debido al uso del  $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ , llega a ser costoso. El  $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$  es difícil de manipular porque es un líquido inflamable y también es irritante. Adicionalmente, para la puesta a punto de la reacción, se usa amoníaco y, además, el residuo de titanio que queda al final de la reacción crea problemas de efluentes y permanece como contaminante ambiental. El borohidruro sódico es uno de los agentes reductores caros usados y la manipulación del mismo es peligrosa y requiere personal muy especializado para su adición así como para la puesta a punto de la reacción. El HBr causa graves quemaduras durante su manipulación. El HBr también es tóxico. Asimismo, en *J. Labeled Comp. and Radiopharm* 1997, 39(8), 651-668 se usa el HBr para la misma etapa de desmetilación. El uso del HBr para la desmetilación de una función metoxi presenta desventajas en cuanto a la calidad del producto final. A escala industrial, las cantidades de tales reactivos usados son mucho mayores y, por tanto, es necesario evitar el uso de tales reactivos peligrosos.

40 El documento EP 359647 divulga el método de preparación de un análogo de morfina, en el que para la desmetilación de un compuesto orto-metoxi, se usa un ácido sulfónico tal como el ácido metanosulfónico. Sin embargo, a escala industrial, es necesario evitar el uso de un reactivo tan tóxico, corrosivo y caro.

45 El proceso de preparación divulgado en los documentos US 4.948.807 y US 5.602.176 para el compuesto (I) es a través de isocianatos o haluros de carbamoilo, en el que el compuesto (I) tiene sustituyentes en el fenilcarbamato tal como alquilo inferior. Los isocianatos, especialmente aquellos con grupos alquilo inferior como sustituyentes, son peligrosos debido a sus propiedades tóxicas. El uso de un disolvente tal como acetonitrilo seco o benceno es necesario para la preparación del compuesto (I) a través de isocianatos o haluros de carbamoilo. Es necesario evitar el proceso industrial que usa disolventes tan costosos y carcinógenos ya que tales disolventes podrían causar explosiones espontáneas. Se puede evitar el uso de una base como el hidruro sódico para las reacciones a gran escala, ya que exige medidas de seguridad severas en términos de almacenamiento y manipulación, así como de

procesamiento de la reacción. Asimismo, el hidruro sódico usado está ajustado al 200 %, lo que, durante la puesta a punto de la reacción, además de los riesgos de seguridad, causa una reacción exotérmica incontrolable que lleva a la generación de diversas impurezas.

5 El documento WO 03/101917 divulga el proceso en el que uno de los intermedios clave es el N-etil-N-metil-4-nitrofenil carbamato obtenido a partir del cloroformiato de 4-nitrofenilo. Este proceso no enseña la preparación del 3-(1-dimetilaminoetil)fenol. Por el contrario el método de preparación es mediante el uso de la [1-(3-metoxifenil)etil] dietilamina. La reacción de desmetilación se lleva a cabo usando ácido sulfúrico al 50 % y DL-metionina. El uso de la DL-metionina a escala industrial se ha de evitar ya que es un irritante respiratorio, ocular y cutáneo. Asimismo, el uso de la DL-metionina aumenta los costes de producción.

10 El tiempo de reacción es también de al menos 28 h, lo que aumenta el tiempo para completar toda la secuencia de reacciones hasta la rivastigmina. Así pues, la obtención del 3-(1-dimetilaminoetil)fenol es a través de un mayor número de etapas. Por tanto, existe la necesidad de reducir el número de etapas para obtener el 3-(1-dimetilaminoetil)fenol.

15 Jiang et al. (Huadong Shifan Daxue Xuebao, Ziran Kexueban (2001), (1), 61-65 / CAN 136:183572 AN 2001:429602) divulgan que la rivastigmina se puede obtener a partir de una cetona mediante (i) conversión de la misma en una oxima, (ii) reducción de la misma a una amina seguida de (iii) una desmetilación de la amina y, finalmente, (iv) conversión de la misma en el carbamato para obtener el N-etil-3-[(1-dimetilamino)etil]-N-metil-fenil-carbamato racémico (II). Así pues, hay prácticamente cuatro interconversiones de grupos funcionales, solamente para obtener el carbamato racémico (II). El mayor número de interconversiones de grupos funcionales lleva principalmente a una pérdida de rendimiento, así como a mayores costes de reactivos y disolventes, al uso de reactores mayores, a mayores servicios auxiliares, mayor número de trabajadores, etc. Por tanto, la necesidad de una preparación eficaz de un intermedio y, a su vez, de la rivastigmina final es realmente esencial a escala industrial.

