



No. 11-081447- -00000-0000

Fecha: 2011-06-29 17:08:01 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 80

Q.F.



11-81447

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DIVISIONAL
DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE COMPUESTOS
OPTICAMENTE ACTIVOS USANDO HIDROGENACIÓN DE TRANSFERENCIA

SOLICITANTE: NOVARTIS AG

DIRECCIÓN: Lichtstrasse 35, CH- 4056 Basel, Suiza

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ: 29 de junio de 2011

P2011/000126

9407-2011

M. EX-



No. 11-081447- -00000-0000

Fecha: 2011-06-29 17:08:01
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 80

ación.

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2011/000126

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: NOVARTIS AG

Dirección: Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel

Nacionalidad o Domicilio: Suiza

Lugar de Constitución: Suiza

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: Diagonal 34 No 5-28 Bogotá D.C.

Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799

E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: 1) Christian Mathes, 2) Michael FOULKES, 3) Martin Kesselgruber

Dirección: 1 y 2) Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basel, 3) Actelion Pharmaceuticals Ltd, Gewerbestrasse 16, CH-4123

Nacionalidad o Domicilio: 1) Alemana, 2) Británica 3) Austriaca

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2009/067821

Fecha Diciembre 23, 2009

Publicación Internacional No. WO 2010/072798

Fecha Julio 1, 2010

6

Título (54) PROCESO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS OPTICAMENTE ACTIVOS USANDO HIDROGENACIÓN DE TRANSFERENCIA

Clasificación Internacional (51) C07B 53/00, C07C 37/00 C07C 213/08, C07C 269/06, C07C 39/11, C07C 271/44, C07C 215/50, C07C 309/64

Prioridad
SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

GB

(32) Fecha

Diciembre 24, 2008

(31) Número de Solicitud

0823554.1

9

Comprobante de pago No. 11-

Fecha Junio 29 de 2011



ANEXOS

2



Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.



Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.



Poderes, si fuere el caso. *Ver expediente N° 08-102.832*



Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.



Declaraciones.



Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).



Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.



De ser el caso, copia del contrato de acceso.



De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.



De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.



Arte final 12 x 12.



De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.



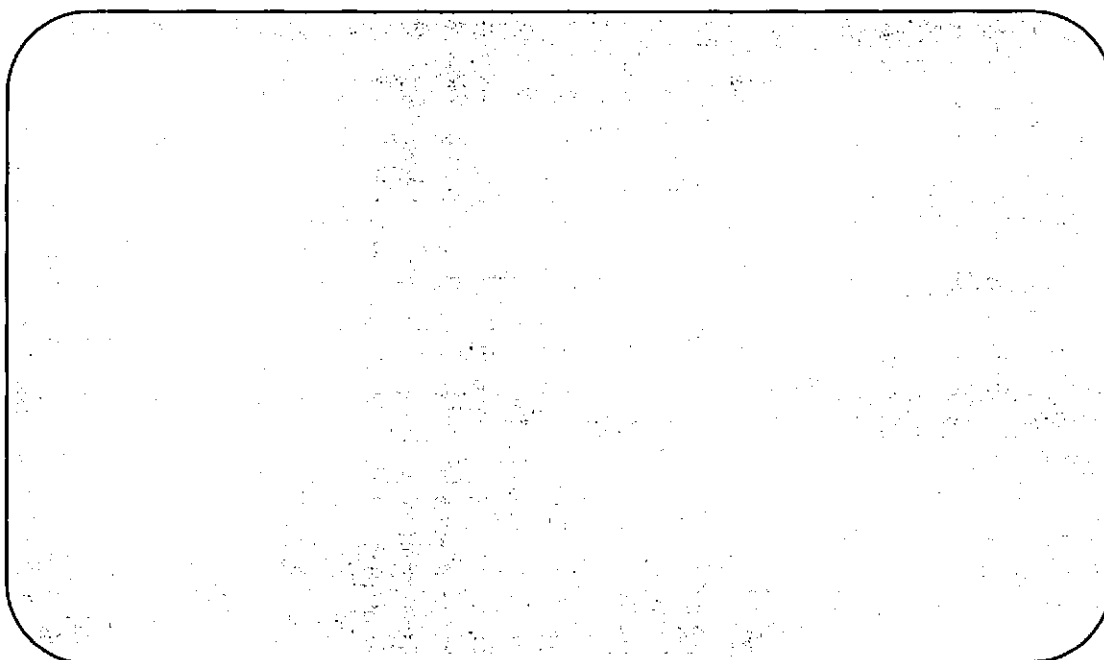
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.



Otros. Búsqueda Internacional

11

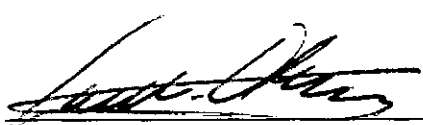
FIGURA CARACTERÍSTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0062975

Bogotá D.C., Junio 29 de 2011 - 14:41:13

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS

NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	444451685	29/06/2011	4.025.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	VR. UNIDITARIO	VR. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				\$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-081447- -00000-0000

Fecha: 2011-06-29 17:08:01 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 80

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Junio 29 de 2011 - 14:41:15

4

TRADUCCIÓN OFICIAL DE UN DOCUMENTO QUE ESTÁ ORIGINALMENTE EN INGLÉS

Nota del traductor:

El documento adjunto de poder de Novartis AG a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro lleva los siguientes datos en inglés.

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

1. En esta fecha, día 30 de Agosto de 2006, yo, el suscrito Notario Público certifico por medio del presente la autenticidad de las firmas del señor Arthur Canonica, ciudadano de Corticiasca, Suiza, residente en Wisen/SO, Suiza, y del Sr. Pascal Traub, ciudadano de Riehen, Suiza, residente en Basilea, Suiza, ambos personas mayores de edad y con dirección comercial en Lichstrasse 35, 4056, Basilea, Suiza. La autenticidad de la firmas fue establecida por medio de la comparación.
2. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas han ejecutado el anterior documento como apoderados de Novartis AG.
3. Además, yo, el Notario Público certifico por el presente que Novartis AG, con su principal lugar de negocios en Basilea, Suiza, está debidamente constituida, está actualmente vigente y que los propósitos para los cuales se otorgó el Documento de Poder están dentro del alcance de sus propósitos corporativos.



Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
(Licencia 376 - 1993 Minjusticia)

4. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas tienen la autoridad para ejecutar el documento de Poder y que por este instrumento, su representación es legal.

La base para mis certificaciones de los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los siguientes documentos auténticos:

- Documento de Poder de Novartis AG fechado el 19 de junio de 2006 y
- Extracto del Registro de Comercio del Cantón de la ciudad de Basilea para Novartis AG, en Basilea, fechado el 25 de enero de 2006.

Basilea, Suiza, este día 30 de Agosto de 2006.

(Firmado) Dr. Matthias Staehelin, Notario Público del Cantón de la ciudad de Basilea, Suiza.

Mi licencia vence el 11 de Marzo de 2009.

Hay una Apostilla de Suiza, firmada por Heidi Fischer, bajo el No. 8049/13584.



Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Novartis"

Fecha: 12 de Septiembre de 2006.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.

E-mail: treseser1@yahoo.com. No. 8346



Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro
Zayde Chahin
Jacqueline Chaparro
José Luis Londoño
Felipe Mendoza
Simón Salinas
Of Counsel
Guillermo Chahin
Graciela Melo

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

NOVARTIS AG

Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel / Switzerland

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Poder

El suscrito,

domiciliado en

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

Date/Fecha: June 27, 2006

City/Country/Ciudad,País: Basel, Switzerland


Arthur Canonica

Pascal Traub

Attestation

- 1 On this date, the 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six), I, the undersigned Notary Public certify herewith the authenticity of the signatures of **Mr. Arthur Canonica**, citizen of Corticiasca, Switzerland, residing in Wisen/SO, Switzerland and of **Mr. Pascal Traub**, citizen of Riehen, Switzerland, residing in Basel, Switzerland, both of legal age and with business address at, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland. The authenticity of the signatures was established by means of comparison.
- 2 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have executed the foregoing document as proxy holders for Novartis AG.
- 3 Further, I, the Notary Public certify herewith that Novartis AG, having its principal place of business located in Basel / Switzerland, is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.
- 4 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have the authority to execute the Power of Attorney and that for this instrument their representation is legal.

The foundation for my certifications contained in points 2 (two), 3 (three) and 4 (four) was the exhibition of the following authentic documents:

- Power of Attorney by Novartis AG dated June 19 (nineteen), 2006 (two thousand and six); and
- Extract from the Register of Commerce of the Canton of Basel-City for Novartis AG, in Basel, dated January 25 (twenty-five), 2006 (two thousand and six).

BASEL, Switzerland, this 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six)

M. Staehelin

Dr. Matthias Staehelin, Notary Public
in the Canton of Basel-City, Switzerland

My license expires on March 11 (eleven),
2009 (two thousand and nine).

APOSTILLE

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)

This official document

2. is signed by *H. Fischer*

3. in his/her function as *Off. Verw.*

4. and certified by the seal of the *Granville*

Certified *20. Aug. 2006*

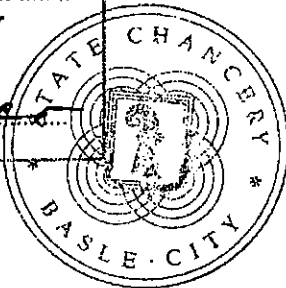
5. in Basel (Bâle) 6. on

7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. no. *P.049/18384*

9. Seal/stamp: 10. Signature: *Fischer*

Heidi Fischer



VIII-2-1	Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	In relation to this international application NOVARTIS AG is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1(i) v)		an assignment from MATHES, Christian to NOVARTIS AG, dated 04 December 2009 (04.12.2009)
VIII-2-1(i) v)		an assignment from FOULKES, Michael to NOVARTIS AG, dated 15 December 2009 (15.12.2009)
VIII-2-1(i) v)		an assignment from KESSELGRUBER, Martin to NOVARTIS AG, dated 03 December 2009 (03.12.2009)

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
1 July 2010 (01.07.2010)

(10) International Publication Number
WO 2010/072798 A1

(51) International Patent Classification:

C07B 53/00 (2006.01) C07C 39/11 (2006.01)
C07C 37/00 (2006.01) C07C 271/44 (2006.01)
C07C 213/08 (2006.01) C07C 215/50 (2006.01)
C07C 269/06 (2006.01) C07C 309/64 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2009/067821

(22) International Filing Date:

23 December 2009 (23.12.2009)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

0823554.1 24 December 2008 (24.12.2008) GB

(71) Applicant (for all designated States except US): NO-VARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): MATHES, Christian [DE/CH]; Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basel (CH). FOULKES, Michael [GB/CH]; Novartis Pharma AG, Postfach, CH-Basel 4002 (CH). KESSEL-GRUBER, Martin [AT/CH]; Actelion Pharmaceuticals Ltd, Gewerbestrasse 16, CH-4123 Allschwil (CH).

(74) Agent: JEFFRIES, Charles; Novartis Pharma Ag, Patent Department, CH-4002 Basel (CH).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,

AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))

Published:

— with international search report (Art. 21(3))
— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))

(54) Title: PROCESS FOR THE PREPARATION OF OPTICALLY ACTIVE COMPOUNDS USING TRANSFER HYDROGENATION

(57) Abstract: A catalytic process for the preparation of optically active compounds and their conversion thereafter to desired drug substances. In particular, the process relates to the preparation of (S)-3-(1-Dimethylamino-ethyl)-phenol using asymmetric catalytic reduction and transfer hydrogenation, thereby providing an improved route to forming drug substances such as rivastigmine and rivastigmine hydrogen tartrate.

WO 2010/072798 A1

PROCESS FOR THE PREPARATION OF OPTICALLY ACTIVE COMPOUNDS USING TRANSFER HYDROGENATION

FIELD OF THE INVENTION

5 The present invention relates to a catalytic process for the preparation of optically active compounds and their conversion thereafter to desired drug substances. More particularly, the present invention relates to a catalytic process for the preparation of (S)-3-(1-Dimethylamino-ethyl)-phenol using asymmetric catalytic reduction and transfer hydrogenation, thereby providing an
10 improved route to forming drug substances such as rivastigmine and rivastigmine hydrogen tartrate.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Currently, there are no published efficient large scale production methods
15 for the formation of rivastigmine. Prior art methods are thermodynamically inefficient or economically inconvenient.

Processes for manufacturing the drug substance rivastigmine ([3-[(1S)-1-dimethylaminoethyl]-phenyl]-N-ethyl-N-methylcarbamate marketed as Exelon®) and (S)-3-(1-Dimethylamino-ethyl)-phenol are known from WO 98/42643 and
20 WO 2005/058804, which are incorporated herein by reference. However, as discussed above these processes are inefficient on larger scales. The drug substance rivastigmine is currently used for the treatment of Alzheimer's disease and there is a need to improve on existing inefficient production methods.

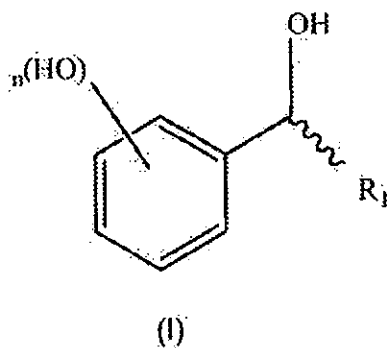
It is an object of at least one aspect of the present invention to obviate or at least mitigate one or more of the aforementioned problems.

It is a further object of at least one aspect of the present invention to provide an improved process for the manufacture of (S)-3-(1-Dimethylamino-ethyl)-phenol.

It is a yet further object of at least one aspect of the present invention to provide an improved process for the manufacture of rivastigmine and its salts.

SUMMARY OF THE INVENTION

According to a first aspect of the present invention there is provided a process for the preparation of a compound according to the following general formula (I):



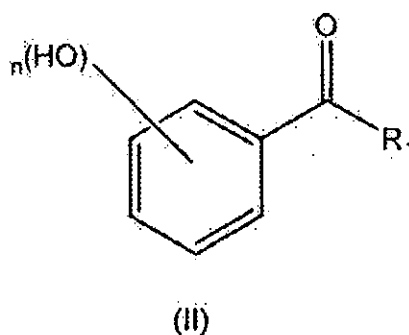
wherein

R_1 = C_{1-20} alkyl, C_{2-20} alkenyl, C_{2-20} alkynyl, C_{1-20} organohalide, preferably C_{2-20} organohalide, an aryl, an amine or amide group; and

$n = 1$ to 5 ;

said process comprising:

- (a) performing an asymmetric catalytic reduction on a hydroxyphenone according to the following general formula (II):



10 wherein

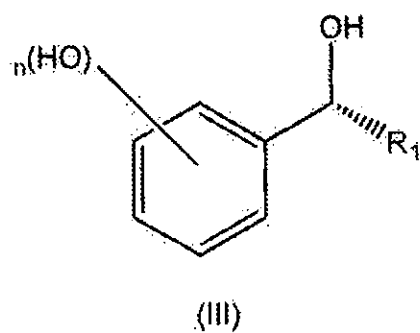
$\text{R}_1 = \text{C}_{1-20}$ alkyl, C_{2-20} alkenyl, C_{2-20} alkynyl, C_{1-20} organohalide, preferably C_{2-20} organohalide, an aryl, an amine or amide group;
 $n = 1$ to 5 ; and

wherein said asymmetric catalytic reduction is performed using transfer
15 hydrogenation.

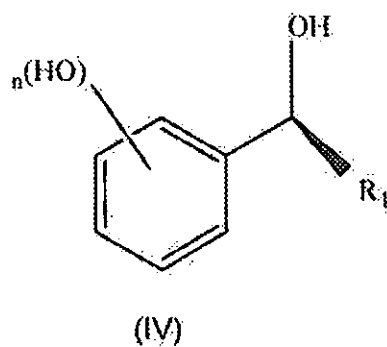
Preferably the transfer hydrogenation is performed using a chiral transition metal based catalyst.

Typically, the asymmetric catalytic reduction may produce an enantiomeric
20 excess of the following optically active compound (III):

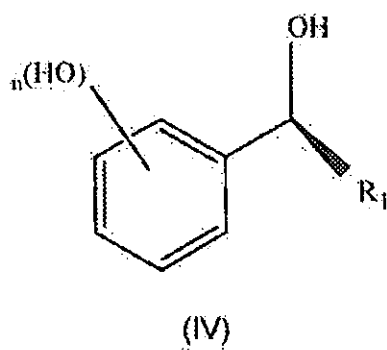
4



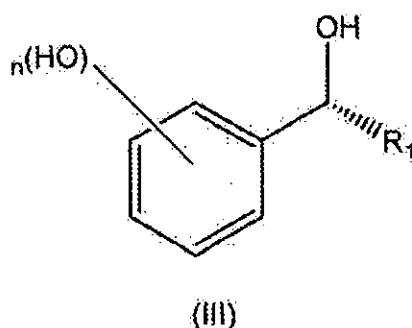
As well as forming optically active compound (III), the asymmetric catalytic reduction may also produce a lesser amount of the following optically active compound (IV):



Alternatively, but presently less preferred, the asymmetric catalytic reaction may produce an enantiomeric excess of the optically active compound (IV)



As well as forming optically active compound (IV), the asymmetric catalytic reduction may also produce a lesser amount of the following optically active compound (III):



As indicated above the asymmetric catalytic reduction may result in an enantiomeric excess of compound (III) over compound (IV). Typically, the asymmetric catalytic reduction as herein defined may result in an enantiomeric excess of compound (III) to compound (IV) of from about 96% : 4% or higher, about 98% : 2% or higher, about 99% : 1% or higher, prior to, for example, any form of purification process such as crystallization. A crystallization purification process may improve the enantiomeric excess. A crystallized product of the asymmetric catalytic reduction product may result in an enantiomeric excess of compound (III) to compound (IV) of from about 97% : 3% or higher, about 98% : 2% or higher, about 99% : 1% or higher or about >99.5 % : about <0.5%, or about >99.7 % : about <0.3%. The present invention may therefore result in commercially useful enantiomeric ratios of the formed compounds (e.g. a high ratio of compound (III)).

It has been surprisingly found that the enantiomeric ratios of the formed compounds may be dependent on the amount of catalyst used. For example, by increasing the amount of catalyst may increase the amount of compound (III) formed.

5. The present invention therefore relates to a process which relies on utilising chiral catalysis to introduce stereochemical selectivity on reduction of a hydroxyphenone. The reduced hydroxyphenone may be a chiral polyol or diol.

In general formulas (I) - (IV), n may equal 1, meaning that general formulas (I), (III) and (IV) relate to a diol and that general formula (II) relates to a
10 singly hydroxylated phenone.

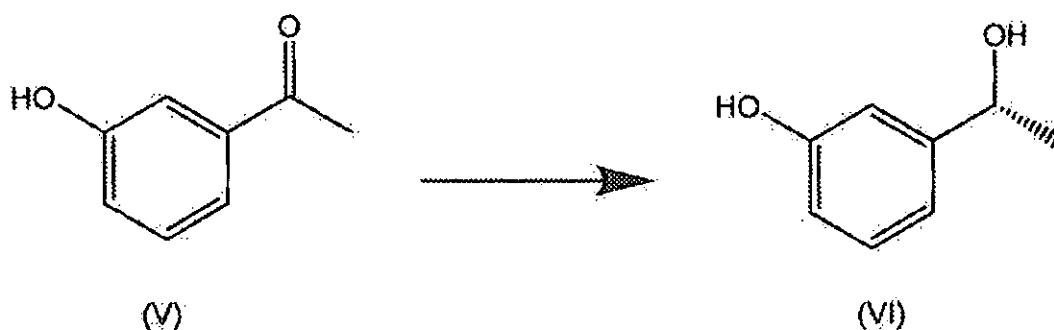
The hydroxyl group on the aromatic ring in general formulas (I) - (IV) may occur at position 3 on the aromatic ring.

Conveniently, R_1 may be a C_{1-10} alkyl, C_{2-10} alkenyl, C_{2-10} alkynyl or C_{1-20} organohalide, e. g., C_{2-20} organohalide,

- 15 Typically, R_1 may be any of methyl, ethyl, propyl or butyl. Preferably, R_1 may be methyl.

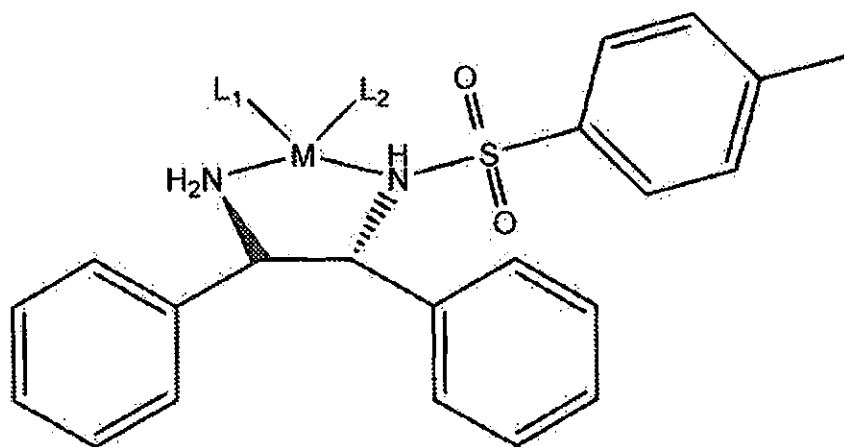
In particular embodiments, R_1 may be methyl, n may equal 1 and the hydroxyl group may occur, for instance, at position 3 on the aromatic ring with the resulting structure of general formula (II) then being 1-(3-hydroxy-phenyl)-
20 ethanone which is shown below as formula (V).

The 1-(3-hydroxy-phenyl)-ethanone may be selectively reduced to the chiral diol of (R)-3-(1-Hydroxy-ethyl)-phenol which is shown as formula (VI) below.



The transfer hydrogenation may be performed using a chiral metal catalyst
5 such as a transition metal based catalyst to perform an asymmetric reaction. For
example, any suitable first, second or third row transition based metal catalyst
may be used. Typically, the chiral metal based catalyst may be a complexed Ru,
Rh or Ir based catalyst and may, for example, contain aryl, mono-, bi-, or poly-
dentate ligands or multiple unsaturated (e.g. aryl) ligands such as described in
10 Noyori et al., Acc. Chem. Res. 1997, 30(2); 97-102, which is incorporated herein
by reference. Preferably, the chiral metal based catalyst may be a Ru based
catalyst. A preferred type of chiral metal catalyst may be a
(diphenylethylenediamine) based Ru catalyst.

In particular, the chiral metal catalyst may have the following general
15 formula (VII):



(VII)

wherein

5 M = a transition metal;

L₁ = an aryl based group, a carbonyl, C₂₋₂₀ alkenyl or C₂₋₂₀ alkynyl;

and

L₂ = a halide, an organohalide, a borohalide, a sulphonate, nitriles,
carbenes, carbon monoxide, phosphines, a carbonyl, an amine- or amide-
10 containing group.

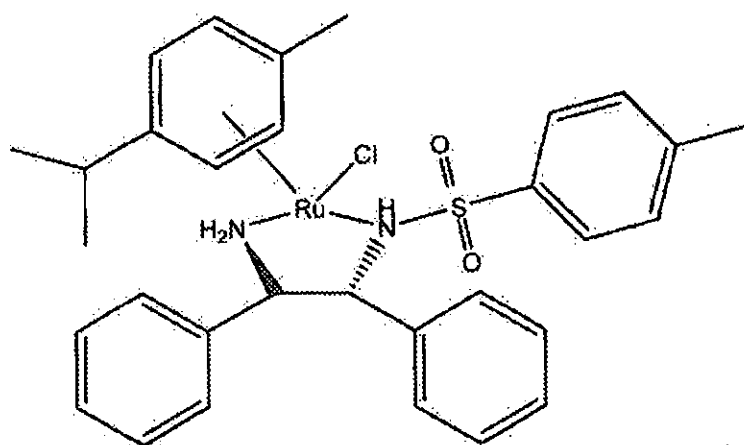
The transition metal M may be a first, second or third row transition metal. Typically, the transition metal M may be Ru, Rh or Ir. Preferably, the transition metal M may be Ru.

L₁ may be a substituted aryl group, a substituted phenyl group, C₂₋₁₀
15 alkenyl or C₂₋₁₀ alkynyl. Typically, L₁ may be *p*-cymene, benzene, cyclooctadiene, triphenylphosphine, or norbornadiene.

L₂ may be an organofluoride, an organochloride or a fluoroborate. Typically, L₂ may be chloride, bromide, iodide, tetrafluoroborate,

tripentafluorophenylborane (i.e. BARF), mesylate, trifluoroacetate, triflate, methylallyl or acetylacetonato.

In particular embodiments, the chiral metal catalyst may be as shown in structure (VIII):



(VIII)

The transfer hydrogenation may be performed using a chiral metal catalyst according to any one of or combination of the following: (1R,2R)-(-)-Chloro-N-(4-toluenesulfonyl-1,2-diphenylethylenediamine)(p-cymene)ruthenium; or (1R,2R)-(-)-N-4-toluenesulfonyl-1,2-diphenylethylenediamine in combination with ruthenium p-cymene chloride dimer.

The catalyst may be present in a range from about 0.005 mol % to about 5.0 mol %, about 0.01 mol % to about 1.0 mol % or from about 0.05 mol % to about 0.5 mol % based on the starting compound of formula 1. Typically, the catalyst may be present in an amount of about 0.1 mol %.

The transfer hydrogenation reaction may be performed in an alcohol based solution such as a C₁ to C₁₀ alcohol. For example, methanol, ethanol, propanol, i-propanol, butanol or combinations thereof may be used as the reaction medium. An amine such as tertiary amine (e.g. triethylamine) may also be present. In addition a hydrogen donor such as HCOOH or an alcohol must be present. The alcohol functioning as a hydrogen donor may be a secondary alcohol (e.g. isopropanol) or ethanol. To improve the yield and rate of the catalytic reaction, the catalytic process may be heated up to about 50 – 100 °C or about 70 ± 10°C for about 1 – 10 hours or typically about 4 hours. The reaction product may then be purified by, for example, crystallization. For example, the reaction product may be distilled and an organic solvent such as toluene added. An alcohol such as ethanol may then be added. The obtained product may be filtered and removed according to known processes.

The transfer hydrogenation may result in a highly enantiomerically pure compound (e.g. a polyol or a diol such as (R)-3-(1-Hydroxy-ethyl)-phenol) with an enantiomeric excess of greater than about 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 99 %, 99.5 % or 99.9%.

The transfer hydrogenation may also result in a high conversion rate of greater than about 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 99 %, 99.5 % or 99.9%.