20 El documento WO 2005/061446 A1 divulga un método para la preparación de rivastigmina que parte de la hidroxil fenil cetona. El compuesto de partida se trata con trietil amina y cloruro de etilmetilcarbamoilo para dar la fenil carbamato cetona, que cuando se trata con dimetilamina en presencia de cianoborohidruro sódico da el amino alquil fenil carbamato, que se resuelve después con ácido di-O-p-toluil tartárico en metanol acuoso para dar rivastigmina. Este método tiene el inconveniente de que usa un compuesto tóxico como el cianoborohidruro sódico, que es bastante peligroso cuando se emplea a escala industrial. La rivastigmina así preparada se ha de cristalizar varias veces para conseguir la pureza deseada. Las etapas de purificación repetidas reducen el rendimiento global considerablemente.

35 Así pues, existe la necesidad de desarrollar el método de preparación en el que se haya reducido el número de etapas. Análogamente, se requiere evitar el uso de  $Ti(OiPr)_4$  para hacer que el método de preparación sea económicamente más viable, fácil de implementar a escala industrial y ecológico. Evitando el uso del borohidruro sódico hace que el proceso sea más sencillo, más seguro y, al mismo tiempo, más rentable. Asimismo, se ha de evitar el uso del HBr y el método de preparación debe prescindir del uso de isocianato y cloruro de carbamoilo.

### Objeto de la invención

45 El objeto de la presente invención es evitar el uso de  $Ti(OiPr)_4$ , borohidruro sódico y HBr.

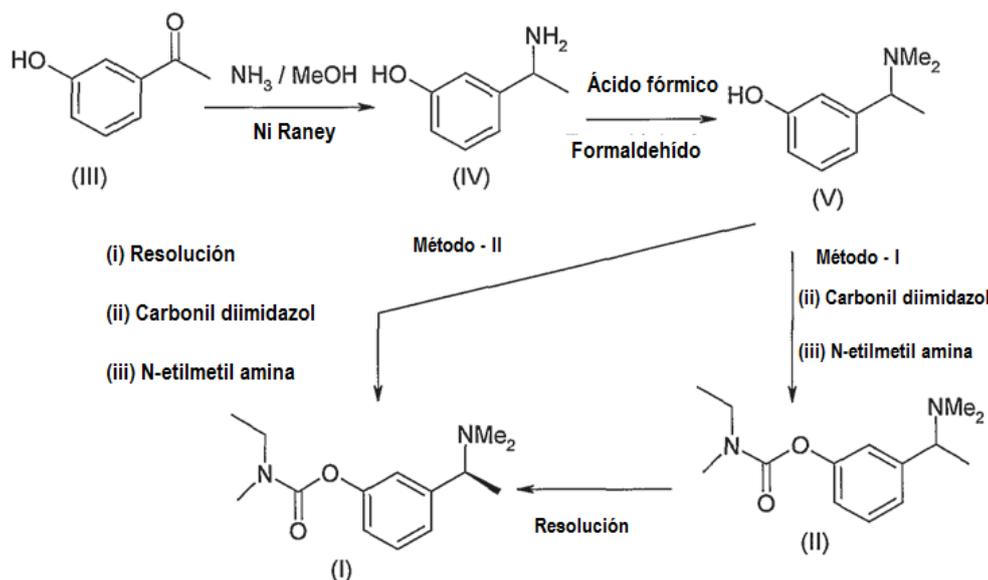
Otro objeto de la invención es proporcionar el proceso, que es económico para una preparación a gran escala.

Otro objeto adicional es proporcionar el proceso sin el uso de isocianato y cloruro de carbamoilo.

50 Otro objeto adicional de la invención es proporcionar rivastigmina mediante el uso de carbonildiimidazol.

### Descripción detallada de la invención

55 Un método de preparación de acuerdo con la presente invención es el método de acuerdo con el ESQUEMA - 1. El compuesto (III) se hace reaccionar con amoníaco en presencia de un catalizador para dar el producto de la aminación reductora el 3-(1-aminoetil)fenol, es decir, el compuesto (IV). El catalizador usado es níquel Raney. El disolvente usado para la reacción es un alcohol tal como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, etc. El disolvente de alcohol preferente es el metanol.



### ESQUEMA -1: Diferentes métodos según la presente invención para la preparación de (S)-Rivastigmina

Como se menciona en el ESQUEMA - 1, de acuerdo con la presente invención, la amina racémica (IV), es decir, el 3-(1-aminoetil)fenol se convierte en el producto dimetilamina (V), es decir, el 3-(1-dimetilaminoetil)fenol. La dimetilación de la amina se lleva a cabo usando ácido fórmico y formaldehído. De este modo se obtiene el compuesto racémico (V), es decir, el 3-(1-dimetilaminoetil)fenol. Usando el compuesto (V) se adoptan dos métodos: MÉTODO - 1: conversión del compuesto fenólico (V) en carbamato; seguida de la resolución del carbamato. MÉTODO - 2. Resolución del 3-(1-dimetilaminoetil)fenol seguida de la formación del carbamato.

#### 10 MÉTODO - 1:

##### a) Preparación de la 3-hidroxil-1-feniletil amina (III).

15 La primera etapa del Método - 1 comprende la aminación reductora del compuesto (III) con níquel Raney en presencia de amoníaco.

20 En la presente realización, el método para la preparación del compuesto (IV) comprende la adición de la 3-hidroxi acetofenona de fórmula (III) a un disolvente orgánico seleccionado entre el grupo que consiste en disolventes hidroxílicos, tal como alcohol, agua o mezclas de los mismos. El alcohol empleado se selecciona entre el grupo que consiste en metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol, etc.

El alcohol preferente es el metanol.

25 La aminación reductora se lleva a cabo en alcohol, bien solo o bien en combinación con agua. Se añade hidróxido amónico y después el níquel Raney. La mezcla se calienta a presión en un autoclave en presencia de gas hidrógeno hasta que se completa la reacción. El níquel Raney se retiró mediante filtración y el filtrado se concentró. El residuo se purifica opcionalmente mediante la formación de sales de adición de ácido del mismo.

##### 30 b) Preparación del 3-(1-dimetilaminoetil)fenol (V).

La etapa se refiere a un método para la metilación del grupo amino mediante reacción con formaldehído en presencia de ácido fórmico.

35 Se metiló el 3-(1-dimetilaminoetil)fenol (IV) en presencia de un exceso de ácido fórmico y formaldehído a la temperatura de reflujo.

El compuesto de fórmula (V) se aisló mediante neutralización con una solución acuosa de una base inorgánica seguida de la extracción con un disolvente orgánico y la posterior concentración de la capa orgánica.

40

**c) Preparación del 3-[1-(dimetilamino)etil]fenil-N-etil-N-metilcarbamato (II).**

Esta etapa se refiere a la preparación de un carbamato mediante la reacción de cloruro de etilmetilcarbamoilo con un compuesto de fórmula (V) en un disolvente orgánico en presencia de una base.

5 Se añadió el 3-(1-dimetilamino)etil]fenol de fórmula (V) a un disolvente orgánico seleccionado entre el grupo que consiste en hidrocarburos alifáticos, ésteres, hidrocarburos clorados, nitrilos, etc., preferentemente un nitrilo tal como acetonitrilo.

10 Se añadió cloruro de etilmetilcarbamoilo a la mezcla de reacción.

Y la mezcla de reacción se calentó hasta que se completó la reacción. El compuesto de fórmula (II) se aisló mediante enfriamiento de la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se extrajo con un disolvente orgánico. La capa orgánica se concentró para dar el compuesto de fórmula (II).

15 El carbamato de fórmula (II) obtenido anteriormente se resolvió para dar el (S)-N-etil-3-[(1-dimetilamino)etil]-N-metil-fenil-carbamato (I).