On formation of the enantiomerically pure polyol or diol referred to above, such as in formulas (III) and (VI), the polyol or diol may then be converted via a series of steps to a chiral amino alcohol such as (S)-3-(1-Dimethylamino-ethyl)-phenol. Firstly, in the series of steps, the alcoholic hydroxy group is activated for

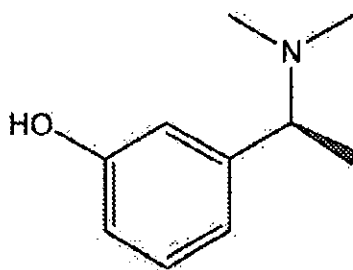
nucleophilic substitution. As the activation technique may be mentioned
sulfonylation of the hydroxy group to form sulfonate esters. Thus the hydroxy
group is derivatised to provide a leaving group. For example, the hydroxyl
groups may undergo sulfonylation using, for example, a sulfonylating agent such
5 as sulfonic anhydride (e.g. methanesulfonic anhydride), a sulfonyl chloride, an
alkyl sulfonic acid, an ethyl sulfonic acid or a tosylate (e.g. *p*-toluene sulfonates).
Both hydroxy groups (i.e. the phenolic hydroxy group and the alcoholic hydroxy
group) may therefore be mesylated using methanesulfonic anhydride or be
otherwise sulfonated. The sulfonylating agent, e.g., methanesulfonic anhydride,
10 may be contacted with the polyol or diol in the presence of a base, particularly a
non-nucleophilic base, such as Hünig's base (ethyldiisopropylamine), for
example. In one procedure, methanesulfonic anhydride or another sulfonylating
agent is combined with the polyol or diol, e.g. (R)-3-(1-hydroxyethyl)phenol, in
the presence of an aprotic solvent, for example a dipolar aprotic solvent, e.g.
15 ethyl acetate, and optionally a nucleophilic catalyst, for example 4-
dimethylaminopyridine. Hünig's base or another non-nucleophilic base is then
added under cooling, for example maintaining the temperature at about 0°C or
less until the resulting exothermic reaction is completed (heat generation is
ceased).

20 The activated polyol or diol may then be contacted with a nucleophile,
e.g. an amine such as a dialkylamine, particularly dimethylamine, to subject the
activated (particularly mesylated) alcoholic hydroxy group to nucleophilic
substitution with concomitant inversion of the chiral centre. The free phenolic

hydroxy group is then regenerated; thus, mesylated or otherwise sulfonylated phenol groups may be cleaved in an aqueous alkali solution (e.g. NaOH, KOH, etc.) to form a chiral amino alcohol.

The term "activation" or the term "activated" as used herein means that in a compound having more than one -OH hydroxyl group each of them is derivatized and upon such a derivatization at least one of them is activated for a nucleophilic attack. For example, with reference to formula (VI), following the activation step, for example, by using a mesylating agent, the alcoholic hydroxyl group -OH is activated and the phenolic hydroxyl group -OH is derivatized, to form the methanesulfonic acid 3-(1-methanesulfonyloxy-ethyl)-phenyl ester.

A preferred chiral amino alcohol to be formed may be (S)-3-(1-Dimethylamino-ethyl)-phenol as shown below in structure (IX):



(IX)

The formed chiral amino alcohol (e.g. (S)-3-(1-Dimethylamino-ethyl)-phenol) may then be used as an ingredient, e.g., a starting material for the preparation of an active pharmaceutical ingredient. Such an example would be

by acylation via an acylation/salt formation to form, for example, rivastigimine hydrogen tartrate.

The term acylation, as used herein, refers to the conversion of a group -OH into a group -OCOR', wherein R' is alkyl or the like or is OR'' or is NR'', wherein R'' is alkyl or the like. In a preferred embodiment, the acylation of a group -OH refers to a carbamylation whereby a group -OH is converted into a group -OCONR'' with an acylating agent, preferably named carbamylating agent, of formula R''NCOX, wherein preferably R'' is C₂H₅(CH₃) and X is OH or an activating group, e.g. halo. Acylation is used herein as a broad term and incorporates reactions such as carbamylation, which is for instance used in the preparation of rivastigimine.

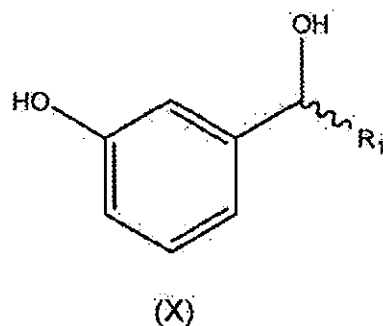
The term alcohol, as used herein, includes alkylic or aromatic alcohols.

The acylated/salt form (e.g. rivastigimine hydrogen tartrate) may then undergo, for example, a base liberation to form a free base form of rivastigimine. Alternatively, the chiral amino alcohol may be directly acylated to form an acylated free base. In preferred embodiments, (S)-3-(1-Dimethylamino-ethyl)-phenol may therefore be used to form rivastigimine hydrogen tartrate or rivastigimine, which may be used to treat Alzheimer's disease. The (S)-3-(1-Dimethylamino-ethyl)-phenol may therefore be formed into a salt, free base or prodrug form of rivastigimine. A free base, salt and/or a prodrug form of rivastigimine may also be formed into a pharmaceutical delivery product, for example a pharmaceutical composition, e.g. capsules or other oral formulation,

or a transdermal delivery system, for example a transdermal patch such as, for example, described in WO 2007/064407, which is incorporated herein by reference. In preferred embodiments, rivastigmine may be used in a transdermal patch and rivastigmine hydrogen tartrate may be used in capsules.

- 5 Product (e.g., composition of matter) comprising a rivastigmine salt or rivastigmine free base and further comprising a detectable amount of 3-(1-Dimethylamino-ethyl)-phenol forms also an aspect of the invention, 3-(1-Dimethylamino-ethyl)-phenol may be the (R)-enantiomer, the (S)-enantiomer, or a combination thereof. Racemic mixtures of 3-(1-Dimethylamino-ethyl)-phenol
10 are therefore included within the invention, as are included the isolated or enantiomerically pure (R)- and (S)-enantiomers.

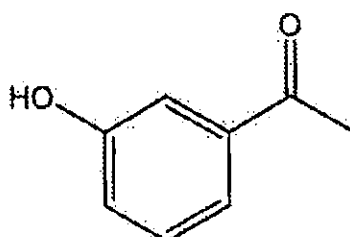
- According to a second aspect of the present invention there is provided a process for the preparation of 3-(1-Hydroxy-ethyl)-phenol according to the
15 following formula (X):



said process comprising:

15

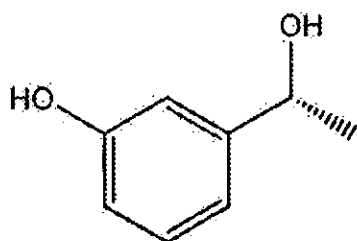
- (a) performing an asymmetric catalytic reduction on 1-(3-Hydroxy-phenyl)-ethanone according to the following formula (V):



(V)

wherein said asymmetric catalytic reduction is performed using transfer hydrogenation.

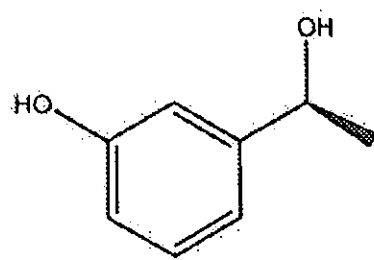
Typically, the asymmetric catalytic reduction may produce an enantiomeric excess of the following optically active compound (VI), (R) - 3-(1-Hydroxy-ethyl)-phenol:



(VI)

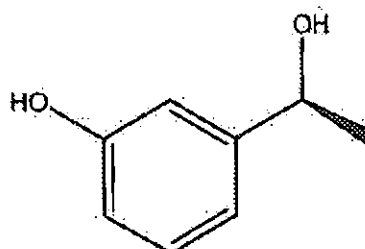
As well as forming optically active compound (VI), the asymmetric catalytic reduction may also produce a lesser amount of the following compound (XI), (S) - 3-(1-Hydroxy-ethyl)-phenol:

16



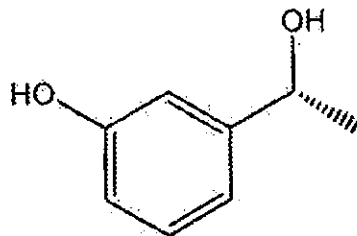
(XI)

Alternatively, but presently less preferred, the asymmetric catalytic
5 reaction may produce an enantiomeric excess of the optically active compound
(XI):



(XI)

As well as forming optically active compound (XI), the asymmetric catalytic
10 reduction may also produce a lesser amount of the following optically active
compound (VI):



(VI)

15

As indicated above the asymmetric catalytic reduction may result in an enantiomeric excess of compound (VI) over compound (XI). Typically, the asymmetric catalytic reduction as herein defined may result in an enantiomeric excess of compound (VI) to compound (XI) of from about 96% : 4% or higher, about 98% : 2% or higher, about 99% : 1% or higher, prior to, for example, any form of purification process such as crystallization. A crystallization purification process may improve the enantiomeric excess. A crystallized product of the asymmetric catalytic reduction may result in an enantiomeric excess of compound (VI) to compound (XI) of from about 97% : 3% or higher, about 98% : 2% or higher, about 99% : 1% or higher or about >99.5 % : about <0.5%, or about >99.7 % : about <0.3%. The present invention may therefore result in commercially useful enantiomeric ratios of the formed compounds (in particular embodiments, for pharmaceuticals as intermediate or final products). It has been surprisingly found that the enantiomeric ratios of the formed compounds may be dependent on the amount of catalyst used. For example, increasing the amount of catalyst may increase the amount of compound (VI) formed.

The (R)-3-(1-Hydroxy-ethyl)-phenol (i.e. compound (VI)) may then be converted to (S)-3-(1-Dimethylamino-ethyl)-phenol via a series of steps. Firstly, in the series of steps, the alcoholic hydroxy group is activated for nucleophilic substitution. As the activation technique may be mentioned sulfonylation of the hydroxy group to form a sulfonate ester. Thus the hydroxy group is derivatised to provide a leaving group. For example, the hydroxyl groups may undergo sulfonylation using, for example, a sulfonylating agent such as sulfonic anhydride.

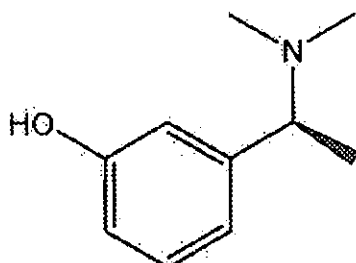
(e.g. methanesulfonic anhydride), a sulfonyl chloride, an alkyl sulfonic acid, an ethyl-sulfonic acid or a tosylate (e.g. *p*-toluene sulfonates). Both hydroxy groups (i.e. the phenolic hydroxy group and the alcoholic hydroxy group) may therefore be mesylated using methanesulfonic anhydride or be otherwise sulfonylated.

- 5 In aspects where the (R)-3-(1-Hydroxy-ethyl)-phenol is mesylated, the mesylation reaction may take place via a mono mesylated species, e.g. (R)-3-(1-hydroxyethyl)phenyl methanesulfonate and/or (R)-1-(3-hydroxyphenyl)ethyl methanesulfonate.

The sulfonylating agent, e.g., methanesulfonic anhydride, may be
10 contacted with the polyol or diol in the presence of a base, particularly a non-nucleophilic base, such as Hünig's base (ethyl-diisopropylamine), for example. In one procedure, methanesulfonic anhydride or another sulfonylating agent is combined with the (R)-3-(1-hydroxyethyl)-phenol in the presence of an aprotic solvent, for example a dipolar aprotic solvent, e.g. ethyl acetate, and optionally a
15 nucleophilic catalyst, for example 4-dimethylaminopyridine. Hünig's base or another non-nucleophilic base is then added under cooling, for example maintaining the temperature at about 0°C or less until the resulting exothermic reaction is completed (e.g. heat generation is ceased).

The activated (R)-3-(1-hydroxyethyl)-phenol may then be contacted with a
20 nucleophile, e.g. an amine such as a dialkylamine, particularly dimethylamine, to subject the activated (particularly mesylated) alcoholic hydroxy group to nucleophilic substitution. The mesylated or otherwise sulfonylated phenol groups may then be cleaved in an aqueous alkali solution (e.g. NaOH, KOH, etc.) to

form (S)-3-(1-Dimethylamino-ethyl)-phenol which is shown below as structure (IX);



(IX)

10 The formed chiral amino alcohol of (S)-3-(1-dimethylaminoethyl)phenol) may then be used as an active pharmaceutical ingredient starting material for the production of useful active pharmaceutical compounds via, for example, an acylation, particularly an acylation/salt formation and then, for example, a base liberation from the salt. In preferred embodiments, (S)-3-(1-Dimethylamino-ethyl)-phenol) may be used to form rivastigmine or rivastigmine hydrogen tartrate which may be used to treat Alzheimer's disease.

According to a third aspect of the present invention there is provided a pharmaceutical composition comprising an active pharmaceutical compound formed according at least in part to the first and second aspects.

20 As indicated above, a preferred chiral amino alcohol is (S)-3-(1-Dimethylamino-ethyl)-phenol. The (S)-3-(1-Dimethylamino-ethyl)-phenol) can be used as an ingredient, e.g. as a starting material which under acylation, particularly an acylation/salt formation, forms an active pharmaceutical

compound such as rivastigmine or its salt form (e.g. rivastigmine hydrogen tartrate). Under base liberation, rivastigmine may then be formed from its salt. Rivastigmine and rivastigmine hydrogen tartrate may then be used to form rivastigmine containing products which may be used to treat Alzheimer's disease, and/ or Parkinson Disease Dementia.

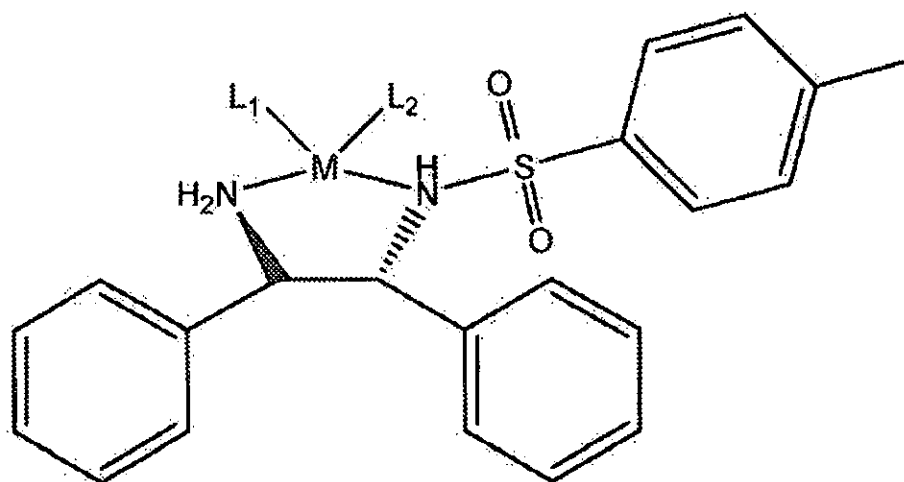
According to a fourth aspect of the present invention there is provided a transdermal patch comprising an active pharmaceutical compound formed, at least in part, according to the first and second aspects, e.g. a pharmaceutical composition according to the third aspect.

According to a fifth aspect of the present invention there is provided a capsule comprising a pharmaceutical composition according to the third aspect.

According to a sixth aspect of the present invention there is provided use of a chiral alcohol or a derivative thereof (e.g., a dimesylated derivative, e.g. dimesylated derivative of the compound I, III, IV, VI or XI) obtainable, or obtained, according to the first and second aspects in the preparation of an active pharmaceutical ingredient for production of pharmaceutical compositions.

Typically, the chiral alcohol may be (R)-3-(1-Hydroxy-ethyl)-phenol which may be used to form (S)-3-(1-Dimethylamino-ethyl)-phenol. The (S)-3-(1-Dimethylamino-ethyl)-phenol may be used to manufacture pharmaceutical compositions comprising rivastigmine or its salt form (e.g. rivastigmine hydrogen tartrate).

According to a seventh aspect of the present invention there is provided a chiral metal catalyst having the following general formula (VII):



(VII)

5

wherein

M = a transition metal;

L₁ = an aryl based group, a carbonyl, C₂₋₂₀ alkenyl or C₂₋₂₀ alkynyl;

and

10

L₂ = a halide, an organohalide, a borohalide, a sulphonate, nitriles, carbenes, carbon monoxide, phosphines, a carbonyl, an amine- or amide-containing group, for use in the first and second aspect of the invention.

15

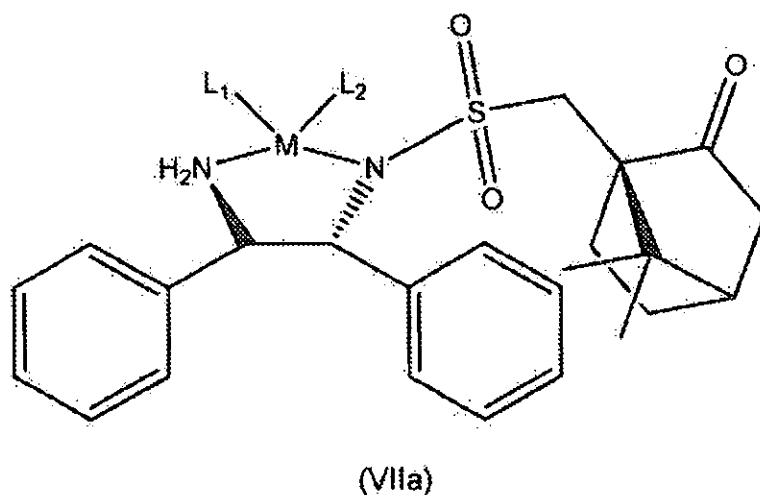
Typically, transition metal M may be a first, second or third row transition metal. Typically, the transition metal M may be Ru, Rh or Ir. Preferably, the transition metal M may be Ru.

L₁ may be a substituted aryl group, a substituted phenyl group, C₂₋₁₀ alkenyl or C₂₋₁₀ alkynyl. Typically, L₁ may be p-cymene, benzene,

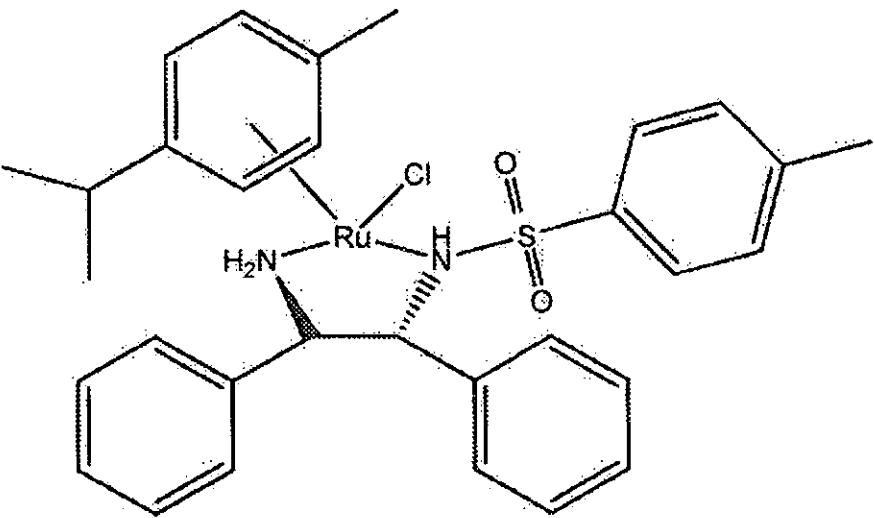
cyclooctadiene, triphenylphosphine, or norbornadiene. L_1 may be a neutral ligand.

L_2 may be an organofluoride, an organochloride or a fluoroborate. Typically, L_2 may be chloride, bromide, iodide, tetrafluoroborate, tripentafluorophenylborane (i.e. BARF), mesylate, trifluoroacetate, triflate, methylallyl or acetylacetonato. L_2 may be an anionic ligand. Products (e.g. compositions of matter) containing a detectable amount of the chiral metal catalyst or of the metal of said chiral metal catalyst.

In an alternative embodiment of the seventh aspect of the present invention, there is provided a chiral metal catalyst having the following general formula (VIIa):

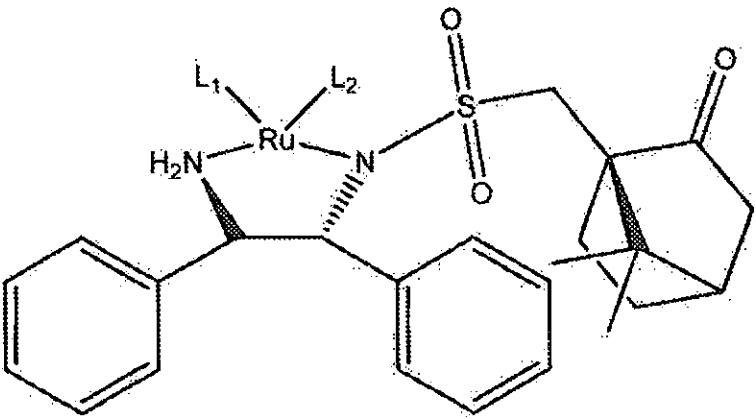


In particular embodiments, the chiral metal catalyst may be as shown in structure (VIII) below:



(VIII)

In an alternative particular embodiment the chiral metal catalyst may be as shown in structure (VIIIa) below:

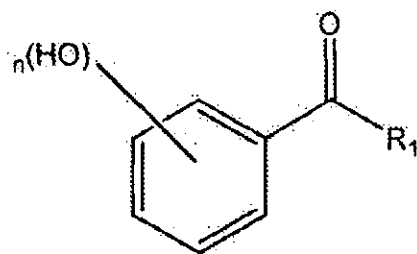


(VIIIa)

Preferred chiral metal catalysts may be any one of or combination of the following:

(1R,2R)-(-)-Chloro-N-(4-toluenesulfonyl-1,2-diphenylethylenediamine)(p-cymene)ruthenium; or (1R,2R)-(-)-N-4-toluenesulfonyl-1,2-diphenylethylenediamine in combination with ruthenium p-cymene chloride dimer.

According to a eighth aspect of the present invention there is provided use of the catalysts according to the seventh aspect in reducing compounds according to the following general formula (II):



(II)

wherein

$\text{R}_1 = \text{C}_{1-20}$ alkyl, C_{2-20} alkenyl, C_{2-20} alkynyl, C_{1-20} organohalide, preferably C_{2-20} organohalide, an aryl, an amine or amide group;

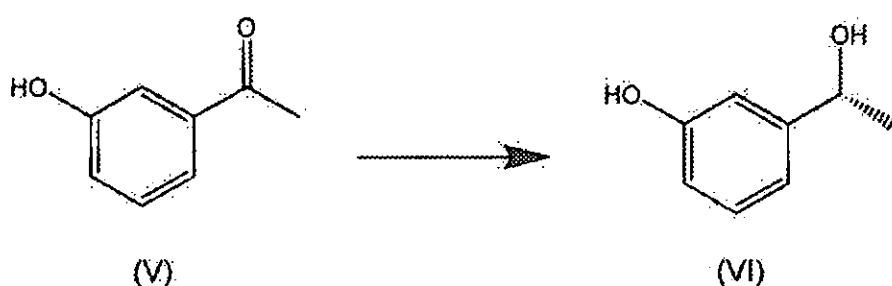
and

$n = 1$ to 5 .

An alternative preferred chiral metal catalyst is (R,R,R)-Chloro-N-(camphorsulfonyl-1,2-diphenylethylenediamine)(p-cymene)ruthenium (R,R,R)-CsDPEN).

According to a ninth aspect of the present invention there is provided a process for the preparation of (S)-3-(1-Dimethylamino-ethyl)-phenol comprising:

- (a) performing an asymmetric catalytic reduction using transfer hydrogenation on 1-(3-Hydroxy-phenyl)-ethanone (compound V) to form (R)-3-(1-Hydroxy-ethyl)-phenol (compound VI) as shown below:



- (b) performing an activation, preferably derivatization step on the hydroxyl groups of the formed (R)-3-(1-Hydroxy-ethyl)-phenol to form activated hydroxy alcoholic groups and activated, preferably derivatized hydroxy phenolic groups on the (R)-3-(1-Hydroxy-ethyl)-phenol, e.g. mesylated groups;
- (c) performing a nucleophilic substitution on the activated hydroxy alcoholic groups with dimethylamine; and
- (d) cleaving the activated, preferably derivatized hydroxy phenolic groups;

wherein (S)-3-(1-Dimethylamino-ethyl)-phenol is formed.

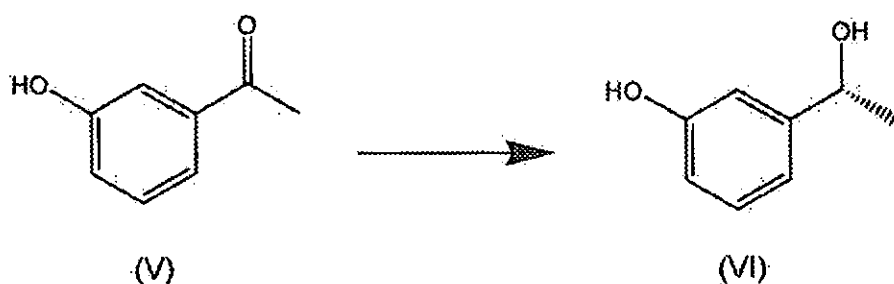
Typically, the activation step may use an activating group, in particular by derivatization of the hydroxyl groups to form a leaving group. For example, a sulfonyl group may be added to the hydroxyl groups of the (R)-3-(1-Hydroxy-ethyl)-phenol to form a sulfonate leaving group. The hydroxyl groups may undergo mesylation or other sulfonylation using a sulfonylating agent, for example, a sulfonic anhydride (e.g. methanesulfonic anhydride), a sulfonyl chloride, an alkyl sulfonic acid, an ethyl sulfonic acid or a tosylate (e.g. *p*-toluene sulfonates). Both hydroxy groups (i.e. the phenolic hydroxy group and the hydroxy alcoholic group) may therefore be sulfonylated, e.g. mesylated.

In the presence of an aprotic organic solvent (e.g. ethyl acetate), a base such as *N,N*-diisopropylethylamine (i.e. Hünig's base) may be added at a lowered temperature. A nucleophilic substitution reaction may then be performed with, for example, an amine such as a dialkyl amine (e.g. dimethyl amine) which may be used to substitute the activated alcoholic hydroxy groups. Mesylated or otherwise sulfonylated phenol groups may then be cleaved in an aqueous alkali solution (e.g. NaOH, KOH, etc.) to form the (S)-3-(1-Dimethylamino-ethyl)-phenol.

According to a tenth aspect of the present invention there is provided a process for the preparation of rivastigimine comprising:

- (a) performing an asymmetric catalytic reduction using transfer hydrogenation on 1-(3-Hydroxy-phenyl)-ethanone (compound V) to form (R)-3-(1-Hydroxy-ethyl)-phenol (compound VI) as shown below:

27



- 5 (b) converting the (R)-3-(1-Hydroxy-ethyl)-phenol to (S)-3-(1-Dimethylamino-ethyl)-phenol;
- (c) acylating the (S)-3-(1-Dimethylamino-ethyl)-phenol to form rivastigmine.

Step (c) may comprise steps (c1) and (c2):

- 10 (c1) performing an acylation/salt formation on the formed (S)-3-(1-Dimethylamino-ethyl)-phenol; and
- (c2) performing a base liberation on the acylated/salt form of the (S)-3-(1-Dimethylamino-ethyl)-phenol.