**MÉTODO - 2:**

20 El 3-(1-dimetilaminoetil)fenol se resolvió usando diversos agentes de resolución tales como los seleccionados entre el grupo que consiste en ácido tartárico, ácido di-O-tolil tartárico, ácido dibencil tartárico, ácido mandélico, ácido alcanforsulfónico, etc., ópticamente activos. En la reacción posterior, el compuesto ópticamente puro (V-A) se usa para la preparación del carbamato deseado, es decir, el (S)-N-etil-3-[(1-dimetilamino)etil]-N-metil-fenilcarbamato (I).

25 La formación del carbamato se lleva a cabo mediante diversos métodos, en los que los agentes para insertar el resto carbonilo entre la amina y el componente fenólico son diferentes; tales como carbonildiimidazol, trifosgeno, carbonato de metilo, etc. El reactivo de inserción de carbonilo se puede hacer reaccionar primero con el grupo OH fenólico seguido de una reacción con el componente amina. Opcionalmente, el agente de inserción de carbonilo se hacer reaccionar primero con amina seguido de una reacción con el grupo OH fenólico.

30 De modo alternativo, se hace reaccionar cloroformiato de 4-nitrofenilo con 3-(1-dimetilaminoetil)fenol, seguido de la reacción de dicho producto con N-etilmetilamina.

35 Entre los agentes de inserción de carbonilo estaba el carbonildiimidazol, que se encontró que era el reactivo preferente, ya que la reacción era más rápida y el aislamiento del producto de fórmula (II) era más fácil.

El Método - II es similar al Método - I, hasta la preparación del compuesto (V).

**40 i) Resolución del 3-(1-dimetilaminoetil)fenol de fórmula (V) para dar el (S)-3-(1-dimetilaminoetil)fenol de fórmula (V-a).**

La primera etapa del Método - II se refiere a la resolución del compuesto (V) usando ácido alcanforsulfónico para dar el 3-(1-dimetilaminoetil)fenol de fórmula (V) a fin de obtener el (S)-3-(1-dimetilaminoetil)fenol de fórmula (V-a).

**45 ii) Preparación de rivastigmina.****a) Preparación de rivastigmina usando carbonildiimidazol y etilmetilamina.**

50 La preparación de la rivastigmina comprende la reacción del (S)-3-(1-dimetilaminoetil)fenol) o su mezcla racémica con etilmetilamina en presencia de carbonildiimidazol (CDI). Esta reacción implica la preparación del derivado carbamato del compuesto de fórmula (V-a), es decir, la rivastigmina de fórmula (I), mediante inserción del grupo carbonilo entre el oxígeno fenólico y el átomo de nitrógeno de la etilmetilamina.

55 Es necesario indicar que se ha usado por primera vez el carbonildiimidazol para la preparación de la rivastigmina, evitando reactivos peligrosos tales como el cloruro de etilmetilcarbamoilo, isocianatos, fosgeno, etc.

La reacción comprende la adición del (S)-3-(1-dimetilaminoetil)fenol) (V-a) o su racemato de fórmula (V) a un disolvente orgánico.

60 El disolvente orgánico se selecciona entre el grupo que consiste en hidrocarburos alifáticos, ésteres, hidrocarburos clorados, etc.

El disolvente preferente es un disolvente clorado.

65

El disolvente clorado se selecciona entre el grupo que consiste en diclorometano, dicloruro de etileno, y cloroformo.

El disolvente clorado preferente es el diclorometano.

5 La cantidad del disolvente clorado usado está entre 2 volúmenes y 20 volúmenes por gramo de compuesto (V-a) o (V).

El volumen preferente del disolvente usado está entre 4 volúmenes y 10 volúmenes por gramo de compuesto (V-a) o (V).

10 A la mezcla de reacción se añade carbonildiimidazol.

La cantidad de carbonildiimidazol añadido está entre 1,5 moles y 3,0 moles por mol de compuesto (V-a) o (V).

15 La cantidad preferente de carbonildiimidazol añadido está entre 1,75 moles y 2,0 moles por mol de compuesto (V-a) o (V).

La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante un periodo de tiempo de entre 10 y 15 horas y la reacción se controla mediante HPLC.

20 La mezcla de reacción se enfría a una temperatura de entre 0 °C y 10 °C, y se añade etilmetilamina. La cantidad de etilmetilamina añadida está entre 1,0 mol y 3,0 moles por mol de compuesto (V-a) o (V).