The rivastigmine free base made by any method described herein may be contacted with a pharmaceutically acceptable acid to form an acid addition salt thereof. The free base or an acid addition salt thereof, or both, may be incorporated into a drug delivery product, e.g. a pharmaceutical composition (e.g. a capsule for oral administration) or a transdermal delivery system, for example a transdermal patch.

20 The (R)-3-(1-Hydroxy-ethyl)-phenol may be converted to (S)-3-(1-Dimethylamino-ethyl)-phenol by nucleophilic substitution with dimethylamine, and more particularly by forming activated hydroxy alcoholic groups and activated,

preferably derivatized, hydroxy phenolic groups on the (R)-3-(1-Hydroxy-ethyl)-phenol. A nucleophilic substitution reaction may then be performed on the activated hydroxy alcoholic groups by contacting the (R)-3-(1-Hydroxy-ethyl)-phenol with dimethylamine. The activated hydroxy phenolic groups may then be
5 cleaved to form the (S)-3-(1-Dimethylamino-ethyl)-phenol.

This latter compound may in turn be acylated with an acylating agent of the formula $C_2H_5(CH_3)NC(O)X$, wherein X is OH or an activating group, e.g. halo such as chloro, for example, to form rivastigmine as the free base or an acid addition salt.

10

An aspect of the invention, includes products (e.g. compositions of matter) containing detectable amounts of the starting material, byproducts, intermediates and the like. Examples of detectable compounds that may be found in a product directly or indirectly obtained from the present invention include 1-(3-hydroxy-phenyl)-ethanone, 3-(1-Dimethylamino-ethyl)-phenol, 3-(1-hydroxyethyl)phenyl
15 methanesulfonate, 1-(3-hydroxyphenyl)ethyl methanesulfonate, methanesulfonic acid 3-(1-methanesulfonyloxy-ethyl)-phenyl ester and methanesulfonic acid 3-(1-Dimethylamino-ethyl)-phenyl ester. The 3-(1-hydroxyethyl)-phenol may be the (R)-enantiomer, the (S)-enantiomer, or a combination thereof. Racemic mixtures
20 of 3-(1-hydroxyethyl)-phenol are therefore included within the invention, as are included the isolated or enantiomerically pure (R)- and (S)-enantiomers. In particular embodiments, the compound is (R)-3-(1-hydroxyethyl)-phenol; the (R)-3-(1-hydroxyethyl)-phenol may be in enantiomeric excess over the (S)-isomer,

e.g. an excess of 96% or more, as previously mentioned in the context of the synthesis of (R)-3-(1-hydroxyethyl)-phenol. Enantiomeric excesses as defined herein were determined using chiral HPLC methods using chiral stationary phases (Daicel chemical industries) and suitable mixtures of heptane and isopropanol as mobile phase.

Methanesulfonic acid 3-(1-methanesulfonyloxy-ethyl)-phenyl ester itself forms an aspect of the invention, as do products (e.g. compositions of matter) containing a detectable amount of the compound. Methanesulfonic acid 3-(1-methanesulfonyloxy-ethyl)-phenyl may be the (R)-enantiomer, the (S)-enantiomer, or a combination thereof. Racemic mixtures of methanesulfonic acid 3-(1-methanesulfonyloxy-ethyl)-phenyl are therefore included within the invention, as are included the isolated or enantiomerically pure (R)- and (S)-enantiomers.

Methanesulfonic acid 3-(1-Dimethylamino-ethyl)-phenyl ester itself forms an aspect of the invention, as do products (e.g. compositions of matter) containing a detectable amount of such compound. Methanesulfonic acid 3-(1-Dimethylamino-ethyl)-phenyl ester may be the (R)-enantiomer, the (S)-enantiomer, or a combination thereof. Racemic mixtures of methanesulfonic acid 3-(1-Dimethylamino-ethyl)-phenyl ester are therefore included within the invention, as are included the isolated or enantiomerically pure (R)- and (S)-enantiomers.

3-(1-hydroxyethyl)-phenyl methanesulfonate itself forms an aspect of the invention, as do products (e.g. compositions of matter) containing a detectable

amount of such compound. 3-(1-hydroxyethyl)-phenyl methanesulfonate may be the (R)-enantiomer, the (S)-enantiomer, or a combination thereof. Racemic mixtures of 3-(1-hydroxyethyl)-phenyl methanesulfonate are therefore included within the invention, as are included the isolated or enantiomerically pure (R)-
5 and (S)-enantiomers.

1-(3-hydroxyphenyl)-ethyl methanesulfonate itself forms an aspect of the invention, as do products (e.g. compositions of matter) containing a detectable amount of such compound. 1-(3-hydroxyphenyl)-ethyl methanesulfonate may be the (R)-enantiomer, the (S)-enantiomer, or a combination thereof. Racemic
10 mixtures of 1-(3-hydroxyphenyl)-ethyl methanesulfonate are therefore included within the invention, as are included the isolated or enantiomerically pure (R)- and (S)-enantiomers.

Examples of detectable compounds that may be found in a product
15 directly or indirectly obtained from the present invention, may therefore include 1-(3-hydroxy-phenyl)-ethanone, (S)-3-(1-Dimethylamino-ethyl)-phenol, methanesulfonic acid 3-(1-methanesulfonyloxy-ethyl)-phenyl ester, methanesulfonic acid 3-(1-Dimethylamino-ethyl)-phenyl ester, the chiral metal catalyst and/or the metal of said chiral metal catalyst.

20

Also included in the invention is a process for preparing rivastigmine comprising effecting a nucleophilic substitution of the hydroxyethyl group of (R)-3-(1-hydroxyethyl)-phenol with dimethylamine and acylating the phenolic hydroxy

group of the resulting product with an acylating agent of the formula $C_2H_5(CH_3)NC(O)X$, wherein X is OH or an activating group, e.g. halo. The nucleophilic substitution may proceed by activating the hydroxy group of the hydroxyethyl radical and contacting the activated compound with dimethylamine.

- 5 The starting compound (R)-3-(1-hydroxyethyl)-phenol is in one class of processes included in a racemate but in another class of processes is in an enantiomeric excess over its (S)-isomer, e.g. an excess of 96% or more, as previously mentioned. The (R)-3-(1-hydroxyethyl)-phenol may therefore be in isolated form. Where the (R)-3-(1-hydroxyethyl)-phenol is not of sufficient
- 10 enantiomeric excess, or if enhanced enantiomeric excess is otherwise desired, the end product 3-[1-dimethylaminoethyl]-phenyl] N-ethyl-N-methylcarbamate may be treated to select the desired (1S)-isomer (rivastigmine), for example by conventional procedures such as, e.g. HPLC or the use of a chiral resolving agent. As previously mentioned, the acylation may be an acylation/salt formation
- 15 process. In any event, the rivastigmine may be converted to an acid addition salt thereof; similarly, the rivastigmine or its acid addition salt may be further processed into a pharmaceutical delivery product.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

- 20 Embodiments of the present invention will now be described, by way of example only, with reference to the accompanying drawings in which:

Figure 1 represents a process (stepwise or otherwise) according to the present invention for the formation of (S)-3-(1-Dimethylamino-ethyl)-phenol using

asymmetric catalytic reduction and transfer hydrogenation of 1-(3-Hydroxy-phenyl)-ethanone; and

Figure 2 represents a process according to the present invention using asymmetric catalytic reduction and transfer hydrogenation of 1-(3-hydroxy-phenyl)-ethanone to form (R)-3-(1-Hydroxy-ethyl)-phenol

DETAILED DESCRIPTION

The present invention relates to a process which relies on utilising chiral catalysis to introduce stereochemical selectivity into a hydroxyphenone target molecule. By using asymmetric transfer hydrogenation, a hydroxyphenone such as 1-(3-Hydroxy-phenyl)-ethanone is converted to a highly enantiomerically pure diol with high catalyst turnover rates and selectivities without the need to protect the free phenol functionality.

Figure 2 relates to an embodiment of the present invention and shows the chiral reduction of 1-(3-hydroxy-phenyl)-ethanone to form (R)-3-(1-Hydroxy-ethyl)-phenol. With suitable further processing steps, as exemplified in Figure 1, the enantiomeric excess of (R)-3-(1-Hydroxy-ethyl)-phenol is carried over into the product (S)-3-(1-Dimethylamino-ethyl)-phenol which may be used to form rivastigmine or rivastigmine hydrogen tartrate on a large scale.

Initially, the 1-(3-hydroxy-phenyl)-ethanone as shown in Figures 1 and 2 undergoes a chiral reduction using asymmetric transfer hydrogenation to form (S)-3-(1-Hydroxy-ethyl)-phenol. The transfer hydrogenation therefore reduces

the hydroxyphenone such as 1-(3-hydroxy-phenyl)-ethanone in an enantioselective fashion.

As shown in Figure 1, the (S)-3-(1-Hydroxy-ethyl)-phenol may undergo a double mesylation of the hydroxyl groups in the presence of, for example, N,N-Diisopropylethylamine (i.e. Hünig's base) to form a di-mesylated compound (R)-Methanesulfonic acid 3-(1-methanesulfonyloxy-ethyl)-phenyl ester. There may then be a nucleophilic substitution of the benzylic mesylate with dimethylamine under inversion to form the compound (S)-Methanesulfonic acid 3-(1-dimethylamino-ethyl)-phenyl ester and then finally cleavage of the phenolic mesylate with aqueous sodium hydroxide to form (S)-3-(1-Dimethylamino-ethyl)-phenol. The (S)-3-(1-Dimethylaminoethyl)-phenol is produced in a very high enantiomerically pure form.

In an advantageous aspect of the invention, crystallization of the product may be used to increase the enantiomeric purity, for example, by initiating a further separation of the enantiomers via kinetic conglomerate crystallization. The conglomerate crystallization has the advantage of enabling an efficient elevation of the enantiomeric purity, since generally the whole of any enantiomeric excess (e.g., (S)-3-(1-Dimethylaminoethyl)-phenol) is concentrated in the crystals, leaving almost racemic liquors enriched in the other enantiomers. Said conglomerate resolution leads to an efficient enantiomeric resolution of 3-(1-Dimethylaminoethyl)-phenol. The conglomerate crystallization has also the advantage of avoiding the need for enantiomer enrichment via diastereomeric salt formation.

The first stage in the kinetic separation process is the preparation of a supersaturated solution. The supersaturated solution may be prepared by any means in which the system conditions (e.g. temperature, pressure, solvent composition, etc) are adjusted to cause the enantiomer components in the solvent to dissolve and then further adjusted so that the amount of at least one of the enantiomer components in the solvent is greater than the solubility of that enantiomer under the further adjusted conditions. For example, the supersaturated solution may be prepared by the addition of an anti-solvent to the solvent/enantiomer mixture in an amount sufficient to reduce the solubility of at least the desired enantiomer below the amount present in the mixture. Alternatively, the supersaturated solution may be prepared by concentrating the solvent/enantiomer mixture using a distillation.

Alternatively, the supersaturated solution may be prepared by heating the solvent/enantiomer mixture, e.g. a suspension, to a temperature high enough to dissolve both enantiomers in the solvent and then cooling the solution down to a level at which the amount of one or both of the enantiomers in the solvent is greater than their solubility at that temperature. Preferably the heated solution is a homogenous solution.

The solvent/enantiomer mixture may be heated to a temperature up to the boiling point of the solvent e.g. about 10°C or more below the boiling point. In an aspect, the solvent/enantiomer mixture may be heated to a temperature above 40°C, for example above 50 °C, such as above 60°C, e.g. above 70°C or above

90°C. The solvent/enantiomer mixture may be heated up to about 100°C, e.g. up to about 90°C or up to about 80°C, such as up to about 70°C.

The solution may be cooled down by more than 5°C, for example more than 10°C, such as more than 20°C or 30°C. The solution may be cooled down
5 by less than 100°C, for example less than 80°C or less than 60°C, such as less than 40°C.

The solution may be cooled down to a temperature above its freezing point. For example, the solution may be cooled down to below 30°C, more preferably below 20°C, still more preferably below 10°C and still more preferably
10 below 5 °C. The solution may be cooled down to a value equal to or above about 0°C, e.g. above about 10°C or above about 20°C.

The solvent may be any suitable solvent or mixture thereof capable of dissolving both enantiomers to give a system with a single eutectic point. Suitable solvents include non-polar solvents e.g. aromatic non-polar solvents
15 such as toluene, benzene; alkylacetate solvents such as methyl, ethyl or isopropyl-acetate e.g. isopropyl-acetate; non-polar alkyl or cycloalkyl solvents e.g. cyclohexyl. In a preferred aspect, the solvent is isopropyl-acetate or a mixture of isopropyl-acetate and hexane or toluene.

Alternatively, the solvent may be a polar solvent, e.g. water, isopropanol/
20 water mixture or acidic/basic aqueous alcoholic mixtures.

In aspects of the invention, where the solvent is a non-polar solvent, the water content of the solvent may be negligible, for example less than 0.3wt%, for example less than 0.03wt% or less than 0.003wt% relative to the solution.

Crystallization may be induced by the addition of the desired enantiomer in any form suitable to induce crystallization. For example, the enantiomer may be added as one or more seed crystals (optionally present as a solid phase in a solvent) or as a supersaturated solution containing the enantiomer in dissolved form. In this aspect, the supersaturated solution of enantiomer may be introduced into the main solution at a temperature above that of the main solution so that the enantiomer of the added solution rapidly forms seed crystals of the desired enantiomeric form. The seed crystals act as a substrate for the formation of the desired enantiomer in crystal form. Preferably the seed crystals are micronized.

In an aspect, at least 90wt%, for example at least 99wt% or at least 99.9wt% of the seeds have a size (or largest dimension in the case of non-spherical seeds) of less than 400 μm , for example less than 350 μm or less than 300 μm such as less than 275 μm . In an aspect, at least 90wt%, for example at least 99wt% or at least 99.9wt% of the seeds have a size (or largest dimension in the case of non-spherical seeds) of greater than 100 μm , such as greater than 150 μm , for example greater than 200 μm or greater than 250 μm . In an aspect, substantially all of the micronized seeds have a size < 275 μm . The size of the seed crystals may be measured using any suitable technique such as electron microscopy, or dynamic light scattering e.g. using a Malvern Mastersizer 2000 instrument.

The total mass of the seed crystals of the desired enantiomer required is comparatively small relative to the amount of enantiomer in solution since only a small amount of the enantiomer is required to act as a nucleation centre. For example, the seed crystals of the desired enantiomer may be added in an

amount, relative to the total amount of the desired enantiomer in the mixture, of greater than 0.0005g/g for example greater than 0.001 g/g, such as greater than 0.005 g/g or greater than 0.01 g/g. The seed crystals of the desired enantiomer may be added in an amount, relative to the total amount of the desired enantiomer in the mixture, of less than 0.1g/g for example less than 0.05 g/g, such as less than 0.03 g/g.

During the crystallization step, the liquid may be stirred continuously in order to maximize the rate at which the dissolved molecules of the preferred enantiomer are contacted with the forming crystals (spontaneously forming or seed). The time that the crystallization process is carried out for will depend on the purity and yield desired and the enantiomeric excess of the desired enantiomer.

In an aspect (for example where the ratio of the desired enantiomer to the other enantiomer is less than 65:35 e.g. less than 60:40 or less than 55:45), the time before commencing the recovery of the crystals of the purified enantiomer following addition of the seeds may be greater than 5 minutes, for example greater than 10 minutes, such as greater than 15 minutes or greater than 20 minutes. This time may also be less than 5 hours, for example less than 2 hours, such as less than 45 minutes or less than 35 minutes.

In an aspect, (for example where the ratio of the desired enantiomer to the other enantiomer is greater than 65:35 e.g. greater than 75:25 or greater than 85:15, such as greater than 95:5 or greater than 99:1), the time before commencing the recovery of the crystals of the purified enantiomer following

addition of the seeds may be greater than 2 hours, for example greater than 4 hours, such as greater than 8 hours or greater than 16 hours. This time may also be less than 48 hours, for example less than 36 hours, such as less than 30 hours or less than 24 hours.

- 5 The crystals of the preferred enantiomer may be recovered by any suitable means, for example the crystals may be removed by filtration. During this stage, the optional stirring may be stopped. This has the effect of reducing the rate at which any crystals of the less preferred enantiomer spontaneously form since any crystal formation in the absence of stirring will then be controlled
- 10 by diffusion limited kinetics.

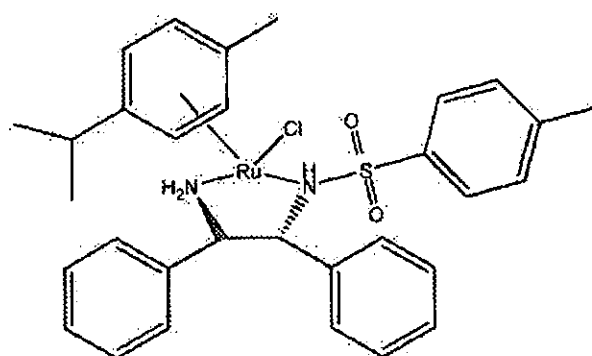
The crystallization or recrystallization procedure may then be repeated for 2 or more times, e.g. 2, 3 or 4 times.

- Optionally using the crystallization procedure, the (S)-3-(1-Dimethylamino-ethyl)-phenol of formula (IX) can be obtained in an enantiomeric ratio (S:R) of
- 15 90:10 or higher, e.g. 95:5 or higher, e.g. 99:1 or higher, e.g. 99.5:0.5 or higher, e.g. 99.9:0.1 or higher.

Figure 2 represents the transfer hydrogenation of 1-(3-Hydroxy-phenyl)-ethanone. The reaction is carried out with about 0.4 eq. NEt_3 , about 2 eq. HCOOH , about 0.1 mol % catalyst in EtOH at about $70 \pm 10^\circ\text{C}$ for about 4 hours.

- 20 The catalyst used is as follows:

39



(VIII)

The chiral catalyst (VIII) results in over about 99 % conversion and over
5 about 97.5% selective reduction of 1-(3-hydroxy-phenyl)-ethanone to the chiral
(R)-3-(1-Hydroxy-ethyl)-phenol. Substrates with free hydroxyl groups pose a
challenge as the hydroxyl oxygen potentially may bind to the ruthenium catalyst
usually employed and thereby lead to deactivation and low turnover numbers.

It has been found that a transfer hydrogenation system as herein
10 described gives excellent results in the stereoselective reduction of
hydroxyphenones such as 1-(3-hydroxy-phenyl)-ethanone.

The obtained (S)-3-(1-Dimethylamino-ethyl)-phenol may then be used as
a starting material or otherwise, e.g. as intermediate, to make rivastigmine.
Specifically, the starting material may be acylated, which may also mean
15 carbamylated, with an acylating agent of the formula $C_2H_5(CH_3)NC(O)X$, wherein
X is OH or an activating group, e.g. halo, particularly chloro, to form rivastigmine.
The rivastigmine may be presented in the form of an acid addition salt. Thus
(S)-3-(1-Dimethylamino-ethyl)-phenol under acylation/salt formation may form

22

rivastigimine hydrogen tartrate. Under base liberation, rivastigimine is then formed.

Rivastigimine, therefore, may be administered as the free base or in the form of a pharmaceutically acceptable salt. The pharmaceutically acceptable salts can be synthesized from the parent compound by conventional chemical methods. Generally, such salts can be prepared by reacting the free base forms of the rivastigimine with the appropriate acid, typically in a stoichiometric amount, in water or in an organic solvent, or in a mixture of the two. Examples of nonaqueous media are diethylether, ethyl acetate, ethanol, isopropanol and acetonitrile. Lists of suitable salts are found in *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., US, 1985, p. 1418, the disclosure of which is hereby incorporated by reference; see also Stahl et al, Eds, *"Handbook of Pharmaceutical Salts Properties Selection and Use"*, Verlag Helvetica Chimica Acta and Wiley-VCH, 2002, in particular Tables 1, 2, 3 and 4, the disclosure of which publication is hereby incorporated by reference.

Examples of such acid addition salts include acetate, adipate, alginate, aspartate, benzoate, benzenesulfonate, bisulfate, butyrate, citrate, camphorate, camphorsulfonate, cyclopentanepropionate, digluconate, dodecylsulfate, ethanesulfonate, fumarate, glucoheptanoate, glycerophosphate, hemisulfate, heptanoate, hexanoate, hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide, 2-hydroxyethanesulfonate, lactate, maleate, methanesulfonate, 2-naphthalenesulfonate, nicotinate, oxalate, pamoate, pectinate, persulfate, 3-

phenylpropionate, picrate, pivalate, propionate, succinate, hydrogen tartrate, tartrate, thiocyanate, tosylate, and undecanoate.

Irrespective of whether the rivastigmine is administered as the free base or a salt, it is typically delivered to the body from a drug delivery product, i.e. a product from which an active API may be delivered. Exemplary drug delivery products include pharmaceutical compositions comprising the active API and pharmaceutically acceptable diluents, excipients or carrier and, optionally, at least one additional active compound. Such compositions may by way of example be oral or parenteral. The oral composition may comprise capsules, tablets, dispersable or solution. Another type of drug delivery product is a transdermal patch.

It will be clear to those of skill in the art, that the above described embodiments of the present invention are merely exemplary and that various modifications and improvements thereto may be made without departing from the scope of the present invention. For example, a range of chiral metal catalysts may be used in the chiral reduction of a hydroxyphenone such as 1-(3-hydroxyphenyl)-ethanone using transfer hydrogenation. Moreover, the reduced form of the hydroxyphenone may be converted to the required chiral aminophenol using any suitable known means.

20

EXAMPLES

The following procedures are only exemplary. The mentioned temperatures may be varied by about $\pm 10^\circ\text{C}$ and the amount of reactant and

solvent may also be varied from the mentioned amount and may therefore be about the stated values.

Example 1a: (R)-3-(1-Hydroxy-ethyl)-phenol via transfer hydrogenation

- 5 In an inertized (N₂) 1 L reactor 180.0 g 1-(3-hydroxy-phenyl)-ethanone and 858 mg (1R,2R)-(-)-Chloro-N-(4-toluenesulfonyl-1,2-diphenylethylenediamine)(p-cymene)ruthenium (or (1R,2R)-(-)-N-4-toluenesulfonyl-1,2-diphenylethylenediamine in combination with ruthenium p-cymene chloride dimer) were dissolved in 474 g absolute ethanol. The solution was heated to
- 10 70°C and stirred for 30 min. 54.6 g triethylamine was added. 124.2 g formic acid was added at about 70°C within 4 h with maximum stirring rate. The reaction solution was stirred at 70°C for 4 h, and then temperature was lowered to 60°C. 165 g acetone was added within 2 h and stirring was continued at 60°C for 2 h. 595 g solvent was removed by distillation and 519 g toluene was added at 66°C.
- 15 257 g solvent was removed by distillation. 208 g toluene was added at 66°C. 48 g absolute ethanol was added at 66°C and stirring was continued for 30 min. The temperature was lowered to 0°C within 3 hours. Stirring was continued at about 0 °C for 2 hours.

- The solids were filtered and washed three times with 3x130 g toluene
- 20 each time. The wet product (194.7 g) was dried at about 50°C/20 mbar for at least 8 hours to give 165.6 g (90% yield, enantiomeric ratio 99.3:0.7) of (R)-3-(1-Hydroxy-ethyl)-phenol.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): 1.25 (s, 3H); 4.60 (m, 1H); 5.08 (s, 1H); 6.58 (d, 1H); 6.73 (m, 2H); 7.08 (t, 1H); 9.27 (s, 1H).

IR (ATR, cm⁻¹): 3382, 1617, 1590, 1481, 1407, 1372, 1294, 1269, 1168, 1085, 1070, 1009, 997, 939, 868, 787, 736, 699, 626.

Example 1b to 1f: (R)-3-(1-Hydroxy-ethyl)-phenol via transfer hydrogenation

Following a procedure similar to the one described in Example 1, examples 1b to 1f were prepared:

Examp les 1b to 1f	Catalyst (mol%)	Time to complete conver sion	crude product e.e. %	Crystallised product Yield %	Crystallised product e.e. %
(1b)	(R,R)-TsDPEN ¹ (0.5 mol%)	4h	97.6%	-	-
(1c)	(R,R)-TsDPEN (0.1 mol%)	5h	95.0%	90%	98.7%
(1d)	(R,R)-TsDPEN (0.08 mol%)	5h	95.1%	90%	99.3%
(1e)	(R,R,R)- CsDPEN ² (0.1 mol%)	3h	97.1%	-	-
(1f)	(R,R,R)-CsDPEN (0.05 mol%)	>8h	96.9%	-	-

10

¹ (1R,2R)-(-)-Chloro-N-(4-toluenesulfonyl-1,2-diphenylethylenediamine)(p-cymene)ruthenium

² (R,R,R)-Chloro-N-(camphorsulfonyl-1,2-diphenylethylenediamine)(p-cymene)ruthenium

Example 2: (S)-3-(1-Dimethylamino-ethyl)-phenol via dimesylate and aminomesylate

In a 0.75 L round-bottomed flask with mechanical stirring were placed 96.5 g methanesulfonic anhydride, 30.0 g of (R)-3-(1-Hydroxy-ethyl)-phenol, 0.27 g 4-dimethylaminopyridine and 270 g ethyl acetate under nitrogen. Stirring was continued at 20°C for 15 min before cooling down to 0°C. 74.4 g N,N-Diisopropylethylamine (i.e. Hünig's base) was added at 0°C (exothermic) within 3 h and stirring was continued for 30 min at about -5°C before heating to 20°C and further 30 min stirring of the resulting suspension.

10

Sample of (R)-methanesulfonic acid 3-(1-methanesulfonyloxy-ethyl)-phenyl ester) drawn at this point:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): 1.70 (d, 3H); 2.84 (s, 3H); 3.18 (s, 3H);
15 5.75 (q, 1H); 7.30 (d, 1H); 7.38 (m, 2H); 7.49 (t, 1H).

79.1 g gaseous dimethyl amine was added within >4 h at 15-25°C into the gas phase from a laboratory lecture bottle. The reaction was moderately exothermic. The suspension was stirred for >10 h at 20°C before conversion was checked. 60 g water was added dissolving the salts and ca. 100 g of the aqueous phase of the resulting biphasic solution was removed.

20

100 g water was added. After stirring for 5 min ca. 100 g of the aqueous phase was removed.

3 g Cellflock 40 PL filter aid was added, the solution was filtered and transferred to a second 0.75 L round-bottomed flask. Phases were separated and the aqueous phase was discarded.

391 g ethyl acetate was removed by distillation.

5

Sample of (S)-methanesulfonic acid 3-(1-dimethylamino-ethyl)-phenyl ester drawn at this point:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm): 1.37 (d, 3H); 2.21 (s, 3H); 3.15 (s, 3H);
10 3.31 (q, 1H); 7.18 (d, 1H); 7.26 (m, 2H); 7.37 (t, 1H).

IR (ATR, cm^{-1}): 3631, 2979, 2941, 2820, 2773, 1607, 1584, 1484, 1443, 1369,
1179, 1128, 967, 917, 823, 804, 700.

15 MS (ESI, m/z): 244 (100%, MH^+), 199.

80 g water was added and distillation was continued until water started to
distill over. 87 g 30% aqueous NaOH was added and the resulting biphasic
solution was heated to 90°C with rapid stirring for 2 h. A clear, dark monophasic
20 solution was obtained. Temperature was lowered to about 80°C . 174 g toluene
was added and the pH was adjusted to 8.7 with 24 g orthophosphoric acid at
about 80°C . The biphasic mixture was heated to a temperature of about 80°C
and phases were separated. The aqueous phase was discarded.

The toluene phase was washed with 15 g water at 80°C. Ca. 100 g toluene was distilled off.

3 g silica gel 60 was added and the suspension was filtered at 80°C into a 0.25 L round-bottomed flask. The filter cake was washed with 17 g hot toluene.
5 20 mg of the (S)-3-(1-Dimethylamino-ethyl)-phenol suspended in 0.5 ml toluene was added at 70°C resulting in crystallization. The suspension was held at 70°C for 30 min, then the temperature was lowered to a temperature of about 0°C within 3 h. Stirring was continued at this temperature for 2 h. The solids were filtered and washed twice with 44 g toluene each. The wet filter cake (29.5 g)
10 was transferred to a 0.25 L round-bottomed flask. 78 g toluene was added. The suspension was heated to 100°C to dissolve the (S)-3-(1-Dimethylamino-ethyl)-phenol and filtered hot over a plate filter into a preheated 0.25 L round-bottomed flask. Temperature was lowered to about 70°C and 20 mg of (S)-3-(1-Dimethylamino-ethyl)-phenol suspended in 0.5 ml toluene was added at 70°C
15 resulting in crystallization. The suspension was held at 70°C for 30 min, then the temperature was lowered to 0°C within 3 h. Stirring was continued at this temperature for 2 h. The solids were filtered and washed twice with 25 g toluene each. The wet product (29.2 g) was dried at 45°C/50 mbar for at least 8 hours to give 28.5 g (79% yield of (R)-3-(1-Hydroxy-ethyl)-phenol and an, enantiomeric
20 ratio >99.9:0.1 of (S)-3-(1-Dimethylamino-ethyl)-phenol as colorless crystals.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): 1.42 (d, 3H); 2.24 (s, 3H); 3.37 (q, 1H); 6.75 (m, 3H); 7.14 (m, 1H).

IR (ATR, cm^{-1}): 3004, 2974, 2874, 2839, 2795, 2672, 2552, 1595, 1465, 1454, 1465, 1454, 1373, 1335, 1270, 1206, 1163, 1082, 1059, 1019, 957, 911, 871, 810, 792, 706.

5

MS (ESI, m/z): 166 (100%, MH^+), 121, 79, 60, 46.

Example 3: (S)-3-(1-Dimethylamino-ethyl)-phenol via dimesylate and aminomesylate

10 In a 0.75 L round-bottomed flask with mechanical stirring were placed 96.5 g methanesulfonic anhydride, 30.0 g of (R)-3-(1-Hydroxy-ethyl)-phenol, 0.27 g 4-dimethylaminopyridine and 270 g ethyl acetate under nitrogen. Stirring was continued at 20°C for 15 min before cooling down to 0°C. 74.4 g N,N-Diisopropylethylamine (i.e. Hünig's base) was added at 0°C (exothermic) within
15 3 h and stirring was continued for 30 min at about -5°C before heating to 20°C and further 30 min stirring of the resulting suspension.

Sample of (R)-methanesulfonic acid 3-(1-methanesulfonyloxy-ethyl)-phenyl ester) drawn at this point:

20

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm): 1.70 (d, 3H); 2.84 (s, 3H); 3.18 (s, 3H); 5.75 (q, 1H); 7.30 (d, 1H); 7.38 (m, 2H); 7.49 (t, 1H).

79.1 g gaseous dimethyl amine was added within >4 h at 15-25°C into the gas phase from a laboratory lecture bottle. The reaction was moderately exothermic. The suspension was stirred for >10 h at 20°C before conversion was checked. 60 g water was added dissolving the salts and ca. 100 g of the aqueous phase of the resulting biphasic solution was removed.

100 g water was added. After stirring for 5 min ca. 100 g of the aqueous phase was removed.

3 g Cellflock 40 PL filter aid was added, the solution was filtered and transferred to a second 0.75 L round-bottomed flask. Phases were separated and the aqueous phase was discarded.

391 g ethyl acetate was removed by distillation.

Sample of (S)-methanesulfonic acid 3-(1-dimethylamino-ethyl)-phenyl ester drawn at this point:

15

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm): 1.37 (d, 3H); 2.21 (s, 3H); 3.15 (s, 3H); 3.31 (q, 1H); 7.18 (d, 1H); 7.26 (m, 2H); 7.37 (t, 1H).

IR (ATR, cm^{-1}): 3631, 2979, 2941, 2820, 2773, 1607, 1584, 1484, 1443, 1369, 1179, 1128, 967, 917, 823, 804, 700.

MS (ESI, m/z): 244 (100%, MH^+), 199.

100 g water was added and pH was adjusted to 3.8 with ca. 27 g orthophosphoric acid at 80°C. Phases were separated and the organic phase was discarded. 174 g fresh toluene was added and the pH was adjusted to 8.7 at a temperature of $80 \pm 10^\circ\text{C}$ with ca. 62 g 30% aqueous NaOH. Phases were
5 separated and the aqueous phase was discarded.

The toluene phase was washed with 15 g water at 80°C. Ca. 100 g toluene was distilled off.

3 g silica gel 60 was added and the suspension was filtered at 80°C into a 0.25 L round-bottomed flask. The filter cake was washed with 17 g hot toluene.
10 20 mg of (S)-3-(1-Dimethylamino-ethyl)-phenol suspended in 0.5 ml toluene was added at 70°C resulting in crystallization. The suspension was held at 70°C for 30 min, and then the temperature was lowered to a temperature of about 0°C within 3 h. Stirring was continued at this temperature for 2 h. The solids were filtered and washed twice with 44 g toluene each. The wet filter cake (29.5 g)
15 was transferred to a 0.25 L round-bottomed flask. 78 g toluene was added. The suspension was heated to 100°C to dissolve the (S)-3-(1-Dimethylamino-ethyl)-phenol and filtered hot over a plate filter into a preheated 0.25 L round-bottomed flask. Temperature was lowered to about 70°C and 20 mg of (S)-3-(1-Dimethylamino-ethyl)-phenol suspended in 0.5 ml toluene was added at 70°C
20 resulting in crystallization. The suspension was held at 70°C for 30 min, then the temperature was lowered to 0°C within 3 h. Stirring was continued at this temperature for 2 h. The solids were filtered and washed twice with 25 g toluene each. The wet product (29.2 g) was dried at 45°C/50 mbar for at least 8 hours to

50

give 28.5 g (79% yield of (R)-3-(1-Hydroxy-ethyl)-phenol and an enantiomeric ratio >99.9:0.1 of (S)-3-(1-Dimethylamino-ethyl)-phenol as colorless crystals.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): 1.42 (d, 3H); 2.24 (s, 3H); 3.37 (q, 1H); 6.75 (m, 3H); 7.14 (m, 1H).

IR (ATR, cm⁻¹): 3004, 2974, 2874, 2839, 2795, 2672, 2552, 1595, 1465, 1454, 1465, 1454, 1373, 1335, 1270, 1206, 1163, 1082, 1059, 1019, 957, 911, 871, 810, 792, 706.

MS (ESI, m/z): 166 (100%, MH⁺), 121, 79, 60, 46.

15

20

wherein

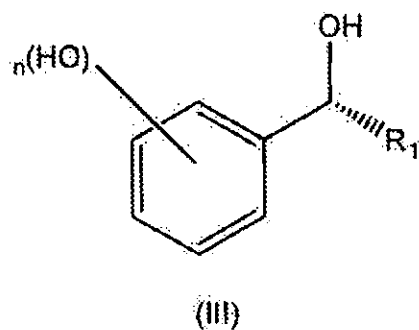
$R_1 = C_{1-20}$ alkyl, C_{2-20} alkenyl, C_{2-20} alkynyl, C_{2-20} organohalide, an aryl, an amine- or amide-containing group;

$n = 1$ to 5 ; and

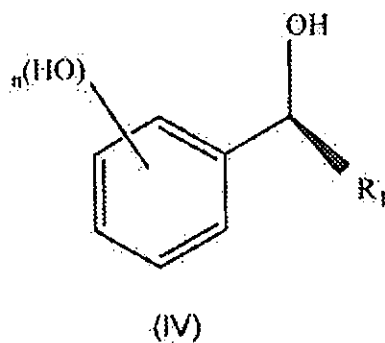
5 wherein said asymmetric catalytic reduction is performed using transfer hydrogenation, and

wherein said asymmetric catalytic reduction is performed using a chiral metal catalyst.

10 2. A process for the preparation of a compound according to claim 1, wherein the amount of optically active compound (III) formed



is greater than the amount of optically active compound (IV)



3. A process for the preparation of a compound according to any of claims 1 or 2, wherein the asymmetric catalytic reduction forms an enantiomeric excess of compound (III) to compound (IV) of from about 96% : 4% or higher, about 98% : 2% or higher, or about 99% : 1% or higher.

4. A process for the preparation of a compound according to any of claims 1 to 3, wherein after a crystallization step the enantiomeric excess of compound (III) to compound (IV) is from about 97% : 3% or higher, about 98% : 2% or higher, about 99% : 1% or higher, or about >99.5 % : about <0.5%, or about >99.7% : about < 0.03.%.

5. A process for the preparation of a compound according to any preceding claim, wherein $n = 1$ in general formulas (I) - (IV).

15

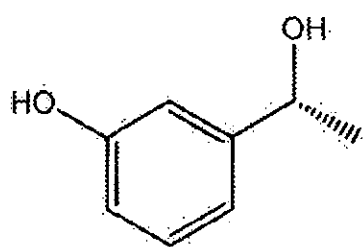
6. A process for the preparation of a compound according to any preceding claim, wherein $n = 1$ in general formulas (I) - (IV) and a hydroxyl group occurs at position 3 on the aromatic ring.

7. A process for the preparation of a compound according to any preceding claim, wherein R_1 is a C_{1-10} alkyl, C_{2-10} alkenyl, C_{2-10} alkynyl or C_{2-10} organohalide.

20

8. A process for the preparation of a compound according to any preceding claim, wherein R_1 is selected from any of methyl, ethyl, propyl and butyl.

9. A process for the preparation of a compound according to any preceding claim, wherein R_1 is methyl and $n = 1$ and the prepared compound is (R)-3-(1-Hydroxy-ethyl)-phenol as shown below in formula (VI):

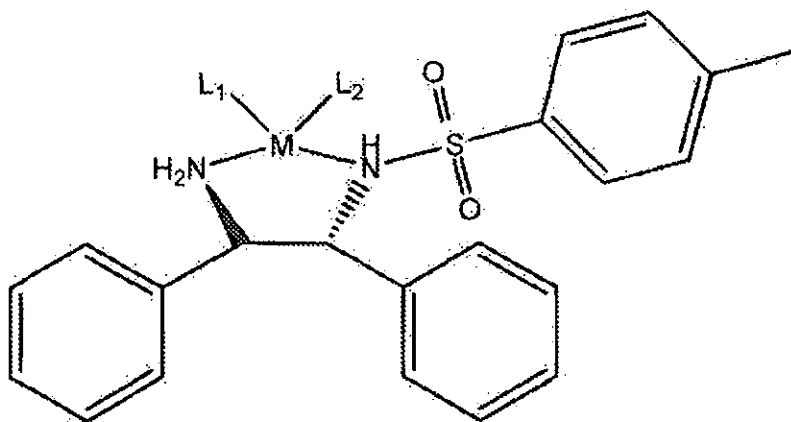


(VI)

10. A process for the preparation of a compound according to any preceding claim, wherein the transfer hydrogenation is performed using a chiral transition metal based catalyst.

11. A process for the preparation of a compound according to any preceding claim, wherein the transfer hydrogenation is performed using a complexed transition metal based chiral catalyst containing multiple aryl, mono- bi-, or poly-dentate ligands.

12. A process for the preparation of a compound according to any preceding claim, wherein the transfer hydrogenation is performed using a Ru, Rh or Ir based catalyst.
- 5 13. A process for the preparation of a compound according to any preceding claim, wherein the transfer hydrogenation is performed using a chiral (diphenylethylenediamine) based Ru catalyst.
- 10 14. A process for the preparation of a compound according to any preceding claim, wherein the transfer hydrogenation is performed using a chiral metal catalyst as shown in structure (VII):

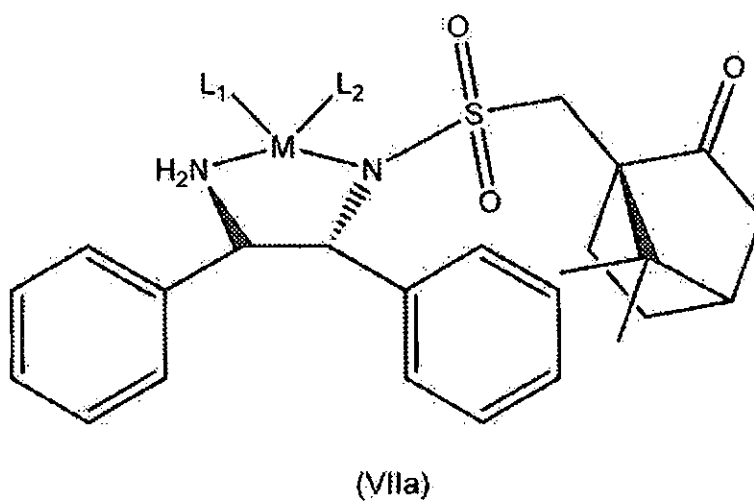


15

(VII)

or

56



5 wherein

M = a transition metal;

L₁ = an aryl based group, a carbonyl, C₂₋₂₀ alkenyl or C₂₋₂₀ alkynyl;

and

10 L₂ = a halide, an organohalide, a borohalide, a sulphonate, nitriles, carbenes, carbon monoxide, phosphines, a carbonyl, an amine- or amide-containing group.

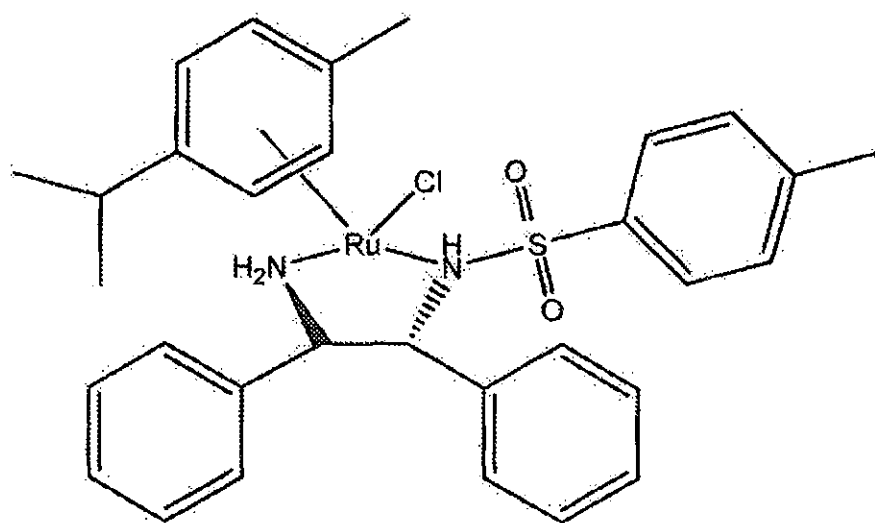
15. A process for the preparation of a compound according to claim 14, wherein the transition metal M is Ru, Rh or Ir.

15

16. A process for the preparation of a compound according to any of claims 14 or 15, wherein L₁ is *p*-cymene, benzene, cyclooctadiene, triphenylphosphine, or norbornadiene.

17. A process for the preparation of a compound according to any of claims 14 to 16, wherein L_2 is chloride, bromide, iodide, tetrafluoroborate, tripentafluorophenylborane (i.e. BARF), mesylate, trifluoroacetate, triflate, methylallyl or acetylacetonato.

18. A process for the preparation of a compound according to any preceding claim, wherein the transfer hydrogenation is performed using a chiral metal catalyst as shown in structure (VIII):



(VIII)

19. A process for the preparation of a compound according to any preceding claim, wherein the transfer hydrogenation is performed using a chiral metal

catalyst selected from any one of or combination of the following: (1R,2R)-(-)-Chloro-N-(4-toluenesulfonyl-1,2-diphenylethylenediamine)(p-cymene)ruthenium; or (1R,2R)-(-)-N-4-toluenesulfonyl-1,2-diphenylethylenediamine in combination with ruthenium p-cymene chloride dimer.

5

20. A process for the preparation of a compound according to any preceding claim, wherein the transfer hydrogenation is performed using a chiral metal catalyst and the catalyst is present in a range from about 0.005 mol % to about 5.0 mol %, about 0.01 mol % to about 1.0 mol % or from about 0.05 mol % to
10 about 0.5 mol %.

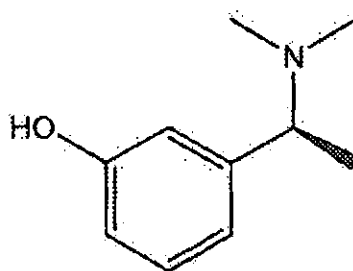
21. A process for the preparation of a compound according to any preceding claim, wherein the reduced hydroxyphenone forms a chiral alcohol which is converted via a series of steps to a chiral amino alcohol as follows:

15. (a) performing an activation step on the hydroxyl groups of the formed chiral alcohol to form activated hydroxy alcoholic groups and activated hydroxy phenolic groups on the chiral alcohol;
- (b) performing a nucleophilic substitution on the activated hydroxy alcoholic groups; and
- 20 (c) cleaving the activated hydroxy phenolic groups to form the chiral amino alcohol.

22. A process for the preparation of a compound according to claim 21, wherein the activation step uses sulfonylation.

23. A process for the preparation of a compound according to any of claims 21 or 22, wherein the nucleophilic substitution is performed with an amine.

24. A process for the preparation of a compound according to any of claims 21 to 23, wherein the reduced hydroxyphenone (R)-3-(Hydroxy-ethyl)phenol (compound VI) is converted to (S)-3-(1-Dimethylamino-ethyl)-phenol which is shown below as structure (IX):

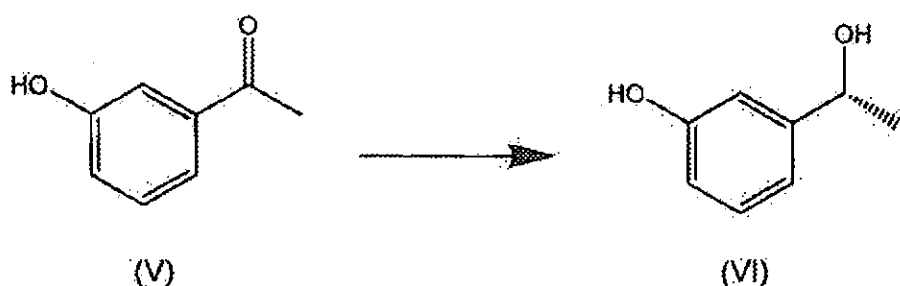


(IX)

25. A process for the preparation of (S)-3-(1-Dimethylamino-ethyl)-phenol of formula (IX) comprising:

20. (a) performing an asymmetric catalytic reduction using transfer hydrogenation on 1-(3-Hydroxy-phenyl)-ethanone (compound V) to form (R)-3-(1-Hydroxy-ethyl)-phenol (compound VI) as shown below:

60



- 5 (b) performing an activation step on the hydroxyl groups of the formed (R)-3-(1-Hydroxy-ethyl)-phenol to form activated hydroxy alcoholic groups and activated hydroxy phenolic groups on the (R)-3-(1-Hydroxy-ethyl)-phenol;
- (c) performing a nucleophilic substitution on the activated hydroxy alcoholic groups; and
- 10 (d) cleaving the activated hydroxy phenolic groups;
- wherein (S)-3-(1-Dimethylamino-ethyl)-phenol is formed.

26. A process for the preparation of (S)-3-(1-Dimethylamino-ethyl)-phenol (compound IX), comprising:

- 15 (a) reducing 1-(3-hydroxy-phenyl)-ethanone of formula (V) to form (R)-3-(Hydroxy-ethyl)phenol of formula (VI);
- (b) transforming (R)-3-(Hydroxy-ethyl)phenol (compound VI) to form (R)-methanesulfonic acid 3-(1-methanesulfonyloxy-ethyl)-phenyl;
- (c) performing a nucleophilic substitution on the activated hydroxy alcoholic
- 20 groups utilizing dimethyl amine; and

(d) transforming (S)-methanesulfonic acid 3-(1-dimethylamino-ethyl)-phenyl ester to form the chiral (S)-3-(1-Dimethylamino-ethyl)-phenol:

27. A process according to any of claim 24 to 26, wherein the chiral (S)-3-(1-Dimethylamino-ethyl)-phenol (compound IX) obtained is further purified by a crystallization.

28. A process according to claim 27, wherein the crystallization is a kinetic crystallization.

10

29. A process for the preparation of a compound according to any of claims 21 to 26, 27 or 28, wherein the reduced hydroxyphenone (R)-3-(Hydroxy-ethyl)phenol (compound VI) is converted to (S)-3-(1-Dimethylamino-ethyl)-phenol (compound IX) according to claims 24, 25, 26, 27 or 28, wherein the enantiomeric ratio (S):(R) is 90:10 or higher, e.g. 95:5 or higher, e.g. 99:1 or higher, e.g. 99.5:0.5 or higher, e.g. 99.9:0.1 or higher.

30. A process for the preparation of a compound according to any preceding claim, further comprising the step or steps to form rivastigmine in the form of a free base, a salt or a prodrug thereof.

31. A process for the preparation of rivastigmine comprising:

(i) performing the process of claims 25 or 26

- (ii) further acylating the (S)-3-(1-Dimethylamino-ethyl)-phenol (compound IX) to form rivastigmine,

wherein the phenolic hydroxy group of the resulting product is acylated with an acylating agent of the formula $C_2H_5(CH_3)NC(O)X$, wherein X is OH or an activating group, e.g. halo to form [3-[(1S)-1-dimethylaminoethyl]phenyl] N-ethyl-N-methylcarbamate,

the process optionally further comprising resolving the end product of step (ii) to resolve [3-[(1S)-1-dimethylaminoethyl]phenyl] N-ethyl-N-methylcarbamate from its (1R)-isomer.

10

32. A process according to claim 31 which further comprises:

(i) contacting the rivastigmine with a pharmaceutically acceptable acid to form an acid addition salt thereof; or

(ii) incorporating the rivastigmine into a drug delivery product; or

15 (iii) contacting the rivastigmine with a pharmaceutically acceptable acid to form an acid addition salt thereof and incorporating the rivastigmine into a drug delivery product.

33. Use of a chiral alcohol prepared according to any of claims 1 to 20 in the preparation of an active pharmaceutical ingredient starting material for production of pharmaceutical compositions.

20

34. Use of a compound according to claim 33, wherein the active pharmaceutical ingredient starting material is (S)-3-(1-Dimethylamino-ethyl)-phenol.
- 5 35. Use of a compound according to claim 34, wherein the prepared (S)-3-(1-Dimethylamino-ethyl)-phenol is used to form a pharmaceutical composition comprising rivastigmine or rivastigmine hydrogen tartrate.
36. (R)-methanesulfonic acid 3-(1-methanesulfonyloxy-ethyl)-phenyl ester or
10 (S)-methanesulfonic acid 3-(1-methanesulfonyloxy-ethyl)-phenyl ester or a mixture thereof.
37. (R)-methanesulfonic acid 3-(1-Dimethylamino-ethyl)-phenyl ester or (S)-methanesulfonic acid 3-(1-Dimethylamino-ethyl)-phenyl ester or a mixture
15 thereof.
38. (R)-3-(1-hydroxyethyl)-phenyl methanesulfonate or (S)-3-(1-hydroxyethyl)-phenyl methanesulfonate or a mixture thereof.
- 20 39. (R)-1-(3-hydroxyphenyl)-ethyl methanesulfonate or (S)-1-(3-hydroxyphenyl)-ethyl methanesulfonate or a mixture thereof.

1/2

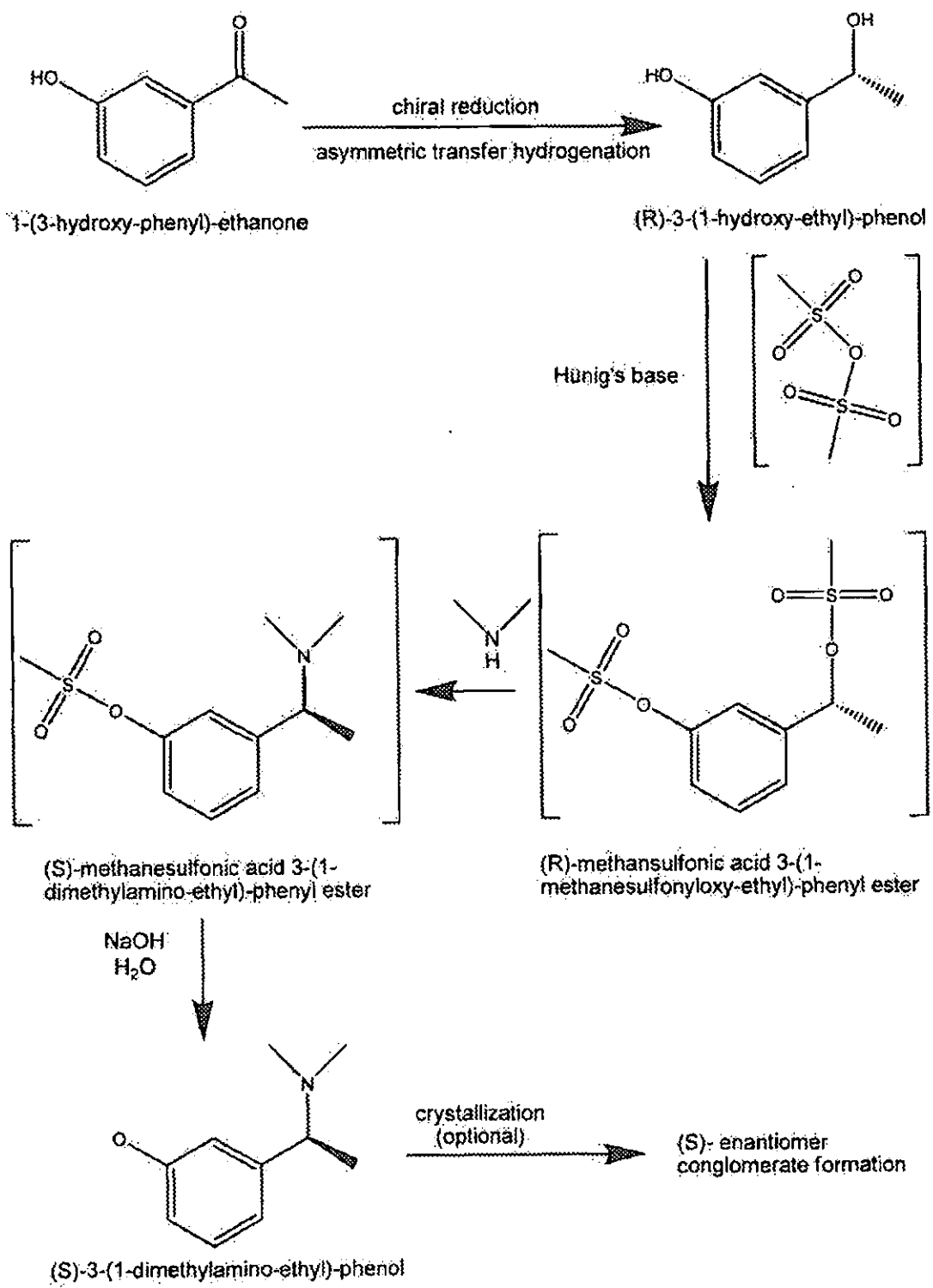


FIGURE 1

21

PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE COMPUESTOS
ÓPTICAMENTE ACTIVOS USANDO HIDROGENACIÓN DE
TRANSFERENCIA

5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un proceso catalítico para la preparación de compuestos ópticamente activos, y a su conversión posteriormente hasta las sustancias de fármaco deseadas. De una manera más particular, la presente invención se refiere a un proceso catalítico para la preparación de (S)-3-(1-dimetil-amino-etil)-fenol utilizando reducción catalítica asimétrica e hidrogenación de transferencia, proporcionando de esta manera una mejor ruta para la formación de sustancias de fármaco, tales como rivastigmina y tartrato ácido de rivastigmina.