25 La cantidad preferente de etilmetilamina añadida está entre 1,75 moles y 2,25 moles por mol de compuesto (V-a) o (V).

La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 4-6 horas.

30 Tras completar la reacción, la mezcla se inactiva con agua. La capa orgánica se separa y se lava con una solución acuosa diluida de una base inorgánica.

La base inorgánica se selecciona entre carbonato sódico, carbonato potásico, hidróxido sódico, hidróxido potásico, etc.

35 La base inorgánica preferente es hidróxido sódico.

La capa orgánica se lava con una solución diluida de un ácido mineral tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, etc.

40 El ácido mineral preferente es el ácido clorhídrico.

La capa orgánica se trata después con una solución diluida de hidróxido amónico y se extrae con un disolvente orgánico.

45 El disolvente orgánico se selecciona entre el grupo que consiste en hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos clorados, ésteres, etc.

El disolvente orgánico preferente es un hidrocarburo alifático seleccionado entre el grupo que consiste en hexano, ciclohexano, heptano, etc.

50 La capa orgánica, tras la extracción, se concentra para dar un compuesto de fórmula (I) que tiene una pureza óptica del 99 % o un compuesto de fórmula (II), es decir, rivastigmina racémica, que se resuelve después mediante métodos convencionales para dar la rivastigmina de fórmula (I).

55 De este modo, evitando la resolución de la rivastigmina racémica de fórmula (II) en la última etapa y usando un reactivo mucho menos peligroso, que es seguro y fácilmente disponible como es el carbonildiimidazol, y etilmetilamina, el proceso llega a ser rentable, ecológico y más adecuado para fines industriales.

**Preparación de rivastigmina a partir del (S)-3-{1-dimetilaminoetil}fenol (V-a) usando cloruro de etilmetilcarbamoilo.**

60 El método comprende la reacción del (S)-3-{1-dimetilaminoetil}fenol (V-a) con cloruro de etilmetilcarbamoilo en presencia de una base orgánica o inorgánica moderada.

65 Es necesario mencionar que los métodos de la técnica anterior, que divulgan la anterior reacción, divulgan el uso de una base fuerte tal como el hidruro sódico, que es peligroso a escala industrial. Asimismo, es importante destacar que cuando se usa el isómero deseado del intermedio (S)-3-{1-dimetilaminoetil}fenol (V-a) para preparar la

rivastigmina, solo se requiere la mitad de cantidad de cloruro de etilmetilcarbamoilo, haciendo de este modo que el proceso sea rentable a escala industrial.

5 Se añadió el 3-[1-(dimetilamino)etil]fenol de fórmula (V) a un disolvente orgánico seleccionado entre el grupo que consiste en hidrocarburos alifáticos, ésteres, hidrocarburos clorados, nitrilos, etc.

El disolvente preferente es un nitrilo.

10 El nitrilo se selecciona entre el grupo que consiste en acetonitrilo, propionitrilo, butironitrilo, etc.

El disolvente preferente es acetonitrilo.

El volumen de acetonitrilo usado está entre 5 y 20 veces el volumen de acetonitrilo por gramo de compuesto (V-a).

15 El volumen preferente de acetonitrilo está entre 10 y 15 veces el volumen de acetonitrilo por gramo de compuesto (V-a).

Se añade a la mezcla una base seleccionada entre el grupo que consiste en una base inorgánica o una base orgánica.

20 La base preferente es una base inorgánica.

La base inorgánica se selecciona entre el grupo que consiste en un carbonato, bicarbonato, alcóxido de un metal alcalino o el carbonato, bicarbonato de un metal alcalino-térreo.

25 La base inorgánica preferente es el carbonato de un metal alcalino.

La base inorgánica se selecciona entre el grupo que consiste en carbonato de litio, carbonato sódico o carbonato potásico.

30 La base inorgánica preferente es carbonato potásico.

La cantidad de carbonato potásico usado está entre 1,0 mol y 4,0 moles por mol de compuesto de fórmula (V-a).

35 La cantidad preferente de carbonato potásico está entre 2,75 moles y 3,25 moles por mol de compuesto de fórmula (V-a).

Se añadió cloruro de etilmetilcarbamoilo a la mezcla de reacción.