15 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Actualmente, no existen métodos de producción a gran escala eficientes publicados para la formación de rivastigmina. Los métodos de la técnica anterior son termodinámicamente ineficientes o económicamente inconvenientes.

20 Los procesos para la fabricación de la sustancia de fármaco rivastigmina (carbamato de [3-[(1S)-1-dimetil-amino-etil]-fenil]-N-etil-N-metilo comercializado como Exelon®), y (S)-3-(1-dimetil-amino-etil)-fenol, se conocen a partir de las Publicaciones Internacionales Números WO 98/42643 y WO 2005/058804, las cuales se incorporan
25 a la presente como referencia. Sin embargo, como se discute

anteriormente, estos procesos son ineficientes a mayores escalas. La sustancia de fármaco rivastigmina se utiliza actualmente para el tratamiento de enfermedad de Alzheimer, y existe una necesidad de mejorar los métodos de producción ineficientes existentes.

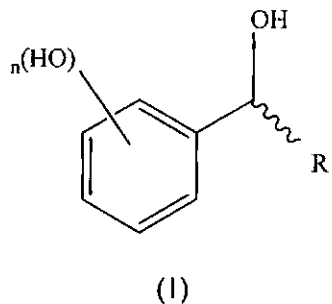
5 Es un objeto de cuando menos un aspecto de la presente invención, obviar o cuando menos mitigar uno o más de los problemas anteriormente mencionados.

Es un objeto adicional de cuando menos un aspecto de la presente invención, proporcionar un proceso mejorado para la
10 fabricación de (S)-3-(1-dimetil-amino-etil)-fenol.

Es un objeto todavía adicional de cuando menos un aspecto de la presente invención, proporcionar un proceso mejorado para la fabricación de rivastigmina y sus sales.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

15 De acuerdo con un primer aspecto de la presente invención, se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con la siguiente fórmula general (I):



en donde:

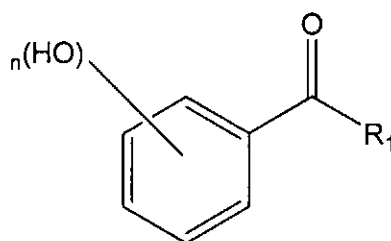
R_1 = alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 20
25 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 20 átomos de carbono, haluro

orgánico de 1 a 20 átomos de carbono, de preferencia haluro orgánico de 2 a 20 átomos de carbono, un arilo, un grupo amina o amida; y

$n = 1$ a 5;

5 comprendiendo este proceso:

(a) llevar a cabo una reducción catalítica asimétrica sobre una hidroxifenona de acuerdo con la siguiente fórmula general (II):



(II)

en donde:

R_1 = alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 20 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 20 átomos de carbono, haluro orgánico de 1 a 20 átomos de carbono, de preferencia haluro orgánico de 2 a 20 átomos de carbono, un arilo, un grupo amina o amida;

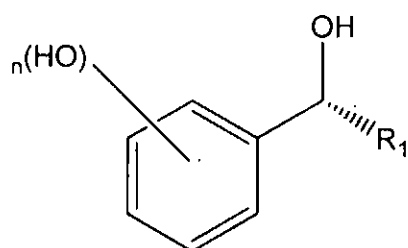
$n = 1$ a 5; y

20 en donde esta reducción catalítica asimétrica se lleva a cabo utilizando hidrogenación de transferencia.

De preferencia la hidrogenación de transferencia se lleva a cabo utilizando un catalizador basado en metal de transición quiral.

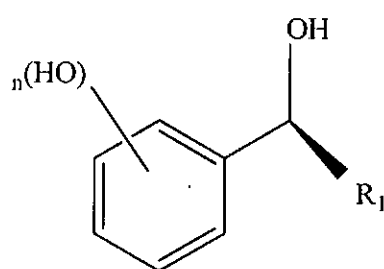
Típicamente, la reducción catalítica asimétrica puede producir 25 un exceso enantiomérico del siguiente compuesto ópticamente activo

(III):



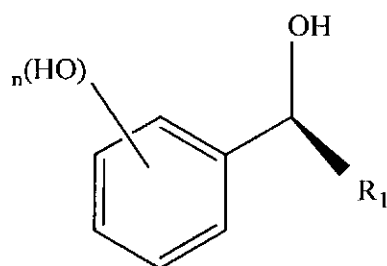
(III)

Así como se forma el compuesto ópticamente activo (III), la reducción catalítica asimétrica también puede producir una menor cantidad del siguiente compuesto ópticamente activo (IV):



(IV)

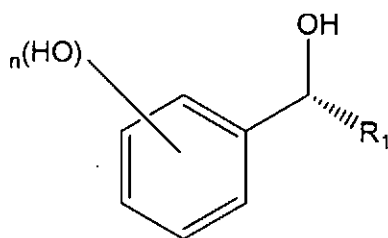
De una manera alternativa, pero actualmente menos preferida, la reacción catalítica asimétrica puede producir un exceso enantiomérico del compuesto ópticamente activo (IV):



(IV)

Así como se forma el compuesto ópticamente activo (IV), la reducción catalítica asimétrica también puede producir una menor

cantidad del siguiente compuesto ópticamente activo (III):



(III)

5
10
15
20
25

Como se indica anteriormente, la reducción catalítica asimétrica puede dar como resultado un exceso enantiomérico del compuesto (III) sobre el compuesto (IV). Típicamente, la reducción catalítica asimétrica, como se define en la presente, puede dar como resultado un exceso enantiomérico del compuesto (III) al compuesto (IV) de aproximadamente el 96 por ciento : 4 por ciento o más alto, de aproximadamente el 98 por ciento : 2 por ciento o más alto, de aproximadamente el 99 por ciento : 1 por ciento o más alto, antes de, por ejemplo, cualquier forma de proceso de purificación, tal como cristalización. Un proceso de purificación de cristalización puede mejorar el exceso enantiomérico. Un producto cristalizado del producto de la reducción catalítica asimétrica puede dar como resultado un exceso enantiomérico del compuesto (III) al compuesto (IV) de aproximadamente el 97 por ciento : 3 por ciento o más alto, de aproximadamente el 98 por ciento : 2 por ciento o más alto, de aproximadamente el 99 por ciento : 1 por ciento o más alto, o de aproximadamente >99.5 por ciento : aproximadamente <0.5 por ciento, o de aproximadamente >99.7 por ciento : aproximadamente <0.3 por ciento. La presente invención, por consiguiente, puede dar

como resultado proporciones enantioméricas comercialmente útiles de los compuestos formados (por ejemplo, una alta proporción del compuesto (III)).

De una manera sorprendente, se ha encontrado que las
5 proporciones enantioméricas de los compuestos formados pueden depender de la cantidad de catalizador utilizado. Por ejemplo, al aumentar la cantidad de catalizador, se puede incrementar la cantidad del compuesto (III) formado.

La presente invención, por consiguiente, se refiere a un
10 proceso que se apoya en la utilización de catalizadores quirales para introducir selectividad estereoquímica en la reducción de una hidroxifenona. La hidroxifenona reducida puede ser un poliol o diol quiral.

En las fórmulas generales (I) a (IV), n puede ser igual a 1,
15 significando que las fórmulas generales (I), (III), y (IV) se relacionan con un diol, y que la fórmula general (II) se refiere a una fenona individualmente hidroxilada.

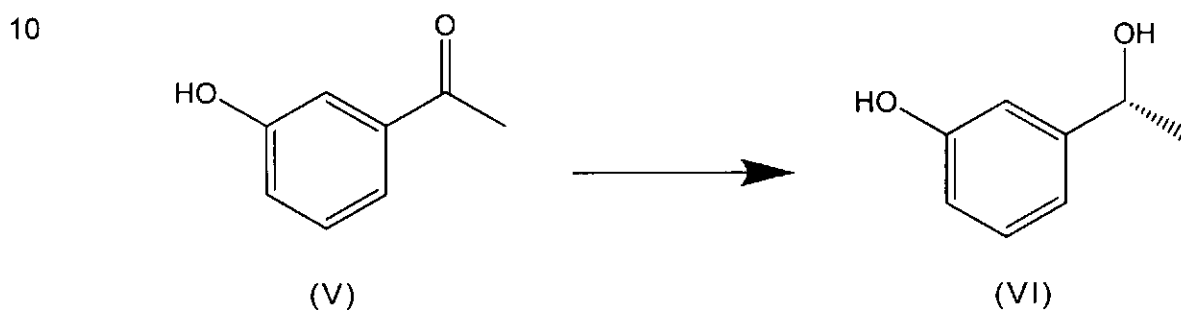
El grupo hidroxilo sobre el anillo aromático en las fórmulas
generales (I) a (IV) puede presentarse en la posición 3 sobre el
20 anillo aromático.

De una manera conveniente, R_1 puede ser un alquilo de 1 a 10
átomos de carbono, alquenilo de 2 a 10 átomos de carbono, alquinilo
de 2 a 10 átomos de carbono, o haluro orgánico de 1 a 20 átomos de
carbono, por ejemplo, haluro orgánico de 2 a 20 átomos de carbono,
25 Típicamente, R_1 puede ser cualquiera de metilo, etilo, propilo o

butilo. De preferencia, R_1 puede ser metilo.

En las modalidades particulares, R_1 puede ser metilo, n puede ser igual a 1, y el grupo hidroxilo puede presentarse, por ejemplo, en la posición 3 sobre el anillo aromático, siendo entonces la estructura resultante de la fórmula general (II), la 1-(3-hidroxi-fenil)-etanona, la cual se muestra en seguida como la fórmula (V).

La 1-(3-hidroxi-fenil)-etanona se puede reducir selectivamente hasta el diol quiral del (R)-3-(1-hidroxi-etil)-fenol, el cual se muestra como la siguiente fórmula (VI):



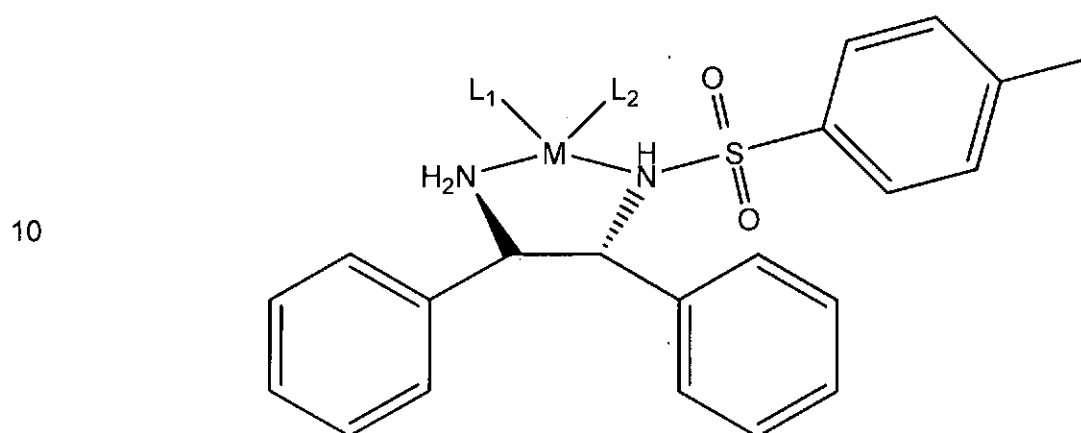
15 La hidrogenación de transferencia se puede llevar a cabo utilizando un catalizador de metal quiral, tal como un catalizador basado en metal de transición para llevar a cabo una reacción asimétrica. Por ejemplo, se puede utilizar cualquier catalizador de metal de transición adecuado de la primera, segunda, o tercera fila.

20 Típicamente, el catalizador basado en metal quiral puede ser un catalizador basado en Ru, Rh, o Ir, formando complejo, y, por ejemplo, puede contener arilo, ligandos mono-, bi-, o poli-dentados, o múltiples ligandos insaturados (por ejemplo, arilo), tales como se describen en Noyori y colaboradores, Acc. Chem. Res. 1997; 30(2);

25 97-102, el cual se incorpora a la presente como referencia. De

preferencia, el catalizador basado en metal quiral puede ser un catalizador basado en Ru. Un tipo preferido de catalizador de metal quiral puede ser un catalizador de Ru basado en (difenil-etilen-diamina).

En particular, el catalizador de metal quiral puede tener la siguiente fórmula general (VII):



15 (VII)

en donde:

M = un metal de transición;

L₁ = un grupo basado en arilo, un carbonilo, alquenilo de 2 a 20 átomos de carbono, o alquinilo de 2 a 20 átomos de carbono; y

20 L₂ = un haluro, un haluro orgánico, un haluro de boro, un sulfonato, nitrilos, carbenos, monóxido de carbono, fosfinas, un carbonilo, un grupo que contiene amina o amida.

El metal de transición M puede ser un metal de transición de la primera, segunda, o tercera fila. Típicamente, el metal de transición M puede ser Ru, Rh, o Ir. De preferencia, el metal de transición M

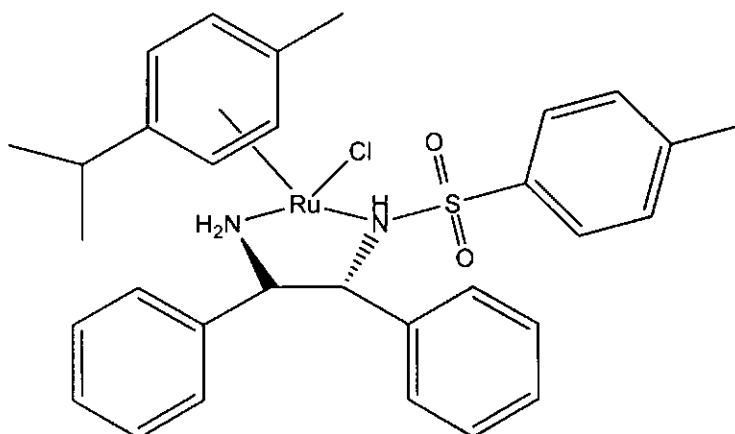
25

puede ser Ru.

L_1 puede ser un grupo arilo sustituido, un grupo fenilo sustituido, alquenilo de 2 a 10 átomos de carbono, o alquinilo de 2 a 10 átomos de carbono. Típicamente, L_1 puede ser *p*-cimeno, benceno, ciclo-octadieno, trifenil-fosfina, o norbornadieno.

L_2 puede ser un fluoruro orgánico, un cloruro orgánico, o un fluoro-borato. Típicamente, L_2 puede ser cloruro, bromuro, yoduro, tetrafluoro-borato, tripentafluoro-fenil-borano (es decir, BARF), mesilato, trifluoro-acetato, triflato, metil-alilo, o acetil-acetonato.

En las modalidades particulares, el catalizador de metal quiral puede ser como se muestra en la estructura (VIII):



(VIII)

La hidrogenación de transferencia se puede llevar a cabo utilizando un catalizador de metal quiral de acuerdo con cualquiera o una combinación de los siguientes: (1R,2R)-(-)-cloro-N-(4-toluen-sulfonil-1,2-difenil-etilen-diamina)-(p-cimeno)-rutenio; o (1R,2R)-(-)-N-4-toluen-sulfonil-1,2-difenil-etilen-diamina en combinación con dímero de cloruro de p-cimeno de rutenio.

El catalizador puede estar presente en un intervalo de aproximadamente el 0.005 por ciento molar a aproximadamente el 5.0 por ciento molar, de aproximadamente el 0.01 por ciento molar a aproximadamente el 1.0 por ciento molar, o de aproximadamente el 0.05 por ciento molar a aproximadamente el 0.5 por ciento molar, basándose en el compuesto de partida de la fórmula I. Típicamente, el catalizador puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 0.1 por ciento molar.

La reacción de hidrogenación de transferencia se puede llevar a cabo en una solución basada en alcohol, tal como un alcohol de 1 a 10 átomos de carbono. Por ejemplo, se pueden utilizar metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, o combinaciones de los mismos como el medio de reacción. También puede estar presente una amina, tal como amina terciaria (por ejemplo, trietil-amina). En adición, debe estar presente un donador de hidrógeno, tal como HCOOH, o un alcohol. El alcohol que funciona como un donador de hidrógeno, puede ser un alcohol secundario (por ejemplo, isopropanol) o etanol. Para mejorar el rendimiento y la velocidad de la reacción catalítica, el proceso catalítico se puede calentar hasta aproximadamente 50°C – 100°C, o hasta aproximadamente 70°C ± 10°C durante aproximadamente 1 a 10 horas, o típicamente durante aproximadamente 4 horas. El producto de reacción se puede purificar entonces mediante, por ejemplo, cristalización. Por ejemplo, el producto de reacción puede ser un destilado y un solvente orgánico, tal como tolueno agregado. Entonces se puede agregar un alcohol,

tal como etanol. El producto obtenido se puede filtrar y remover de acuerdo con los procesos conocidos.

La hidrogenación de transferencia puede dar como resultado un compuesto altamente enantioméricamente puro (por ejemplo, un poliol o un diol, tal como (R)-3-(1-hidroxi-etil)-fenol) con un exceso enantiomérico de más de aproximadamente el 70 por ciento, el 80 por ciento, el 90 por ciento, el 95 por ciento, el 99 por ciento, el 99.5 por ciento, o el 99.9 por ciento.

La hidrogenación de transferencia también puede dar como resultado un alto índice de conversión de más de aproximadamente el 70 por ciento, el 80 por ciento, el 90 por ciento, el 95 por ciento, el 99 por ciento, el 99.5 por ciento, o el 99.9 por ciento.

Después de la formación del poliol o diol enantioméricamente puro referido anteriormente, tal como en las fórmulas (III) y (VI), el poliol o diol se puede convertir entonces por medio de una serie de pasos hasta un amino-alcohol quiral, tal como (S)-3-(1-dimetil-amino-etil)-fenol. Primero, en la serie de pasos, el grupo hidroxilo alcohólico se activa para la sustitución nucleofílica. Como la técnica de activación, se puede mencionar la sulfonilación del grupo hidroxilo para formar los ésteres de sulfonato. Por consiguiente, el grupo hidroxilo se deriva para proporcionar un grupo saliente. Por ejemplo, los grupos hidroxilo se pueden someter a sulfonilación utilizando, por ejemplo, un agente de sulfonilación, tal como anhídrido sulfónico (por ejemplo, anhídrido metan-sulfónico), un cloruro de sulfonilo, un ácido alquil-sulfónico, un ácido etil-sulfónico,

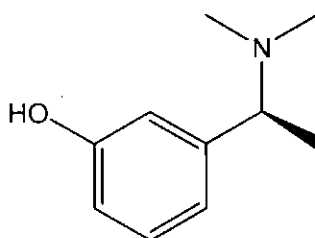
o un tosilato (por ejemplo, *p*-toluen-sulfonatos). Ambos grupos hidroxilo (es decir, el grupo hidroxilo fenólico y el grupo hidroxilo alcohólico), por consiguiente, se pueden mesilatar utilizando anhídrido metan-sulfónico, o se pueden sulfonatar de otra manera. El
5 agente de sulfonilación, por ejemplo, anhídrido metan-sulfónico, se puede poner en contacto con el poliol o diol, en la presencia de una base, en particular una base no nucleofílica, tal como base de Hünig (etil-di-isopropil-amina), por ejemplo. En un procedimiento, se combina anhídrido metan-sulfónico, u otro agente de sulfonilación
10 con el poliol o diol, por ejemplo, (R)-3-(1-hidroxi-etil)-fenol, en la presencia de un solvente aprótico, por ejemplo un solvente aprótico dipolar, por ejemplo, acetato de etilo, y opcionalmente un catalizador nucleofílico, por ejemplo 4-dimetil-amino-piridina. entonces se agrega la base de Hünig u otra base no nucleofílica bajo
15 enfriamiento, por ejemplo manteniendo la temperatura a aproximadamente 0°C o menos, hasta que se complete la reacción exotérmica resultante (cesa la generación de calor).

El poliol o diol activado se puede poner entonces en contacto con un nucleófilo, por ejemplo, una amina, tal como una dialquil-
20 amina, en particular dimetil-amina, para someter al grupo hidroxilo alcohólico activado (en particular mesilatado) a la sustitución nucleofílica con la inversión concomitante del centro quiral. Entonces se regenera el grupo hidroxilo fenólico libre; por consiguiente, los grupos fenol mesilatados o sulfonilados de otra manera se pueden
25 disociar en una solución alcalina acuosa (por ejemplo, NaOH, KOH,

etc.) para formar un amino-alcohol quiral.

El término "activación" o el término "activado", como se utiliza en la presente, significa que, en un compuesto que tiene más de un grupo hidroxilo -OH, cada uno de ellos se deriva y, después de esta derivación, cuando menos uno de ellos se activa para un ataque nucleofílico. Por ejemplo, con referencia a la fórmula (VI), en seguida del paso de activación, por ejemplo, utilizando un agente de mesilatación, el grupo hidroxilo alcohólico -OH se activa, y el grupo hidroxilo fenólico -OH se deriva, para formar el 3-(1-metan-sulfoniloxi-etil)-fenil-éster del ácido metan-sulfónico.

Un amino-alcohol quiral preferido para formarse puede ser el (S)-3-(1-dimetil-amino-etil)-fenol, como se muestra en seguida en la estructura (IX):



(IX)

El amino-alcohol quiral formado (por ejemplo, (S)-3-(1-dimetil-amino-etil)-fenol) se puede utilizar entonces como un ingrediente, por ejemplo, un material de partida, para la preparación de un ingrediente farmacéutico activo. Este ejemplo sería mediante acilación por medio de una acilación/formación de sal, para formar, por ejemplo, tartrato ácido de rivastigmina.

El término acilación, como se utiliza en la presente, se refiere

a la conversión de un grupo -OH en un grupo -OCOR', en donde R' es alquilo o similar, o es OR'', o es NR'', en donde R'' es alquilo o similar. En una modalidad preferida, la acilación de un grupo -OH se refiere a una carbamilación, en donde un grupo -OH se convierte en un grupo -OCONR'' con un agente acilante, de preferencia nombrado como agente carbamilante, de la fórmula R''NCOX, en donde, de preferencia, R'' es C₂H₅(CH₃), y X es OH o un grupo activador, por ejemplo, halógeno. La acilación se utiliza en la presente como un término amplio, e incorpora reacciones tales como carbamilación, la cual se utiliza, por ejemplo, en la preparación de rivastigmina.

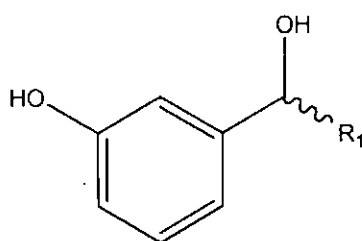
El término alcohol, como se utiliza en la presente, incluye alcoholes alquílicos o aromáticos.

La forma acilada/de sal (por ejemplo, tartrato ácido de rivastigmina) se puede someter entonces, por ejemplo, a liberación de base, para formar una forma de base libre de rivastigmina. De una manera alternativa, el amino-alcohol quiral se puede acilar directamente para formar una base libre acilada. En las modalidades preferidas, el (S)-3-(1-dimetil-amino-etil)-fenol se puede utilizar, por consiguiente, para formar tartrato ácido de rivastigmina o rivastigmina, que se puede utilizar para tratar la enfermedad de Alzheimer. El (S)-3-(1-dimetil-amino-etil)-fenol, por consiguiente, se puede formar en una sal, en una base libre, o en una forma de pro-fármaco de rivastigmina. Una base libre, una sal, y/o una forma de pro-fármaco de rivastigmina también se pueden formar en un producto de suministro farmacéutico, por ejemplo, una composición

farmacéutica, por ejemplo, cápsulas u otra formulación oral, o un sistema de suministro transdérmico, por ejemplo, un parche transdérmico, tal como se describe, por ejemplo, en la Publicación Internacional Número WO 2007/064407, la cual se incorpora a la presente como referencia. En las modalidades preferidas, la rivastigmina se puede utilizar en un parche transdérmico, y el tartrato ácido de rivastigmina se puede utilizar en cápsulas.

El producto (por ejemplo, composición de materia), el cual comprende una sal de rivastigmina o una base libre de rivastigmina, y que además comprende una cantidad detectable de 3-(1-dimetil-amino-etil)-fenol, forma también un aspecto de la invención; el 3-(1-dimetil-amino-etil)-fenol puede ser el enantiómero (R), el enantiómero (S), o una combinación de los mismos. Por consiguiente, en la invención se incluyen las mezclas racémicas de 3-(1-dimetil-amino-etil)-fenol, así como se incluyen los enantiómeros (R) y (S) aislados o enantioméricamente puros.

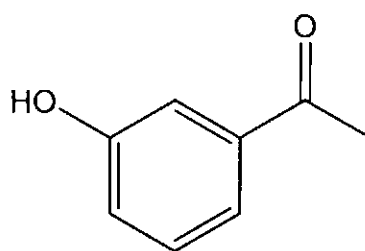
De acuerdo con un segundo aspecto de la presente invención, se proporciona un proceso para la preparación del 3-(1-hidroxi-etil)-fenol, de acuerdo con la siguiente fórmula (X):



(X)

comprendiendo este proceso:

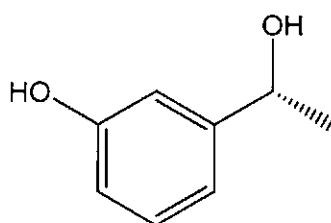
(a) llevar a cabo una reducción catalítica asimétrica sobre la 1-(3-hidroxi-fenil)-etanona, de acuerdo con la siguiente fórmula (V):



(V)

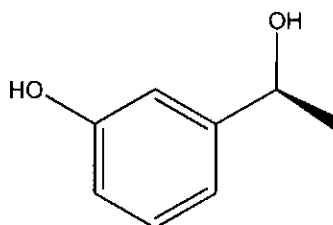
en donde esta reducción catalítica asimétrica se lleva a cabo utilizando hidrogenación de transferencia.