40 La cantidad de cloruro de etilmetilcarbamoilo añadido está entre 1,0 y 1,5 moles por mol de compuesto de fórmula (V-a).

La reacción se llevó a cabo a una temperatura entre 60 °C y 90 °C. La temperatura preferente era de 70 °C-80 °C.

45 Tras completar la reacción, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con un disolvente orgánico para dar el producto de fórmula (I).

50 Así pues, la ventaja radica en usar solamente la mitad de la cantidad de cloruro de etilmetilcarbamoilo, haciendo que el proceso sea rentable y adecuado a escala industrial. El proceso de la presente invención se describe a continuación en el presente documento con referencia a ejemplos, que son ilustrativos solamente y no se deben interpretar como limitativos del alcance de la presente invención en modo alguno.

### Ejemplos

#### 55 Preparación de la 3-hidroxi-1-fenil etilamina (IV)

60 Se llevó a cabo una aminación reductora sobre la 3-hidroxi acetofenona con (25 g) con metanol amoniacal (250 ml) en presencia de níquel Raney (5 g) a 80 °C y 10 kg/cm<sup>2</sup> de presión de hidrógeno en un autoclave. Al cabo de 12-14 horas el producto se aisló retirando el níquel Raney y concentrando el filtrado. El producto se purificó posteriormente preparando su sal clorhidrato, extrayendo con acetato de etilo (100 ml) y neutralizando con una solución caustica hasta que se alcanzó un pH de 11-12, lo que dio un rendimiento del 70 %.

Rendimiento: 21,25 g.

65 % Rendimiento: 85 %.

**Pureza HPLC: 98-99 %.**

**Preparación del 3-(1-dimetilaminoetil)fenol (V)**

5 Se llevó a cabo la N-alkilación sobre la 3-hidroxi-1-feniletilamina (10 g) con 2 eq de formaldehído y 4 eq de ácido fórmico. La reacción se llevó a cabo a 90 °C durante 10-12 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con una solución caustica y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 l). La concentración posterior dio el producto deseado con un rendimiento del 70 %. Rendimiento: 80-90 g

10 % Rendimiento: 70 %

Pureza HPLC: 97 %.

**Preparación del 3-[1-(dimetilamino)etil]fenil-N-etil-N-metilcarbamato (II)**

15 La reacción de condensación del 3-(1-dimetilaminoetil)fenol (10 g) y cloruro de etilmetilcarbamoilo (10 g) se llevó a cabo en presencia de carbonato potásico (25 g) y acetonitrilo (150 ml) a 70-80° C. Tras completar la reacción, la mezcla de reacción se inactivó en agua (250 ml) a 30-35 °C y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La evaporación del acetato de etilo dio el compuesto deseado con un rendimiento del 70 %. Rendimiento: 80-85 g.

20 % Rendimiento: 66,0 %

Pureza HPLC: 99 %.

**Preparación del (-)-S-3-[1-(dimetilamino)etil]fenil-N-etil-N-metilcarbamato (I)**

25 La resolución del compuesto racémico (10 g) con ácido (+)-O,O'-ditoluitartárico (16 g) en metanol (20 ml) y agua (10 ml) dio 6 g del isómero deseado en condiciones frías. El isómero puro se obtuvo tras cristalización (tres veces) en una mezcla de agua y metanol (1:2). La sal tartrato (6 g) se trató con una solución cáustica, se extrajo con diclorometano y se concentró al vacío para dar 2 g de un aceite amarillo claro.

30 Rendimiento: 20-25 g.

% Rendimiento: 20 % (p/p)

35

Pureza HPLC: 99 %.

**Preparación del (S)-3-(1-dimetilaminoetil)fenol (V-a).**

40 Se añadió 3-(1-dimetilaminoetil)fenol (25 g, 0,15 mol) a acetato de etilo (125 ml) seguido de ácido D-(+)-10-alcanforsulfónico (35 g, 0,15 mol). La masa de reacción se calentó hasta la temperatura de reflujo. Se añadió metanol (17 ml). La masa de reacción se calentó a reflujo durante 30 min y después se filtró a 10 °C para dar el compuesto de fórmula (V-a). Opcionalmente, la sal se cristalizó posteriormente en una mezcla de acetato de etilo y metanol.

45

Rendimiento: 6,25-7,5 g

% Rendimiento: 25-30 %

50 Pureza HPLC: 98 %

**Preparación de rivastigmina a partir del (S)-3-(1-dimetilaminoetil)fenol (V-a) usando cloruro de etilmetilcarbamoilo.**

55 Se hizo reaccionar (S)-3-(1-dimetilaminoetil)fenol (V-a; 25 g; 0,15 mol) con cloruro de etilmetilcarbamoilo (20 g, 0,165 mol) en presencia de carbonato potásico anhidro (31,5 g, 0,228 mol) y acetonitrilo (250 ml) y se calentó. Tras completar la reacción, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para dar el producto. El producto se purificó opcionalmente mediante un tratamiento ácido base.

60 Rendimiento: 27 g

Rendimiento: 74 %

Pureza: 99 % (HPLC)

65

**Preparación de 3-[1-(dimetilamino)etil]fenil-N-etil-N-metilcarbamato mediante el uso de CDI y etilmetilamina**

Se añadió 3-(1-dimetilaminoetil)fenol (10 g, 0,06 mol) a diclorometano (50 ml) seguido de la adición de carbonildiimidazol (20 g, 0,123 mol). La masa de reacción se calentó a reflujo durante 12 horas y la masa de reacción se enfrió después hasta 5-10 °C. Se añadió a la mezcla etilmetilamina (7,08 g, 2,0 mol) y se agitó durante 4-6 horas hasta que se completó la reacción. Se añadió agua (100 ml) para inactivar la reacción. La capa de diclorometano se separó y se trató con solución de NaOH al 10 % (50 ml) a 10-15 °C. La capa orgánica se trató después con ácido clorhídrico diluido, se neutralizó con una solución de amoníaco y se extrajo con hexano. La capa de hexano se concentró para dar el compuesto (I).

**Preparación de tartrato ácido de rivastigmina.**

Se añadieron (-)-S-3-[1-(dimetilamino)etil]fenil-N-etil-N-metilcarbamato (I) (100 g, 1,0 mol) y ácido L-tartárico (60 g, 1,0 mol) a acetona (1000 ml) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 1,0 hora para dar una mezcla transparente, que se enfrió después para la precipitación completa de la sal tartrato del compuesto (I). La sal tartrato del compuesto se filtró y se secó.

Rendimiento: 135 g.

% Rendimiento: 85 %.

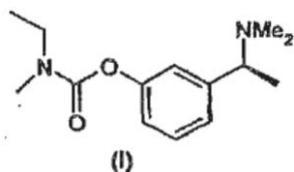
Pureza HPLC: 99 %.

Las ventajas del presente proceso son las siguientes:

1. El método usa una materia prima fácilmente disponible e industrialmente segura tal como el N,N-carbonildiimidazol para obtener la función carbamoilo. Cabe señalar que el N,N-carbonildiimidazol no se ha usado anteriormente para la preparación de rivastigmina.
2. El reactivo usado para la preparación del carbamato tal como el cloruro de N-etil-N-metil carbamoilo es muy caro. Los reactivos como el N,N-carbonildiimidazol usado para la preparación del carbamato se usarán solamente en la mitad de las cantidades, especialmente debido a que el isómero no deseado (que está ausente) no interviene en la reacción. Por tanto, el método de preparación es industrialmente rentable.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de la rivastigmina de fórmula (I)

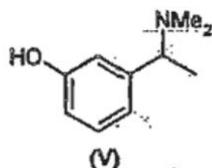


5

que comprende:

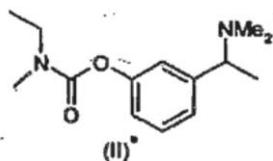
a) hacer reaccionar el 3-(1-dimetilaminoetil)fenol de fórmula (V) con carbonildiimidazol;

10



b) efectuar una etapa en la que se hace reaccionar el producto de la etapa a con etilmetilamina en un disolvente orgánico para obtener el compuesto (II);

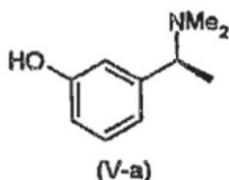
15



c) opcionalmente resolver el compuesto (II) para dar el compuesto (I).