Típicamente, la reducción catalítica asimétrica puede producir un exceso enantiomérico del siguiente compuesto ópticamente activo (VI), (R)-3-(1-hidroxi-etil)-fenol:



(VI)

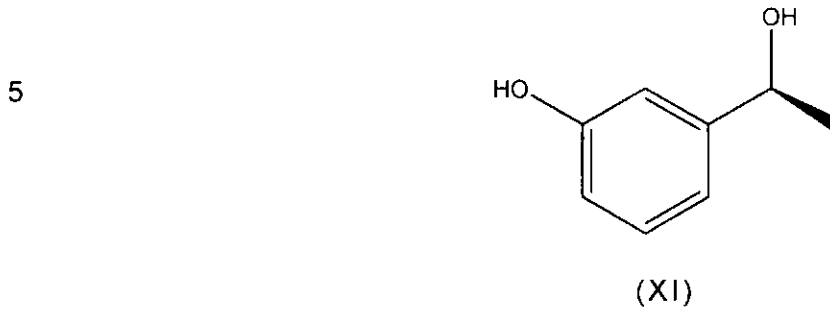
Así como se forma el compuesto ópticamente activo (VI), la reducción catalítica asimétrica también puede producir una menor cantidad del siguiente compuesto (XI), (S)-3-(1-hidroxi-etil)-fenol:



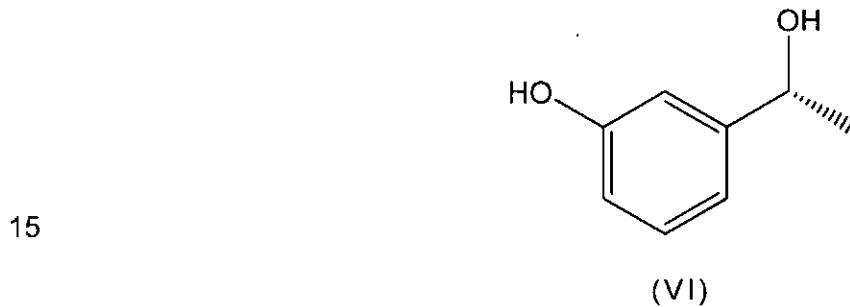
(XI)

19

De una manera alternativa, pero actualmente menos preferida, la reacción catalítica asimétrica puede producir un exceso enantiomérico del compuesto ópticamente activo (XI):



Así como se forma el compuesto ópticamente activo (XI), la reducción catalítica asimétrica también puede producir una menor cantidad del siguiente compuesto ópticamente activo (VI):



Como se indica anteriormente, la reducción catalítica asimétrica puede dar como resultado un exceso enantiomérico del compuesto (VI) sobre el compuesto (XI). Típicamente, la reducción catalítica asimétrica, como se define en la presente, puede dar como resultado un exceso enantiomérico del compuesto (VI) al compuesto (XI) de aproximadamente el 96 por ciento : 4 por ciento o más alto, de aproximadamente el 98 por ciento : 2 por ciento o más alto, de aproximadamente el 99 por ciento : 1 por ciento o más alto, antes de, por ejemplo, cualquier forma de proceso de purificación, tal como

20

25

cristalización. Un proceso de purificación de cristalización puede mejorar el exceso enantiomérico. Un producto cristalizado de la reducción catalítica asimétrica puede dar como resultado un exceso enantiomérico del compuesto (VI) al compuesto (XI) de

5 aproximadamente el 97 por ciento : 3 por ciento o más alto, de aproximadamente el 98 por ciento : 2 por ciento o más alto, de aproximadamente el 99 por ciento : 1 por ciento o más alto, o de aproximadamente >99.5 por ciento : aproximadamente <0.5 por ciento, o de aproximadamente >99.7 por ciento : aproximadamente

10 <0.3 por ciento. La presente invención, por consiguiente, puede dar como resultado proporciones enantioméricas comercialmente útiles de los compuestos formados (en las modalidades particulares, para los productos farmacéuticos, como los intermediarios o los productos finales). De una manera sorprendente, se ha encontrado que las

15 proporciones enantioméricas de los compuestos formados pueden depender de la cantidad de catalizador utilizado. Por ejemplo, el aumento de la cantidad de catalizador puede incrementar la cantidad del compuesto (VI) formado.

El (R)-3-(1-hidroxi-etil)-fenol (es decir, el compuesto (VI)) se

20 puede convertir entonces hasta el (S)-3-(1-dimetil-amino-etil)-fenol, por medio de una serie de pasos. Primero, en la serie de pasos, el grupo hidroxilo alcohólico se activa para la sustitución nucleofílica. Como la técnica de activación, se puede mencionar la sulfonilación del grupo hidroxilo para formar un éster de sulfonato. Por

25 consiguiente, el grupo hidroxilo se deriva para proporcionar un grupo

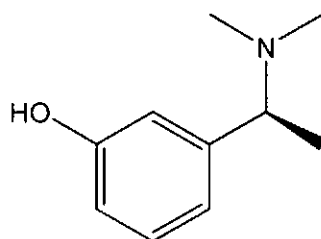
saliente. Por ejemplo, los grupos hidroxilo se pueden someter a sulfonilación utilizando, por ejemplo, un agente de sulfonilación, tal como anhídrido sulfónico (por ejemplo, anhídrido metan-sulfónico), un cloruro de sulfonilo, un ácido alquil-sulfónico, un ácido etil-sulfónico, o un tosilato (por ejemplo, *p*-toluen-sulfonatos). Ambos grupos hidroxilo (es decir, el grupo hidroxilo fenólico y el grupo hidroxilo alcohólico), por consiguiente, se pueden mesilatar utilizando anhídrido metan-sulfónico, o se pueden sulfonilar de otra manera.

10 En los aspectos en donde el (R)-3-(1-hidroxi-etil)-fenol se mesilata, la reacción de mesilatación puede tener lugar por medio de una especie mono-mesilatada, por ejemplo, (R)-3-(1-hidroxi-etil)-fenil-metan-sulfonato y/o (R)-1-(3-hidroxi-fenil)-etil-metan-sulfonato.

15 El agente de sulfonilación, por ejemplo, anhídrido metan-sulfónico, se puede poner en contacto con el poliol o diol en la presencia de una base, en particular una base no nucleofílica, tal como base de Hünig (etil-di-isopropil-amina), por ejemplo. En un procedimiento, se combina anhídrido metan-sulfónico, u otro agente de sulfonilación con el (R)-3-(1-hidroxi-etil)-fenol en la presencia de
20 un solvente aprótico, por ejemplo un solvente aprótico dipolar, por ejemplo, acetato de etilo, y opcionalmente un catalizador nucleofílico, por ejemplo 4-dimetil-amino-piridina. Entonces se agrega la base de Hünig u otra base no nucleofílica bajo enfriamiento, por ejemplo manteniendo la temperatura a
25 aproximadamente 0°C o menos, hasta que se complete la reacción

exotérmica resultante (por ejemplo, cesa la generación de calor).

El (R)-3-(1-hidroxi-etil)-fenol activado se puede poner entonces en contacto con un nucleófilo, por ejemplo, una amina, tal como una dialquil-amina, en particular dimetil-amina, para someter al grupo hidroxilo alcohólico activado (en particular, mesilatado) a la sustitución nucleofílica. Los grupos fenol mesilatados o sulfonilados se pueden disociar de otra manera en una solución alcalina acuosa (por ejemplo, NaOH, KOH, etc.) para formar el (S)-3-(1-dimetil-amino-etil)-fenol, el cual se muestra en seguida como la estructura (IX):



(IX)

El amino-alcohol quiral formado del (S)-3-(1-dimetil-amino-etil)-fenol se puede utilizar entonces como un ingrediente farmacéutico activo o material de partida para la producción de compuestos farmacéuticos activos útiles, por ejemplo, por medio de una acilación, en particular una acilación/formación de sal, y luego, por ejemplo, una liberación de base, a partir de la sal. En las modalidades preferidas, el (S)-3-(1-dimetil-amino-etil)-fenol se puede utilizar para formar rivastigmina o tartrato ácido de rivastigmina, el cual se puede utilizar para tratar la enfermedad de Alzheimer.

De acuerdo con un tercer aspecto de la presente invención, se

proporciona una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto farmacéutico activo formado de acuerdo con, cuando menos en parte, los primero y segundo aspectos.

Como se indica anteriormente, un amino-alcohol quiral preferido es el (S)-3-(1-dimetil-amino-etil)-fenol. El (S)-3-(1-dimetil-amino-etil)-fenol se puede utilizar como un ingrediente, por ejemplo, como un material de partida que, bajo acilación, en particular una acilación/formación de sal, forma un compuesto farmacéutico activo, tal como rivastigmina o su forma de sal (por ejemplo, tartrato ácido de rivastigmina). Bajo liberación de base, la rivastigmina se puede formar entonces a partir de su sal. Entonces se pueden utilizar la rivastigmina y el tartrato ácido de rivastigmina, para formar productos que contienen rivastigmina, los cuales se pueden utilizar para tratar la enfermedad de Alzheimer, y/o la demencia por enfermedad de Parkinson.

De acuerdo con un cuarto aspecto de la presente invención, se proporciona un parche transdérmico, el cual comprende un compuesto farmacéutico activo formado, cuando menos en parte, de acuerdo con el primero y el segundo aspectos, por ejemplo, una composición farmacéutica de acuerdo con el tercer aspecto.

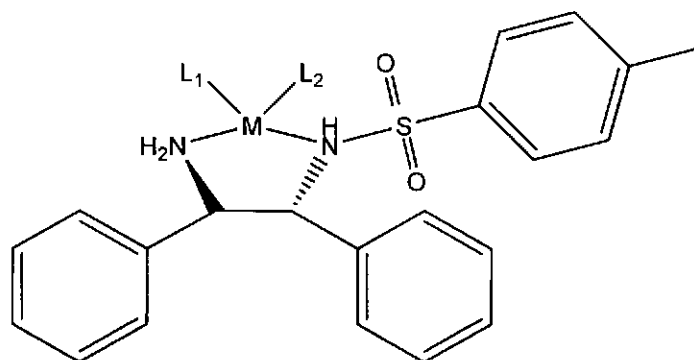
De acuerdo con un quinto aspecto de la presente invención, se proporciona una cápsula, la cual comprende una composición farmacéutica de acuerdo con el tercer aspecto.

De acuerdo con un sexto aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de un alcohol quiral o un derivado del mismo (por

ejemplo, un derivado dimesilatado, por ejemplo, un derivado dimesilatado del compuesto I, III, IV, VI, o XI) que se pueda obtener, o que se obtenga, de acuerdo con el primero y el segundo aspectos, en la preparación de un ingrediente farmacéutico activo para la producción de las composiciones farmacéuticas.

Típicamente, el alcohol quiral puede ser el (R)-3-(1-hidroxi-etil)-fenol, el cual se puede utilizar para formar el (S)-3-(1-dimetil-amino-etil)-fenol. El (S)-3-(1-dimetil-amino-etil)-fenol se puede utilizar para la elaboración de las composiciones farmacéuticas que comprenden rivastigmina o su forma de sal (por ejemplo, tartrato ácido de rivastigmina).

De acuerdo con un séptimo aspecto de la presente invención, se proporciona un catalizador de metal quiral que tiene la siguiente fórmula general (VII):



(VII)

en donde:

M = un metal de transición;

L₁ = un grupo basado en arilo, un carbonilo, alquenilo de 2 a 20

átomos de carbono, o alquínilo de 2 a 20 átomos de carbono; y

L_2 = un haluro, un haluro orgánico, un haluro de boro, un sulfonato, nitrilos, carbenos, monóxido de carbono, fosfinas, un carbonilo, un grupo que contiene amina o amida, para utilizarse en el
5 primero y el segundo aspectos de la invención.

Típicamente, el metal de transición M puede ser un metal de transición de la primera, segunda, o tercera fila. Típicamente, el metal de transición M puede ser Ru, Rh, o Ir. De preferencia, el metal de transición M puede ser Ru.

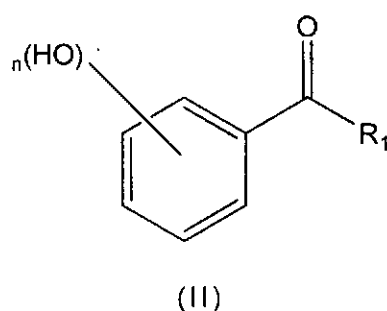
10 L_1 puede ser un grupo arilo sustituido, un grupo fenilo sustituido, alquénilo de 2 a 10 átomos de carbono, o alquínilo de 2 a 10 átomos de carbono. Típicamente, L_1 puede ser p-cimeno, benceno, ciclo-octadieno, trifenil-fosfina, o norbornadieno. L_1 puede ser un ligando neutro.

15 L_2 puede ser un fluoruro orgánico, un cloruro orgánico, o un fluoro-borato. Típicamente, L_2 puede ser cloruro, bromuro, yoduro, tetrafluoro-borato, tripentafluoro-fenil-borano (es decir, BARF), mesilato, trifluoro-acetato, triflato, metil-alilo, o acetil-acetonato. L_2 puede ser un ligando aniónico. Los productos (por ejemplo,
20 composiciones de materia) contienen una cantidad detectable del catalizador de metal quiral o del metal de este catalizador de metal quiral.

En una modalidad alternativa del séptimo aspecto de la presente invención, se proporciona un catalizador de metal quiral
25 que tiene la siguiente fórmula general (VIIa):

Los catalizadores de metales quirales preferidos pueden ser cualquiera o una combinación de los siguientes: (1R,2R)-(-)-cloro-N-(4-toluen-sulfonil-1,2-difenil-etilen-diamina)-(p-cimeno)-rutenio; o (1R,2R)-(-)-N-4-toluen-sulfonil-1,2-difenil-etilen-diamina en combinación con dímero de cloruro de p-cimeno de rutenio.

De acuerdo con un octavo aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de los catalizadores de acuerdo con el séptimo aspecto para reducir los compuestos de acuerdo con la siguiente fórmula general (II):



15 en donde:

R_1 = alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 20 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 20 átomos de carbono, haluro orgánico de 1 a 20 átomos de carbono, de preferencia haluro orgánico de 2 a 20 átomos de carbono, un arilo, un grupo amina o amida; y

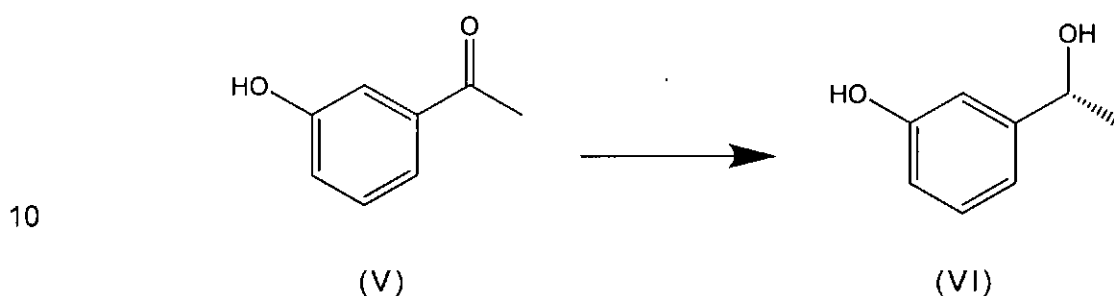
$n = 1$ a 5.

Un catalizador de metal quiral preferido alternativo es el (R,R,R)-cloro-N-(canforsulfonil-1,2-difenil-etilen-diamina)-(p-cimeno)-rutenio (R,R,R)-CsDPEN).

25 De acuerdo con un noveno aspecto de la presente invención,

se proporciona un proceso para la preparación del (S)-3-(1-dimetil-amino-etil)-fenol, el cual comprende:

- (a) llevar a cabo una reducción catalítica asimétrica utilizando hidrogenación de transferencia sobre la 1-(3-hidroxi-fenil)-etanona (el compuesto V), para formar el (R)-3-(1-hidroxi-etil)-fenol (compuesto VI) como se muestra en seguida:



- (b) llevar a cabo una activación, de preferencia un paso de derivación sobre los grupos hidroxilo del (R)-3-(1-hidroxi-etil)-fenol formado, para formar los grupos hidroxil-alcohólicos activados y los grupos hidroxil-fenólicos activados, de preferencia derivados sobre el (R)-3-(1-hidroxi-etil)-fenol, por ejemplo, los grupos mesilados;
- 15

- (c) llevar a cabo una sustitución nucleofílica sobre los grupos hidroxil-alcohólicos activados con dimetil-amina; y

- (d) disociar los grupos hidroxil-fenólicos activados, de preferencia derivados;
- 20

en donde se forma el (S)-3-(1-dimetil-amino-etil)-fenol.

Típicamente, el paso de activación puede utilizar un grupo activador, en particular mediante la derivación de los grupos hidroxilo para formar un grupo saliente. Por ejemplo, se puede agregar un grupo sulfonilo a los grupos hidroxilo del (R)-3-(1-hidroxi-

25

4

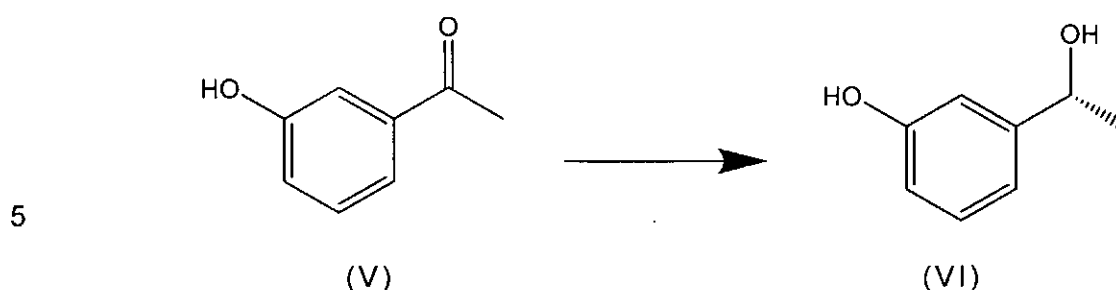
etil)-fenol para formar un grupo saliente de sulfonato. Los grupos hidroxilo se pueden someter a mesilatación o a otra sulfonilación utilizando un agente de sulfonilación, por ejemplo, un anhídrido sulfónico (por ejemplo, anhídrido metan-sulfónico), un cloruro de sulfonilo, un ácido alquil-sulfónico, un ácido etil-sulfónico, o un tosilato (por ejemplo, *p*-toluen-sulfonatos). Ambos grupos hidroxilo (es decir, el grupo hidroxilo fenólico y el grupo hidroxil-alcohólico), por consiguiente, se pueden sulfonilar, por ejemplo, se pueden mesilatar.

10 En la presencia de un solvente orgánico aprótico (por ejemplo, acetato de etilo), se puede agregar una base, tal como N,N-diisopropil-etil-amina (es decir, base de Hünig) a una temperatura reducida. Entonces se puede llevar a cabo una reacción de sustitución nucleofílica con, por ejemplo, una amina, tal como una
15 dialquil-amina (por ejemplo, dimetil-amina), la cual se puede utilizar para sustituir los grupos hidroxilo alcohólicos activados. Los grupos fenol mesilataados o sulfonilados se pueden disociar de otra manera en una solución alcalina acuosa (por ejemplo, NaOH, KOH, etc.) para formar el (S)-3-(1-dimetil-amino-etil)-fenol.

20 De acuerdo con un décimo aspecto de la presente invención, se proporciona un proceso para la preparación de rivastigmina, el cual comprende:

 (a) llevar a cabo una reducción catalítica asimétrica utilizando hidrogenación de transferencia sobre la 1-(3-hidroxi-fenil)-etanona (compuesto V) para formar el (R)-3-(1-hidroxi-etil)-fenol
25

(compuesto VI), como se muestra en seguida:



(b) convertir el (R)-3-(1-hidroxi-etil)-fenol hasta el (S)-3-(1-dimetil-amino-etil)-fenol;

(c) acilar el (S)-3-(1-dimetil-amino-etil)-fenol para formar la
10 rivastigmina.

El Paso (c) puede comprender los pasos (c1) y (c2):

(c1) llevar a cabo una acilación/formación de sal sobre el (S)-3-(1-dimetil-amino-etil)-fenol formado; y

(c2) llevar a cabo una liberación de base, sobre la forma
15 acilada/de sal del (S)-3-(1-dimetil-amino-etil)-fenol.

La base libre de rivastigmina hecha mediante cualquier método descrito en la presente, se puede poner en contacto con un ácido farmacéuticamente aceptable, para formar una sal de adición de ácido de la misma. La base libre o una sal de adición de ácido de la
20 misma, o ambas, se pueden incorporar en un producto de suministro de fármaco, por ejemplo, una composición farmacéutica (por ejemplo, una cápsula para su administración oral) o un sistema de suministro transdérmico, por ejemplo un parche transdérmico.

El (R)-3-(1-hidroxi-etil)-fenol se puede convertir hasta el (S)-3-(1-dimetil-amino-etil)-fenol mediante sustitución nucleofílica con
25

dimetil-amina, y más particularmente, mediante la formación de grupos hidroxí-alcohólicos activados, y grupos hidroxí-fenólicos activados, de preferencia derivados, sobre el (R)-3-(1-hidroxí-etil)-fenol. Entonces se puede llevar a cabo una reacción de sustitución nucleofílica sobre los grupos hidroxí-alcohólicos activados, poniendo en contacto el (R)-3-(1-hidroxí-etil)-fenol con dimetil-amina. Los grupos hidroxí-fenólicos activados se pueden disociar entonces para formar el (S)-3-(1-dimetil-amino-etil)-fenol.

Este último compuesto, a su vez, se puede acilar con un agente acilante de la fórmula $C_2H_5(CH_3)NC(O)X$, en donde X es OH o un grupo activador, por ejemplo, halógeno, tal como cloro, por ejemplo, para formar rivastigmina como la base libre o como una sal de adición de ácido.

Un aspecto de la invención incluye productos (por ejemplo, composiciones de materia) que contienen cantidades detectables del material de partida, sub-productos, intermediarios, y similares. Los ejemplos de los compuestos detectables que se pueden encontrar en un producto directa o indirectamente obtenido a partir de la presente invención incluyen 1-(3-hidroxí-fenil)-etanona, 3-(1-dimetil-amino-etil)-fenol, 3-(1-hidroxí-etil)-fenil-metan-sulfonato, 1-(3-hidroxí-fenil)-etil-metan-sulfonato, 3-(1-metan-sulfoniloxi-etil)-fenil-éster del ácido metan-sulfónico, y 3-(1-dimetil-amino-etil)-fenil-éster del ácido metan-sulfónico. El 3-(1-hidroxí-etil)-fenol puede ser el enantiómero (R), el enantiómero (S), o una combinación de los mismos. Por consiguiente, dentro de la invención se incluyen las mezclas

racémicas del 3-(1-hidroxi-etil)-fenol, así como se incluyen los enantiómeros (R) y (S) aislados o enantioméricamente puros. En las modalidades particulares, el compuesto es el (R)-3-(1-hidroxi-etil)-fenol; el (R)-3-(1-hidroxi-etil)-fenol puede estar en un exceso enantiomérico sobre el isómero (S), por ejemplo, un exceso del 96 por ciento o más, como se menciona anteriormente en el contexto de la síntesis del (R)-3-(1-hidroxi-etil)-fenol. Los excesos enantioméricos, como se definen en la presente, se determinaron empleando métodos de HPLC quiral, utilizando fases estacionarias quirales (Daicel Chemical Industries), y mezclas adecuadas de heptano e isopropanol como la fase móvil.

El 3-(1-metan-sulfoniloxi-etil)-fenil-éster del ácido metan-sulfónico mismo forma un aspecto de la invención, así como los productos (por ejemplo, composiciones de materia) que contienen una cantidad detectable del compuesto. El 3-(1-metan-sulfoniloxi-etil)-fenil-éster del ácido metan-sulfónico puede ser el enantiómero (R), el enantiómero (S), o una combinación de los mismos. Por consiguiente, en la invención se incluyen las mezclas racémicas del 3-(1-metan-sulfoniloxi-etil)-fenil-éster del ácido metan-sulfónico, así como se incluyen los enantiómeros (R) y (S) aislados o enantioméricamente puros.

El 3-(1-dimetil-amino-etil)-fenil-éster del ácido metan-sulfónico mismo forma un aspecto de la invención, así como los productos (por ejemplo, composiciones de materia) que contienen una cantidad detectable de este compuesto. El 3-(1-dimetil-amino-etil)-fenil-éster

del ácido metan-sulfónico puede ser el enantiómero (R), el enantiómero (S), o una combinación de los mismos. Por consiguiente, en la invención se incluyen las mezclas racémicas del 3-(1-dimetil-amino-etil)-fenil-éster del ácido metan-sulfónico, así como se incluyen los enantiómeros (R) y (S) aislados o enantioméricamente puros.

El 3-(1-hidroxi-etil)-fenil-metan-sulfonato mismo forma un aspecto de la invención, así como los productos (por ejemplo, composiciones de materia) que contienen una cantidad detectable de este compuesto. El 3-(1-hidroxi-etil)-fenil-metan-sulfonato puede ser el enantiómero (R), el enantiómero (S), o una combinación de los mismos. Por consiguiente, en la invención se incluyen las mezclas racémicas del 3-(1-hidroxi-etil)-fenil-metan-sulfonato, así como se incluyen los enantiómeros (R) y (S) aislados o enantioméricamente puros.

El 1-(3-hidroxi-fenil)-etil-metan-sulfonato mismo forma un aspecto de la invención, así como los productos (por ejemplo, composiciones de materia) que contienen una cantidad detectable de este compuesto. El 1-(3-hidroxi-fenil)-etil-metan-sulfonato puede ser el enantiómero (R), el enantiómero (S), o una combinación de los mismos. Por consiguiente, en la invención se incluyen las mezclas racémicas del 1-(3-hidroxi-fenil)-etil-metan-sulfonato, así como se incluyen los enantiómeros (R) y (S) aislados o enantioméricamente puros.

Los ejemplos de los compuestos detectables que se pueden

encontrar en un producto directa o indirectamente obtenido a partir de la presente invención, por consiguiente, pueden incluir 1-(3-hidroxi-fenil)-etanona, (S)-3-(1-dimetil-amino-etil)-fenol, 3-(1-metan-sulfoniloxi-etil)-fenil-éster del ácido metan-sulfónico, 3-(1-dimetil-amino-etil)-fenil-éster del ácido metan-sulfónico, el catalizador de metal quirál y/o el metal de este catalizador de metal quirál.