2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el 3-(1-dimetilaminoetil)fenol es el (S)-3-(1-dimetilaminoetil)fenol ópticamente activo.

20



3. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 y 2, en el que la rivastigmina de fórmula (I) se obtiene haciendo reaccionar el (S)-3-(1-dimetilaminoetil)fenol de fórmula (V-a) con carbonilimidazol y etilmetilamina en un disolvente orgánico.

25

4. Un proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 3, en el que la cantidad de carbonildiimidazol usado está entre 1,5 moles y 3,0 moles por mol de compuesto de fórmula (V) o de fórmula (V-a).

30

5. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 4, en el que la cantidad de carbonildiimidazol está entre 1,75 moles y 2,25 moles por mol de compuesto de fórmula (V) o compuesto de fórmula (V-a).

6. Un proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 3, en el que la cantidad de etilmetilamina usada está entre 1,0 mol y 3,0 moles por mol de compuesto de fórmula (V) o compuesto de fórmula (V-a).

35

7. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que la cantidad de etilmetilamina usada está preferentemente entre 1,75 moles y 2,25 moles por mol de compuesto de fórmula (V) o compuesto de fórmula (V-a).

40

8. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1b y la reivindicación 3, en el que el disolvente usado se selecciona entre el grupo que consiste en hidrocarburos alifáticos, ésteres, e hidrocarburos clorados.

9. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el disolvente preferente es un hidrocarburo clorado.

45

10. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el disolvente clorado se selecciona entre el grupo que consiste en diclorometano, cloroformo; y dicloruro de etileno.
- 5 11. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el hidrocarburo clorado es preferentemente diclorometano.
12. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 3, en el que, cuando no se requiere la etapa de resolución, el compuesto de fórmula (I) se aísla de la mezcla de reacción, mediante inactivación de la mezcla con agua, seguido de una extracción con un disolvente orgánico y la concentración de la capa orgánica.
- 10 13. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que para la etapa c), el compuesto de fórmula (I) se aísla de la mezcla de reacción mediante inactivación de la mezcla con agua, seguido de la concentración de la capa orgánica para dar el compuesto de fórmula (II), que se resuelve después usando un ácido ópticamente activo como el ácido D-alcanforsulfónico.
- 15 14. Un proceso para la preparación de la rivastigmina de fórmula (I) que comprende la reacción del (S)-3-(1-dimetilaminoetil)fenol de fórmula (V-a) con un cloruro de etilmetilcarbamoilo en un disolvente orgánico inerte a elevada temperatura y en presencia de una base seleccionada entre el grupo que consiste en carbonatos, bicarbonatos, alcóxidos de metales alcalinos o alcalino-térreos, y el aislamiento del compuesto de fórmula (I).
- 20 15. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 14, en el que el disolvente orgánico se selecciona entre el grupo que consiste en hidrocarburos alifáticos, ésteres, hidrocarburos clorados y nitrilos.
- 25 16. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 15, en el que el disolvente orgánico preferente es un nitrilo.
17. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 16, en el que el nitrilo se selecciona entre el grupo que consiste en acetonitrilo, propionitrilo y butironitrilo.
- 30 18. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 17, en el que el nitrilo preferente es acetonitrilo.
19. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 18, en el que el volumen de acetonitrilo usado está entre 10 y 15 volúmenes por gramo de compuesto (V-a).
- 35 20. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 14, en el que la base preferente es el carbonato de un metal alcalino.
21. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 20, en el que la base se selecciona entre el grupo que consiste en carbonato de litio, carbonato sódico y carbonato potásico.
- 40 22. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 21, en el que la base preferente es carbonato potásico.
23. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 22, en el que la cantidad de carbonato potásico está entre 1,0 y 4,0 moles por mol de compuesto de fórmula (V-a).
- 45 24. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 14, en el que la cantidad de cloruro de etilmetilcarbamoilo usado para la reacción está entre 1,0 y 1,5 moles por mol de compuesto (V-a).
- 50 25. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 14, en el que el compuesto de fórmula (I) se aísla de la mezcla de reacción, mediante inactivación de la mezcla con agua, seguido de una extracción con un disolvente orgánico y la concentración de la capa orgánica.