También se incluye en la invención un proceso para la preparación de rivastigmina, el cual comprende efectuar una sustitución nucleofílica del grupo hidroxi-etilo del (R)-3-(1-hidroxi-etil)-fenol con dimetil-amina, y acilar el grupo hidroxilo fenólico del producto resultante con un agente acilante de la fórmula $C_2H_5(CH_3)NC(O)X$, en donde X es OH o un grupo activador, por ejemplo, halógeno. La sustitución nucleofílica puede proceder mediante la activación del grupo hidroxilo del radical de hidroxi-etilo, y poner en contacto el compuesto activado con dimetil-amina. El compuesto de partida de (R)-3-(1-hidroxi-etil)-fenol, en una clase de procesos, se incluye en un racemato, pero en otra clase de procesos, está en un exceso enantiomérico sobre su isómero (S), por ejemplo, un exceso del 96 por ciento o más, como se menciona anteriormente. El (R)-3-(1-hidroxi-etil)-fenol, por consiguiente, puede estar en una forma aislada. Cuando el (R)-3-(1-hidroxi-etil)-fenol no está en un exceso enantiomérico suficiente, o si se desea de otra manera un mejor exceso enantiomérico, el producto final del N-etil-N-metil-carbamato de 3-[1-dimetil-amino-etil]-fenilo se puede tratar para seleccionar el isómero (1S) deseado (rivastigmina), por ejemplo

mediante los procedimientos convencionales, tales como, por ejemplo, HPLC o el uso de un agente de resolución quiral. Como se menciona anteriormente, la acilación puede ser un proceso de acilación/formación de sal. En cualquier caso, la rivastigmina se puede convertir hasta una sal de adición de ácido de la misma; de una manera similar, la rivastigmina o su sal de adición de ácido se puede procesar adicionalmente en un producto de suministro farmacéutico.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Ahora se describirán las modalidades de la presente invención, a manera de ejemplo solamente, con referencia a los dibujos acompañantes, en donde:

La Figura 1 representa un proceso (por pasos o de otra manera) de acuerdo con la presente invención, para la formación del (S)-3-(1-dimetil-amino-etil)-fenol, que utiliza reducción catalítica asimétrica e hidrogenación de transferencia de la 1-(3-hidroxi-fenil)-etanona.

La Figura 2 representa un proceso de acuerdo con la presente invención, que utiliza reducción catalítica asimétrica e hidrogenación de transferencia de la 1-(3-hidroxi-fenil)-etanona, para formar el (R)-3-(1-hidroxi-etil)-fenol.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

La presente invención se refiere a un proceso que se apoya en la utilización de catalizadores quirales para introducir selectividad estereoquímica en una molécula objetivo de hidroxifenona. Utilizando

hidrogenación de transferencia asimétrica, una hidroxifenona, tal como la 1-(3-hidroxi-fenil)-etanona, se convierte hasta un diol altamente enantioméricamente puro con altos índices de rotación y selectividades del catalizador sin la necesidad de proteger la
5 funcionalidad del fenol libre.

La Figura 2 se refiere a las modalidades de la presente invención, y muestra la reducción quiral de la 1-(3-hidroxi-fenil)-etanona, para formar el (R)-3-(1-hidroxi-etil)-fenol. Con pasos de procesamiento adicionales adecuados, como se ejemplifican en la
10 Figura 1, el exceso enantiomérico del (R)-3-(1-hidroxi-etil)-fenol se lleva adelante hasta el producto del (S)-3-(1-dimetil-amino-etil)-fenol, el cual se puede utilizar para formar rivastigmina o tartrato ácido de rivastigmina a una gran escala.

Inicialmente, la 1-(3-hidroxi-fenil)-etanona, como se muestra en
15 las Figuras 1 y 2, se somete a una reducción quiral utilizando hidrogenación de transferencia asimétrica, para formar el (S)-3-(1-hidroxi-etil)-fenol. Por consiguiente, la hidrogenación de transferencia reduce la hidroxifenona, tal como 1-(3-hidroxi-fenil)-etanona, en una forma enantioselectiva.

20 Como se muestra en la Figura 1, el (S)-3-(1-hidroxi-etil)-fenol se puede someter a una doble mesilatación de los grupos hidroxilo en la presencia, por ejemplo, de N,N-di-isopropil-etil-amina (es decir, base de Hünig), para formar un compuesto di-mesilatado del 3-(1-metan-sulfoniloxi-etil)-fenil-éster del ácido (R)-metan-sulfónico.
25 Entonces puede haber una sustitución nucleofílica del mesilato

bencílico con dimetil-amina bajo inversión, para formar el compuesto del (S)-3-(1-dimetil-amino-etil)-fenil-éster del ácido metan-sulfónico, y entonces finalmente la disociación del mesilato fenólico con hidróxido de sodio acuoso, para formar el (S)-3-(1-dimetil-amino-etil)-fenol. El (S)-3-(1-dimetil-amino-etil)-fenol se produce en una forma enantioméricamente pura muy alta.

En un aspecto conveniente de la invención, se puede emplear la cristalización del producto para aumentar la pureza enantiomérica, por ejemplo, iniciando una separación adicional de los enantiómeros por medio de cristalización cinética de los conglomerados. La cristalización de los conglomerados tiene la ventaja de hacer posible una elevación eficiente de la pureza enantiomérica, debido a que, en términos generales, el total de cualquier exceso enantiomérico (por ejemplo, (S)-3-(1-dimetil-amino-etil)-fenol) se concentra en los cristales, dejando los licores casi racémicos enriquecidos en los otros enantiómeros. Esta resolución del conglomerado conduce a una resolución enantiomérica eficiente del 3-(1-dimetil-amino-etil)-fenol. La cristalización del conglomerado también tiene la ventaja de evitar la necesidad del enriquecimiento del enantiómero por medio de la formación de la sal diaestereomérica.

La primera etapa en el proceso de separación cinética es la preparación de una solución súper-saturada. La solución súper-saturada se puede preparar por cualquier medio en donde se ajusten las condiciones del sistema (por ejemplo, temperatura, presión, composición de solventes, etc.), para provocar que se disuelvan los

componentes del enantiómero en el solvente, y entonces se ajustan adicionalmente, de tal manera que la cantidad de cuando menos uno de los componentes del enantiómero en el solvente sea mayor que la solubilidad de ese enantiómero bajo las condiciones adicionalmente
5 ajustadas. Por ejemplo, la solución súper-saturada se puede preparar mediante la adición de un anti-solvente a la mezcla de solvente/enantiómero, en una cantidad suficiente para reducir la solubilidad de cuando menos el enantiómero deseado debajo de la cantidad presente en la mezcla. De una manera alternativa, la
10 solución súper-saturada se puede preparar mediante la concentración de la mezcla de solvente/enantiómero utilizando una destilación.

De una manera alternativa, la solución súper-saturada se puede preparar mediante el calentamiento de la mezcla de
15 solvente/enantiómero, por ejemplo, una suspensión, hasta una temperatura suficientemente alta para disolver ambos enantiómeros en el solvente, y luego el enfriamiento de la solución hasta un nivel en el cual la cantidad de uno o ambos enantiómeros en el solvente sea mayor que su solubilidad a esa temperatura. De preferencia, la
20 solución calentada es una solución homogénea.

La mezcla de solvente/enantiómero se puede calentar hasta una temperatura hasta el punto de ebullición del solvente, por ejemplo, de aproximadamente 10°C o más debajo del punto de ebullición. En un aspecto, la mezcla de solvente/enantiómero se
25 puede calentar hasta una temperatura por arriba de 40°C, por

ejemplo por arriba de 50°C, tal como por arriba de 60°C, por ejemplo, por arriba de 70°C, o por arriba de 90°C. La mezcla de solvente/enantiómero se puede calentar hasta aproximadamente 100°C, por ejemplo, hasta aproximadamente 90°C, o hasta
5 aproximadamente 80°C, tal como hasta aproximadamente 70°C.

La solución se puede enfriar por más de 5°C, por ejemplo más de 10°C, tal como más de 20°C ó 30°C. La solución se puede enfriar por menos de 100°C, por ejemplo menos de 80°C, o menos de 60°C, tal como menos de 40°C.

10 La solución se puede enfriar hasta una temperatura por arriba de su punto de congelación. Por ejemplo, la solución se puede enfriar hasta debajo de 30°C, más preferiblemente debajo de 20°C, todavía más preferiblemente debajo de 10°C, y todavía más preferiblemente debajo de 5°C. La solución se puede enfriar hasta un
15 valor igual a, o por arriba de, aproximadamente 0°C, por ejemplo, por arriba de aproximadamente 10°C, o por arriba de aproximadamente 20°C.

El solvente puede ser cualquier solvente adecuado o mezcla de los mismos capaz de disolver ambos enantiómeros, para dar un
20 sistema con un solo punto eutéctico. Los solventes adecuados incluyen los solventes no polares, por ejemplo, los solventes no polares aromáticos, tales como tolueno, benceno; solventes de acetato de alquilo, tales como acetato de metilo, etilo, o isopropilo, por ejemplo, acetato de isopropilo; solventes no polares de alquilo o
25 cicloalquilo, por ejemplo, ciclohexilo. En un aspecto preferido, el

solvente es acetato de isopropilo, o una mezcla de acetato de isopropilo y hexano o tolueno.

De una manera alternativa, el solvente puede ser un solvente polar, por ejemplo, agua, una mezcla de isopropanol/agua, o mezclas
5 alcohólicas acuosas ácidas/básicas.

En los aspectos de la invención, cuando el solvente es un solvente no polar, el contenido de agua del solvente puede ser negligible, por ejemplo menos del 0.3 por ciento en peso, por ejemplo menos del 0.03 por ciento en peso, o menos del 0.003 por
10 ciento en peso en relación con la solución.

La cristalización se puede inducir mediante la adición del enantiómero deseado en cualquier forma adecuada, con el objeto de inducir la cristalización. Por ejemplo, el enantiómero se puede agregar como uno o más cristales de siembra (opcionalmente
15 presentes como una fase sólida en un solvente), o como una solución súper-saturada que contiene al enantiómero en una forma disuelta. En este aspecto, la solución súper-saturada del enantiómero se puede introducir en la solución principal a una temperatura mayor que aquélla de la solución principal, de tal
20 manera que el enantiómero de la solución agregada forma rápidamente cristales de siembra de la forma enantiomérica deseada. Los cristales de siembra actúan como un sustrato para la formación del enantiómero deseado en forma de cristal. De preferencia, los cristales de siembra se micronizan. En un aspecto,
25 cuando menos el 90 por ciento en peso, por ejemplo cuando menos

el 99 por ciento en peso, o cuando menos el 99.9 por ciento en peso de las semillas tienen un tamaño (o la dimensión más grande en el caso de las semillas no esféricas) de menos de 400 micras, por ejemplo menos de 350 micras, o menos de 300 micras, tal como
5 menos de 275 micras. En un aspecto, cuando menos el 90 por ciento en peso, por ejemplo cuando menos el 99 por ciento en peso, o cuando menos el 99.9 por ciento en peso de las semillas tienen un tamaño (o la dimensión más grande en el caso de las semillas no esféricas) de más de 100 micras, tal como de más de 150 micras, por
10 ejemplo de más de 200 micras, o de más de 250 micras. En un aspecto, sustancialmente todas las semillas micronizadas tienen un tamaño < 275 micras. El tamaño de los cristales de siembra se puede medir utilizando cualquier técnica adecuada, tal como microscopio de electrones, o dispersión de luz dinámica, por ejemplo, utilizando un
15 instrumento Malvern Mastersizer 2000.

La masa total de los cristales de siembra del enantiómero deseado requerida es comparativamente pequeña en relación con la cantidad de enantiómero en solución, debido a que solamente se requiere una pequeña cantidad del enantiómero para actuar como
20 centro de nucleación. Por ejemplo, los cristales de siembra del enantiómero deseado se pueden agregar en una cantidad, en relación con la cantidad total del enantiómero deseado en la mezcla, de más de 0.0005 gramos/gramo, por ejemplo de más de 0.001 gramos/gramo, tal como de más de 0.005 gramos/gramo, o de más
25 de 0.01 gramos/gramo. Los cristales de siembra del enantiómero

deseado se pueden agregar en una cantidad, en relación con la cantidad total del enantiómero deseado en la mezcla, de menos de 0.1 gramos/gramo, por ejemplo de menos de 0.05 gramos/gramo, tal como de menos de 0.03 gramos/gramo.

5 Durante el paso de cristalización, el líquido se puede agitar continuamente con el objeto de maximizar la velocidad a la cual las moléculas disueltas del enantiómero preferido hacen contacto con los cristales formadores (de formación espontánea o de siembra). El tiempo en que se lleva a cabo el proceso de cristalización dependerá
10 de la pureza y del rendimiento deseados, y del exceso enantiomérico del enantiómero deseado.

En un aspecto (por ejemplo en donde la proporción del enantiómero deseado al otro enantiómero es de menos de 65:35, por ejemplo, de menos de 60:40, o de menos de 55:45), el tiempo antes
15 de comenzar la recuperación de los cristales del enantiómero purificado en seguida de la adición de las semillas puede ser mayor de 5 minutos, por ejemplo mayor de 10 minutos, tal como mayor de 15 minutos, o mayor de 20 minutos. Este tiempo también puede ser menor de 5 horas, por ejemplo menor de 2 horas, tal como menor de
20 45 minutos, o menor de 35 minutos.

En un aspecto (por ejemplo en donde la proporción del enantiómero deseado al otro enantiómero es mayor de 65:35, por ejemplo, mayor de 75:25, ó mayor de 85:15, tal como mayor de 95:5, ó mayor de 99:1), el tiempo antes de comenzar la recuperación de
25 los cristales del enantiómero purificado en seguida de la adición de

las semillas, puede ser mayor de 2 horas, por ejemplo mayor de 4 horas, tal como mayor de 8 horas, o mayor de 16 horas. Este tiempo también puede ser menor de 48 horas, por ejemplo menor de 36 horas, tal como menor de 30 horas, o menor de 24 horas.

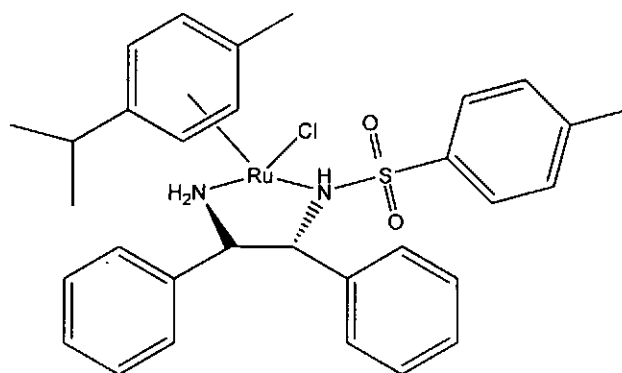
5 Los cristales del enantiómero preferido se pueden recuperar por cualquier medio adecuado, por ejemplo los cristales se pueden remover mediante filtración. Durante esta etapa, se puede detener la agitación opcional. Esto tiene el efecto de reducir el índice al cual se forman espontáneamente cualesquiera cristales del enantiómero
10 menos preferido, debido a que cualquier formación de cristal en ausencia de agitación, se controlará entonces mediante una cinética limitada por la difusión.

El procedimiento de cristalización o recristalización se puede repetir entonces por 2 o más veces, por ejemplo, 2, 3 ó 4 veces.

15 Empleando opcionalmente el procedimiento de cristalización, el (S)-3-(1-dimetil-amino-etil)-fenol de la fórmula (IX) se puede obtener en una proporción enantiomérica (S:R) de 90:10 o más alta, por ejemplo, de 95:5 o más alta, por ejemplo, de 99:1 o más alta, por ejemplo, de 99.5:0.5 o más alta, por ejemplo, de 99.9:0.1 o más alta.

20 La Figura 2 representa la hidrogenación de transferencia de la 1-(3-hidroxi-fenil)-etanona. La reacción se lleva a cabo con aproximadamente 0.4 equivalentes de NEt_3 , con aproximadamente 2 equivalentes de HCOOH , con aproximadamente el 0.1 por ciento molar de catalizador en EtOH a aproximadamente el $70 \pm 10^\circ\text{C}$,
25 durante aproximadamente 4 horas. El catalizador utilizado es como

sigue:



(VIII)

El catalizador quiral (VIII) da como resultado una conversión de
 10 aproximadamente el 99 por ciento, y una reducción selectiva de la 1-
 (3-hidroxi-fenil)-etanona de más de aproximadamente el 97.5 por
 ciento hasta el (R)-3-(1-hidroxi-etil)-fenol quiral. Los sustratos con
 grupos hidroxilo libres presentan un desafío, debido a que el oxígeno
 del hidroxilo puede enlazarse potencialmente al catalizador de
 15 rutenio usualmente empleado, y de esta manera conducir a la
 desactivación y a los bajos números de rotación.

Se ha encontrado que un sistema de hidrogenación de
 transferencia como se describe en la presente, da como resultado
 una excelente reducción estereoselectiva de las hidroxi-fenonas,
 20 tales como la 1-(3-hidroxi-fenil)-etanona.

El (S)-3-(1-dimetil-amino-etil)-fenol obtenido se puede utilizar
 entonces como un material de partida o de otra manera, por ejemplo,
 como intermediario, para la elaboración de la rivastigmina. De una
 manera específica, el material de partida se puede acilar, lo cual
 25 también significa que se puede carbamilar, con un agente acilante de

la fórmula $C_2H_5(CH_3)NC(O)X$, en donde X es OH o un grupo activador, por ejemplo, halógeno, en particular cloro, para formar rivastigmina. La rivastigmina se puede presentar en la forma de una sal de adición de ácido. Por consiguiente, el (S)-3-(1-dimetil-amino-
5 etil)-fenol bajo acilación/formación de sal puede formar tartrato ácido de rivastigmina. Bajo liberación de base, se forma entonces la rivastigmina.

Por consiguiente, la rivastigmina se puede administrar como la base libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable.
10 Las sales farmacéuticamente aceptables se pueden sintetizar a partir del compuesto progenitor mediante los métodos químicos convencionales. En términos generales, estas sales se pueden preparar mediante la reacción de las formas de base libre de la rivastigmina, con el ácido apropiado, típicamente en una cantidad
15 estequiométrica, en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos. Los ejemplos de los medios no acuosos son dietil-éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, y acetonitrilo. Las listas de las sales adecuadas se encuentran en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17ª Edición, Mack Publishing Company, Easton, Pa., US,
20 1985, página 1418, la divulgación del cual se incorpora a la presente como referencia; véase también Stahl y colaboradores, Editores, "*Handbook of Pharmaceutical Salts Properties Selection and Use*", Verlag Helvetica Chimica Acta and Wiley-VCH, 2002, en particular las Tablas 1, 2, 3 y 4, la divulgación de cuya publicación se
25 incorpora a la presente como referencia.

Los ejemplos de estas sales de adición de ácido incluyen acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, bencen-sulfonato, bisulfato, butirato, citrato, canforato, canfor-sulfonato, ciclopentan-propionato, digluconato, dodecil-sulfato, etan-sulfonato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxi-etan-sulfonato, lactato, maleato, metan-sulfonato, 2-naftalen-sulfonato, nicotinato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenil-propionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato ácido, tartrato, tiocianato, tosilato, y undecanoato.

Independientemente de que la rivastigmina se administre como la base libre o como una sal, típicamente se suministra al cuerpo a partir de un producto de suministro de fármaco, es decir, un producto a partir del cual se puede suministrar un ingrediente farmacéuticamente activo (API). Los productos de suministro de fármacos de ejemplo incluyen las composiciones farmacéuticas que comprenden el API activo y diluyentes, excipientes, o vehículos farmacéuticamente aceptables, y, opcionalmente, cuando menos un compuesto activo adicional. Estas composiciones, a manera de ejemplo, pueden ser orales o parenterales. La composición oral puede comprender cápsulas, tabletas, tabletas dispersables, o solución. Otro tipo de producto de suministro de fármacos es un parche transdérmico.

Quedará claro para los expertos en este campo que las modalidades anteriormente descritas de la presente invención son

meramente de ejemplo, y que se pueden hacer diferentes modificaciones y mejoras a las mismas sin apartarse del alcance de la presente invención. Por ejemplo, se puede utilizar un intervalo de catalizadores de metales quirales en la reducción quiral de una
5 hidroxifenona, tal como 1-(3-hidroxi-fenil)-etanona, utilizando hidrogenación de transferencia. Más aún, la forma reducida de la hidroxifenona se puede convertir hasta el amino-fenol quiral requerido utilizando cualquier medio conocido adecuado.

10

EJEMPLOS

Los siguientes procedimientos son solamente de ejemplo. Las temperaturas mencionadas se pueden variar por aproximadamente $\pm 10^{\circ}\text{C}$, y la cantidad de reactivo y solvente también se puede variar a partir de la cantidad mencionada y, por consiguiente, pueden ser
15 aproximadamente los valores mencionados.

Ejemplo 1a: (R)-3-(1-hidroxi-etil)-fenol por medio de hidrogenación de transferencia

En un reactor inerte (N_2) de 1 litro, se disolvieron 180.0 gramos de 1-(3-hidroxi-fenil)-etanona y 858 miligramos de (1R,2R)-(-)-cloro-N-(4-toluen-sulfonil-1,2-difenil-etilen-diamina)-(p-cimeno)-rutenio (o
20 (1R,2R)-(-)-N-4-toluen-sulfonil-1,2-difenil-etilen-diamina en combinación con dímero de cloruro de p-cimeno de rutenio) en 474 gramos de etanol absoluto. La solución se calentó a 70°C , y se agitó
25 durante 30 minutos. Se agregaron 54.6 gramos de trietil-amina. Se

agregaron 124.2 gramos de ácido fórmico a aproximadamente 70°C dentro de 4 horas con la máxima velocidad de agitación. La solución de la reacción se agitó a 70°C durante 4 horas, y entonces se bajó la temperatura hasta 60°C. Se agregaron 165 gramos de acetona
5 dentro de 2 horas, y se continuó la agitación a 60°C durante 2 horas. Se removieron 595 gramos de solvente mediante destilación, y se agregaron 519 gramos de tolueno a 66°C. Se removieron 257 gramos de solvente mediante destilación. Se agregaron 208 gramos de tolueno a 66°C. Se agregaron 48 gramos de etanol absoluto a 66°C,
10 y se continuó la agitación durante 30 minutos. La temperatura se bajó hasta 0°C dentro de 3 horas. Se continuó la agitación a aproximadamente 0°C durante 2 horas.

Los sólidos se filtraron y se lavaron tres veces con 230 gramos x 3 de tolueno cada vez. El producto húmedo (194.7 gramos) se secó
15 a aproximadamente 50°C/20 mbar durante cuando menos 8 horas, para dar 165.6 gramos (90 por ciento de rendimiento, proporción enantiomérica de 99.3:0.7) del (R)-3-(1-hidroxi-etil)-fenol.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 1.25 (s, 3H); 4.60 (m, 1H);
5.08 (s, 1H); 6.58 (d, 1H); 6.73 (m, 2H); 7.08 (t, 1H); 9.27 (s, 1H).

20 IR (ATR, cm^{-1}): 3382, 1617, 1590, 1481, 1407, 1372, 1294, 1269, 1168, 1085, 1070, 1009, 997, 939, 868, 787, 736, 699, 626.

64

5	Ejem- plos 1b a 1f	Catalizador (% molar)	Tiempo para completar la conversión	Producto crudo % e.e.	Rend. del producto cristali- zado %	Producto cristali- zado % e.e.
10	(1b)	(R,R)- TsDPEN ¹ (0.5 % molar)	4 h	97.6 %	-	-
	(1c)	(R,R)- TsDPEN (0.1 % molar)	5 h	95.0 %	90 %	98.7 %
15	(1d)	(R,R)- TsDPEN (0.08 % molar)	5 h	95.1 %	90 %	99.3 %
20	(1e)	(R,R,R)- CsDPEN ² (0.1 % molar)	3 h	97.1 %	-	-

¹ (1R,2R)-(-)-Cloro-N-(4-toluen-sulfonil-1,2-difenil-etilen-diamina)-(p-cimeno)-rutenio
² (R,R,R)-Cloro-N-(canfor-sulfonil-1,2-difenil-etilen-diamina)-(p-cimeno)-rutenio

5

10

Ejem- plos 1b a 1f	Catalizador (% molar)	Tiempo para completar la conversión	Producto crudo % e.e.	Rend. del producto cristali- zado %	Producto cristali- zado % e.e.
(1f)	(R,R,R)- CsDPEN (0.05 % molar)	>8 h	96.9 %	-	-

Ejemplos 1b a 1f: (R)-3-(1-hidroxi-etil)-fenol por medio de hidrogenación de transferencia

15

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, se prepararon los Ejemplos 1b a 1f:

Ejemplo 2: (S)-3-(1-dimetil-amino-etil)-fenol por medio de dimesilato y amino-mesilato

20

En un matraz de fondo redondo de 0.75 litros, con agitación mecánica, se colocaron 96.5 gramos de anhídrido metan-sulfónico, 30.0 gramos de (R)-3-(1-hidroxi-etil)-fenol, 0.27 gramos de 4-dimetil-amino-piridina, y 270 gramos de acetato de etilo, bajo nitrógeno. Se continuó la agitación a 20°C durante 15 minutos antes de enfriarse hasta 0°C. Se agregaron 74.4 gramos de N,N-di-isopropil-etil-amina (es decir, base de Hünig), a 0°C (exotérmica), dentro de 3 horas, y

25

se continuó la agitación durante 30 minutos a aproximadamente -5°C antes de calentar hasta 20°C, y de otros 30 minutos de agitación de la suspensión resultante.

En este punto se extrajo la muestra del 3-(1-metan-sulfoniloxi-
5 etil)-fenil-éster del ácido (R)-metan-sulfónico):

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , ppm): 1.70 (d, 3H); 2.84 (s, 3H);
3.18 (s, 3H); 5.75 (q, 1H); 7.30 (d, 1H); 7.38 (m, 2H); 7.49 (t, 1H).

Se agregaron 79.1 gramos de dimetil-amina gaseosa dentro de
>4 horas a 15-25°C en la fase de gas, a partir de un frasco de
10 lectura de laboratorio. La reacción fue moderadamente exotérmica.
La suspensión se agitó durante >10 horas a 20°C antes de verificar
la conversión. Se agregaron 60 gramos de agua para disolver las
sales, y se removieron aproximadamente 100 gramos de la fase
acuosa de la solución bifásica resultante.

15 Se agregaron 100 gramos de agua. Después de agitar durante
5 minutos, se removieron aproximadamente 100 gramos de la fase
acuosa.

Se agregaron 3 gramos de auxiliar de filtro Celflock 40 PL, la
solución se filtró y se transfirió a un segundo matraz de fondo
20 redondo de 0.75 litros. Las fases se separaron, y la fase acuosa se
desechó.

Se removieron 391 gramos de acetato de etilo mediante
destilación.

En este punto se extrajo la muestra del (S)-3-(1-dimetil-amino-
25 etil)-fenil-éster del ácido metan-sulfónico:

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , ppm): 1.37 (d, 3H); 2.21 (s, 3H); 3.15 (s, 3H); 3.31 (q, 1H); 7.18 (d, 1H); 7.26 (m, 2H); 7.37 (t, 1H).

IR (ATR, cm^{-1}): 3631, 2979, 2941, 2820, 2773, 1607, 1584,
5 1484, 1443, 1369, 1179, 1128, 967, 917, 823, 804, 700.

MS (ESI, m/z): 244 (100 por ciento, MH^+), 199.

Se agregaron 80 gramos de agua, y se continuó la destilación hasta que se empezó a destilar el agua. Se agregaron 87 gramos de NaOH acuoso al 30 por ciento, y la solución bifásica resultante se
10 calentó a 90°C con agitación rápida durante 2 horas. Se obtuvo una solución monofásica oscura transparente. La temperatura se bajó hasta aproximadamente 80°C . Se agregaron 174 gramos de tolueno, y el pH se ajustó a 8.7 con 24 gramos de ácido orto-fosfórico a aproximadamente 80°C . La mezcla bifásica se calentó a una
15 temperatura de aproximadamente 80°C , y se separaron las fases. La fase acuosa se desechó.

La fase de tolueno se lavó con 15 gramos de agua a 80°C . Se destilaron aproximadamente 100 gramos de tolueno.

Se agregaron 3 gramos de gel de sílice 60, y la suspensión se
20 filtró a 80°C en un matraz de fondo redondo de 0.25 litros. La torta del filtro se lavó con 17 gramos de tolueno caliente. Se agregaron 20 miligramos del (S)-3-(1-dimetil-amino-etil)-fenol suspendidos en 0.5 mililitros de tolueno a 70°C , dando como resultado la cristalización. La suspensión se mantuvo a 70°C durante 30 minutos, entonces la
25 temperatura se bajó hasta una temperatura de aproximadamente 0°C

dentro de 3 horas. Se continuó la agitación a esta temperatura durante 2 horas. Los sólidos se filtraron y se lavaron dos veces con 44 gramos de tolueno cada una. La torta del filtro húmeda (29.5 gramos) se transfirió a un matraz de fondo redondo de 0.25 litros. Se
5 agregaron 78 gramos de tolueno. La suspensión se calentó a 100°C para disolver el (S)-3-(1-dimetil-amino-etil)-fenol, y se filtró caliente sobre un filtro de placa, en un matraz de fondo redondo de 0.25 litros previamente calentado. La temperatura se bajó hasta aproximadamente 70°C, y se agregaron 20 miligramos del (S)-3-(1-
10 dimetil-amino-etil)-fenol suspendidos en 0.5 mililitros de tolueno a 70°C, dando como resultado la cristalización. La suspensión se mantuvo a 70°C durante 30 minutos, entonces la temperatura se bajó hasta 0°C dentro de 3 horas. Se continuó la agitación a esta temperatura durante 2 horas. Los sólidos se filtraron y se lavaron
15 dos veces con 25 gramos de tolueno cada una. El producto húmedo (29.2 gramos) se secó a 45°C/50 mbar durante cuando menos 8 horas, para dar 28.5 gramos (79 por ciento de rendimiento del (R)-3-(1-hidroxi-etil)-fenol, y una proporción enantiomérica >99.9:0.1 del (S)-3-(1-dimetil-amino-etil)-fenol como cristales incoloros.

20 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , ppm): 1.42 (d, 3H); 2.24 (s, 3H); 3.37 (q, 1H); 6.75 (m, 3H); 7.14 (m, 1H).

IR (ATR, cm^{-1}): 3004, 2974, 2874, 2839, 2795, 2672, 2552, 1595, 1465, 1454, 1465, 1454, 1373, 1335, 1270, 1206, 1163, 1082, 1059, 1019, 957, 911, 871, 810, 792, 706.

25 MS (ESI, m/z): 166 (100 por ciento, MH^+), 121, 79, 60, 46.

Ejemplo 3: (S)-3-(1-dimetil-amino-etil)-fenol por medio de dimesilato y amino-mesilato

En un matraz de fondo redondo de 0.75 litros, con agitación mecánica, se colocaron 96.5 gramos de anhídrido metan-sulfónico, 5 30.0 gramos de (R)-3-(1-hidroxi-etil)-fenol, 0.27 gramos de 4-dimetil-amino-piridina, y 270 gramos de acetato de etilo, bajo nitrógeno. Se continuó la agitación a 20°C durante 15 minutos antes de enfriarse hasta 0°C. Se agregaron 74.4 gramos de N,N-di-isopropil-etil-amina (es decir, base de Hünig), a 0°C (exotérmica), dentro de 3 horas, y 10 se continuó la agitación durante 30 minutos a aproximadamente -5°C antes de calentar hasta 20°C, y de 30 minutos más de agitación de la suspensión resultante.

En este punto, se extrajo la muestra del 3-(1-metan-sulfoniloxi-etil)-fenil-éster del ácido (R)-metan-sulfónico:

15 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , ppm): 1.70 (d, 3H); 2.84 (s, 3H); 3.18 (s, 3H); 5.75 (q, 1H); 7.30 (d, 1H); 7.38 (m, 2H); 7.49 (t, 1H).

Se agregaron 79.1 gramos de dimetil-amina gaseosa dentro de >4 horas a 15-25°C en la fase de gas, a partir de un frasco de lectura de laboratorio. La reacción fue moderadamente exotérmica. 20 La suspensión se agitó durante >10 horas a 20°C antes de verificar la conversión. Se agregaron 60 gramos para disolver las sales, y se removieron aproximadamente 100 gramos de la fase acuosa de la solución bifásica resultante.

Se agregaron 100 gramos de agua. Después de agitar durante 25 5 minutos, se removieron aproximadamente 100 gramos de la fase

acuosa.

Se agregaron 3 gramos de auxiliar de filtro Cellflock 40 PL, la solución se filtró y se transfirió a un segundo matraz de fondo redondo de 0.75 litros. Las fases se separaron, y la fase acuosa se
5 desechó.

Se removieron 391 gramos de acetato de etilo mediante destilación.

En este punto se extrajo la muestra del (S)-3-(1-dimetil-amino-etil)-fenil-éster del ácido metan-sulfónico:

10 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , ppm): 1.37 (d, 3H); 2.21 (s, 3H); 3.15 (s, 3H); 3.31 (q, 1H); 7.18 (d, 1H); 7.26 (m, 2H); 7.37 (t, 1H).

IR (ATR, cm^{-1}): 3631, 2979, 2941, 2820, 2773, 1607, 1584, 1484, 1443, 1369, 1179, 1128, 967, 917, 823, 804, 700.

MS (ESI, m/z): 244 (100 por ciento, MH^+), 199.

15 Se agregaron 100 gramos de agua, y el pH se ajustó a 3.8 con aproximadamente 27 gramos de ácido orto-fosfórico a 80°C . Las fases se separaron, y la fase orgánica se desechó. Se agregaron 174 gramos de tolueno fresco, y el pH se ajustó a 8.7 a una temperatura de $80 \pm 10^\circ\text{C}$ con aproximadamente 62 gramos de NaOH acuoso al
20 30 por ciento. Las fases se separaron, y la fase acuosa se desechó.

La fase de tolueno se lavó con 15 gramos de agua a 80°C . Se destilaron aproximadamente 100 gramos de tolueno.

Se agregaron 3 gramos de gel de sílice 60, y la suspensión se filtró a 80°C en un matraz de fondo redondo de 0.25 litros. La torta
25 del filtro se lavó con 17 gramos de tolueno caliente. Se agregaron 20

miligramos de (S)-3-(1-dimetil-amino-etil)-fenol suspendidos en 0.5 mililitros de tolueno a 70°C, dando como resultado la cristalización. La suspensión se mantuvo a 70°C durante 30 minutos, y entonces la temperatura se bajó hasta una temperatura de aproximadamente 0°C dentro de 3 horas. Se continuó la agitación a esta temperatura durante 2 horas. Los sólidos se filtraron y se lavaron dos veces con 44 gramos de tolueno cada una. La torta del filtro húmeda (29.5 gramos) se transfirió a un matraz de fondo redondo de 0.25 litros. Se agregaron 78 gramos de tolueno. La suspensión se calentó a 100°C para disolver el (S)-3-(1-dimetil-amino-etil)-fenol, y se filtró caliente sobre un filtro de placa, en un matraz de fondo redondo de 0.25 litros previamente calentado. La temperatura se bajó hasta aproximadamente 70°C, y se agregaron 20 miligramos del (S)-3-(1-dimetil-amino-etil)-fenol suspendidos en 0.5 mililitros de tolueno a 70°C, dando como resultado la cristalización. La suspensión se mantuvo a 70°C durante 30 minutos, entonces la temperatura se bajó hasta 0°C dentro de 3 horas. Se continuó la agitación a esta temperatura durante 2 horas. Los sólidos se filtraron y se lavaron dos veces con 25 gramos de tolueno cada una. El producto húmedo (29.2 gramos) se secó a 45°C/50 mbar durante cuando menos 8 horas, para dar 28.5 gramos (79 por ciento de rendimiento) del (R)-3-(1-hidroxi-etil)-fenol, y una proporción enantiomérica de >99.9:0.1 del (S)-3-(1-dimetil-amino-etil)-fenol como cristales incoloros.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, ppm): 1.42 (d, 3H); 2.24 (s, 3H); 3.37 (q, 1H); 6.75 (m, 3H); 7.14 (m, 1H).

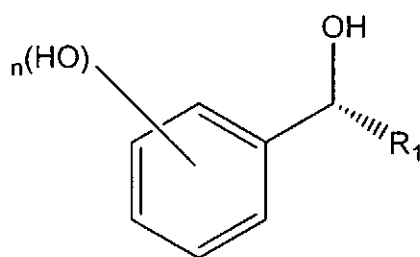
R_1 = alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 20 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 20 átomos de carbono, haluro orgánico de 2 a 20 átomos de carbono, un arilo, un grupo que contiene amina o amida;

5 $n = 1$ a 5; y

en donde esta reducción catalítica asimétrica se lleva a cabo utilizando hidrogenación de transferencia, y

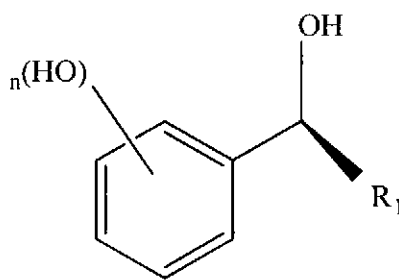
en donde esta reducción catalítica asimétrica se lleva a cabo utilizando un catalizador de metal quiral.

10 2. Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la cantidad del compuesto ópticamente activo (III) formado:



(III)

es mayor de la cantidad del compuesto ópticamente activo (IV):



(IV)

3. Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en donde la reducción catalítica asimétrica forma un exceso enantiomérico del compuesto (III) al compuesto (IV) de aproximadamente el 96 por ciento : 4 por ciento o más alto, de aproximadamente el 98 por ciento : 2 por ciento o más alto, o de aproximadamente el 99 por ciento : 1 por ciento o más alto.

4. Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde, después de un paso de cristalización, el exceso enantiomérico del compuesto (III) al compuesto (IV) es de aproximadamente el 97 por ciento : 3 por ciento o más alto, de aproximadamente el 98 por ciento : 2 por ciento o más alto, de aproximadamente el 99 por ciento : 1 por ciento o más alto, o de aproximadamente >99.5 por ciento : aproximadamente <0.5 por ciento, o de aproximadamente >99.7 por ciento: aproximadamente <0.03 por ciento.

5. Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde $n = 1$ en las fórmulas generales (I) a (IV).

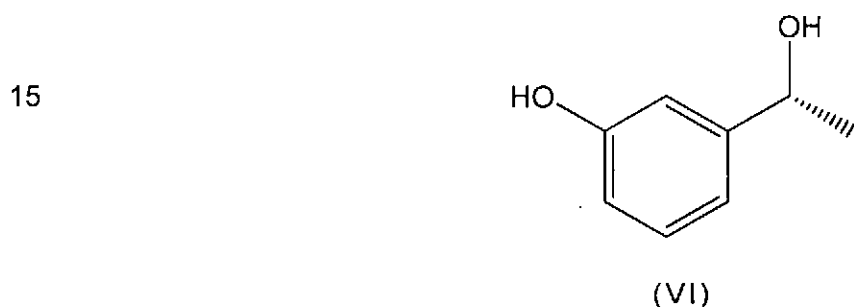
6. Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde $n = 1$ en las fórmulas generales (I) a (IV), y se presenta un grupo hidroxilo en la posición 3 sobre el anillo aromático.

7. Un proceso para la preparación de un compuesto de

acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R_1 es un alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 10 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 10 átomos de carbono, o haluro orgánico de 2 a 10 átomos de carbono.

5 8. Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R_1 se selecciona a partir de cualquiera de metilo, etilo, propilo y butilo.

10 9. Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R_1 es metilo y $n = 1$, y el compuesto preparado es el (R)-3-(1-hidroxietil)-fenol, como se muestra en seguida en la fórmula (VI):



20 10. Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la hidrogenación de transferencia se lleva a cabo utilizando un catalizador basado en metal de transición quirál.

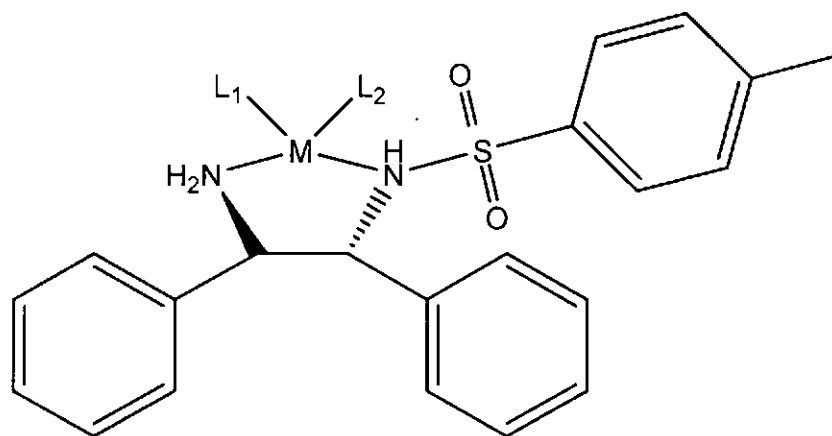
25 11. Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde

la hidrogenación de transferencia se lleva a cabo utilizando un catalizador quiral basado en metal de transición formando complejo que contiene múltiples ligandos de arilo mono-, bi-, o poli-dentados.

12. Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la hidrogenación de transferencia se lleva a cabo utilizando un catalizador basado en Ru, Rh, o Ir.

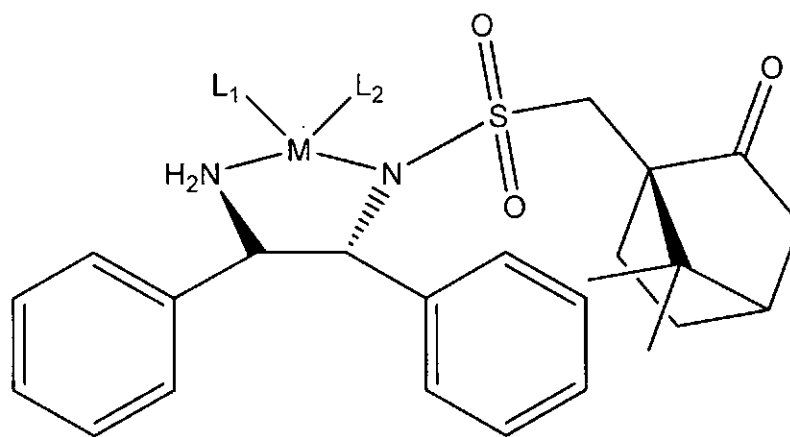
13. Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la hidrogenación de transferencia se lleva a cabo utilizando un catalizador de Ru basado en (difenil-etilen-diamina) quiral.

14. Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la hidrogenación de transferencia se lleva a cabo utilizando un catalizador de metal quiral como se muestra en la estructura (VII):



(VII)

5



(VIIa)

en donde:

10

M = un metal de transición:

L_1 = un grupo basado en arilo, un carbonilo, alquenilo de 2 a 20 átomos de carbono, o alquinilo de 2 a 20 átomos de carbono; y

L_2 = un haluro, un haluro orgánico, un haluro de boro, un sulfonato, nitrilos, carbenos, monóxido de carbono, fosfinas, un carbonilo, un grupo que contiene amina o amida.

15. Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, en donde el metal de transición M es Ru, Rh, o Ir.

20

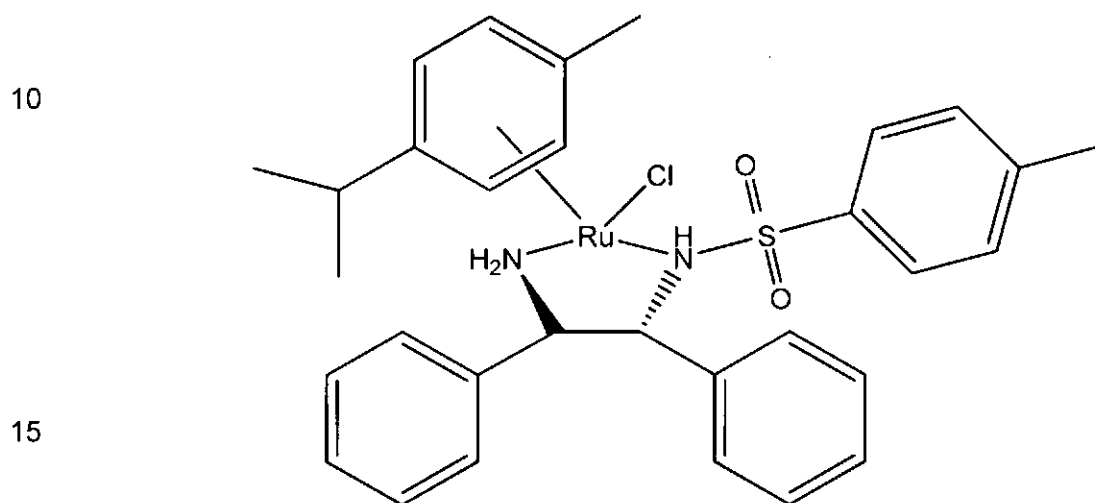
16. Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14 ó 15, en donde L_1 es *p*-cimeno, benceno, ciclo-octadieno, trifenil-fosfina, o norbornadieno

17. Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 16, en donde L_2

25

es cloruro, bromuro, yoduro, tetrafluoro-borato, tripentafluoro-fenil-borano (es decir, BARF), mesilato, trifluoro-acetato, triflato, metil-alilo, o acetil-acetonato.

18. Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la hidrogenación de transferencia se lleva a cabo utilizando un catalizador de metal quiral como se muestra en la estructura (VIII):



(VIII)

19. Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la hidrogenación de transferencia se lleva a cabo utilizando un catalizador de metal quiral seleccionado a partir de cualquiera o una combinación de los siguientes: (1R,2R)-(-)-cloro-N-(4-toluen-sulfonyl-1,2-difenil-etilen-diamina)-(p-cimeno)-rutenio; o (1R,2R)-(-)-N-4-toluen-sulfonyl-1,2-difenil-etilen-diamina en combinación con dímero de cloruro de p-cimeno de rutenio.

20. Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la hidrogenación de transferencia se lleva a cabo utilizando un catalizador de metal quirál, y el catalizador está presente en un intervalo de aproximadamente el 0.005 por ciento molar a aproximadamente el 5.0 por ciento molar, de aproximadamente el 0.01 por ciento molar a aproximadamente el 1.0 por ciento molar, o de aproximadamente el 0.05 por ciento molar a aproximadamente el 0.5 por ciento molar.

21. Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la hidroxifenona reducida forma un alcohol quirál, el cual se convierte por medio de una serie de pasos hasta un amino-alcohol quirál como sigue:

(a) llevar a cabo un paso de activación sobre los grupos hidroxilo del alcohol quirál formado, para formar los grupos hidroxi-alcohólicos activados y los grupos hidroxi-fenólicos activados sobre el alcohol quirál;

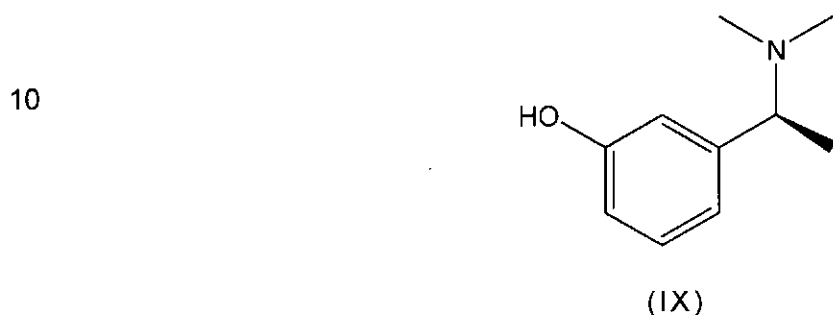
(b) llevar a cabo una sustitución nucleofílica sobre los grupos hidroxi-alcohólicos activados; y

(c) disociar los grupos hidroxi-fenólicos activados para formar el amino-alcohol quirál.

22. Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 21, en donde el paso de activación utiliza sulfonilación.

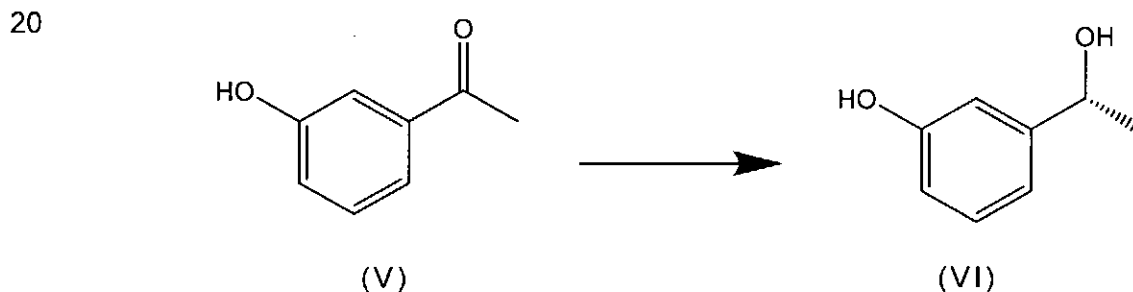
23. Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21 ó 22, en donde la sustitución nucleofílica se lleva a cabo con una amina.

24. Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21 a 23, en donde la hidroxifenona de (R)-3-(Hidroxi-etil)-fenol reducida (compuesto VI) se convierte hasta el (S)-3-(1-dimetil-amino-etil)-fenol, el cual se muestra en seguida como la estructura (IX):



25. Un proceso para la preparación del (S)-3-(1-dimetil-amino-etil)-fenol de la fórmula (IX), el cual comprende:

(a) llevar a cabo una reducción catalítica asimétrica utilizando hidrogenación de transferencia sobre la 1-(3-hidroxi-fenil)-etanona (compuesto V), para formar el (R)-3-(1-hidroxi-etil)-fenol (compuesto VI) como se muestra en seguida:



25 (b) llevar a cabo un paso de activación sobre los

grupos hidroxilo del (R)-3-(1-hidroxi-etil)-fenol formados, para formar los grupos hidroxil-alcohólicos activados y los grupos hidroxil-fenólicos activados sobre el (R)-3-(1-hidroxi-etil)-fenol;

(c) llevar a cabo una sustitución nucleofílica sobre los
5 grupos hidroxil-alcohólicos activados; y

(d) disociar los grupos hidroxil-fenólicos activados;
en donde se forma el (S)-3-(1-dimetil-amino-etil)-fenol.

26. Un proceso para la preparación del (S)-3-(1-dimetil-amino-etil)-fenol (compuesto IX), el cual comprende:

10 (a) reducir la 1-(3-hidroxi-fenil)-etanona de la fórmula (V) para formar el (R)-3-(Hidroxi-etil)-fenol de la fórmula (VI);

(b) transformar el (R)-3-(Hidroxi-etil)-fenol (compuesto VI) para formar el 3-(1-metan-sulfoniloxi-etil)-fenil-éster del ácido (R)-metan-sulfónico;

15 (c) llevar a cabo una sustitución nucleofílica sobre los grupos hidroxil-alcohólicos activados utilizando dimetil-amina; y

(d) transformar el (S)-3-(1-dimetil-amino-etil)-fenil-éster del ácido metan-sulfónico para formar el (S)-3-(1-dimetil-amino-etil)-fenol quiral.

20 27. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 24 a 26, en donde el (S)-3-(1-dimetil-amino-etil)-fenol quiral (compuesto IX) obtenido, se purifica además mediante una cristalización.

28. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 27, en donde
25 la cristalización es una cristalización cinética.

29. Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21 a 26, 27 ó 28, en donde la hidroxifenona reducida de (R)-3-(hidroxi-etil)-fenol (compuesto VI) se convierte hasta el (S)-3-(1-dimetil-amino-etil)-fenol (compuesto IX) de acuerdo con las reivindicaciones 24, 25, 26, 27 ó 28, en donde la proporción enantiomérica (S):(R) es de 90:10 o más alta, por ejemplo, de 95:5 o más alta, por ejemplo, de 99:1 o más alta, por ejemplo, de 99.5:0.5 o más alta, por ejemplo, de 99.9:0.1 o más alta.

30. Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, el cual comprende además el paso o los pasos para formar rivastigmina en la forma de una base libre, una sal, o un pro-fármaco de la misma.

31. Un proceso para la preparación de rivastigmina, el cual comprende:

(i) llevar a cabo el proceso de las reivindicaciones 25 ó 26,

(ii) acilar adicionalmente el (S)-3-(1-dimetil-amino-etil)-fenol (compuesto IX) para formar la rivastigmina,

en donde el grupo hidroxilo fenólico del producto resultante se acila con un agente acilante de la fórmula $C_2H_5(CH_3)NC(O)X$, en donde X es OH o un grupo activador, por ejemplo, halógeno, para formar el N-etil-N-metil-carbamato de [3-[(1S)-1-dimetil-amino-etil]-fenilo],

comprendiendo además el proceso opcionalmente

20

resolver el producto final del paso (ii) para resolver el N-etil-N-metil-carbamato de [3-[(1S)-1-dimetil-amino-etil]-fenilo] a partir de su isómero (1R).

32. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 31, el cual
5 comprende además:

(i) poner en contacto la rivastigmina con un ácido farmacéuticamente aceptable, para formar una sal de adición de ácido de la misma; o

(ii) incorporar la rivastigmina en un producto de
10 suministro de fármaco; o

(iii) poner en contacto la rivastigmina con un ácido farmacéuticamente aceptable, para formar una sal de adición de ácido de la misma, e incorporar la rivastigmina en un producto de suministro de fármaco.

33. El uso de un alcohol quiral preparado de acuerdo con
15 cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en la preparación de un material de partida de un ingrediente farmacéutico activo para la producción de composiciones farmacéuticas.

34. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación
20 33, en donde el material de partida de ingrediente farmacéutico activo es el (S)-3-(1-dimetil-amino-etil)-fenol.

35. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación
34, en donde se utiliza el (S)-3-(1-dimetil-amino-etil)-fenol preparado para formar una composición farmacéutica, la cual comprende
25 rivastigmina o tartrato ácido de rivastigmina.

RESUMEN

Un proceso catalítico para la preparación de compuestos ópticamente activos y su conversión posteriormente hasta las sustancias de fármaco deseadas. En particular, el proceso se refiere a la preparación del (S)-3-(1-dimetil-amino-etil)-fenol utilizando reducción catalítica asimétrica e hidrogenación de transferencia, proporcionando de esta manera una mejor ruta para la formación de sustancias de fármaco, tales como rivastigmina y tartrato ácido de rivastigmina.

* * * * *

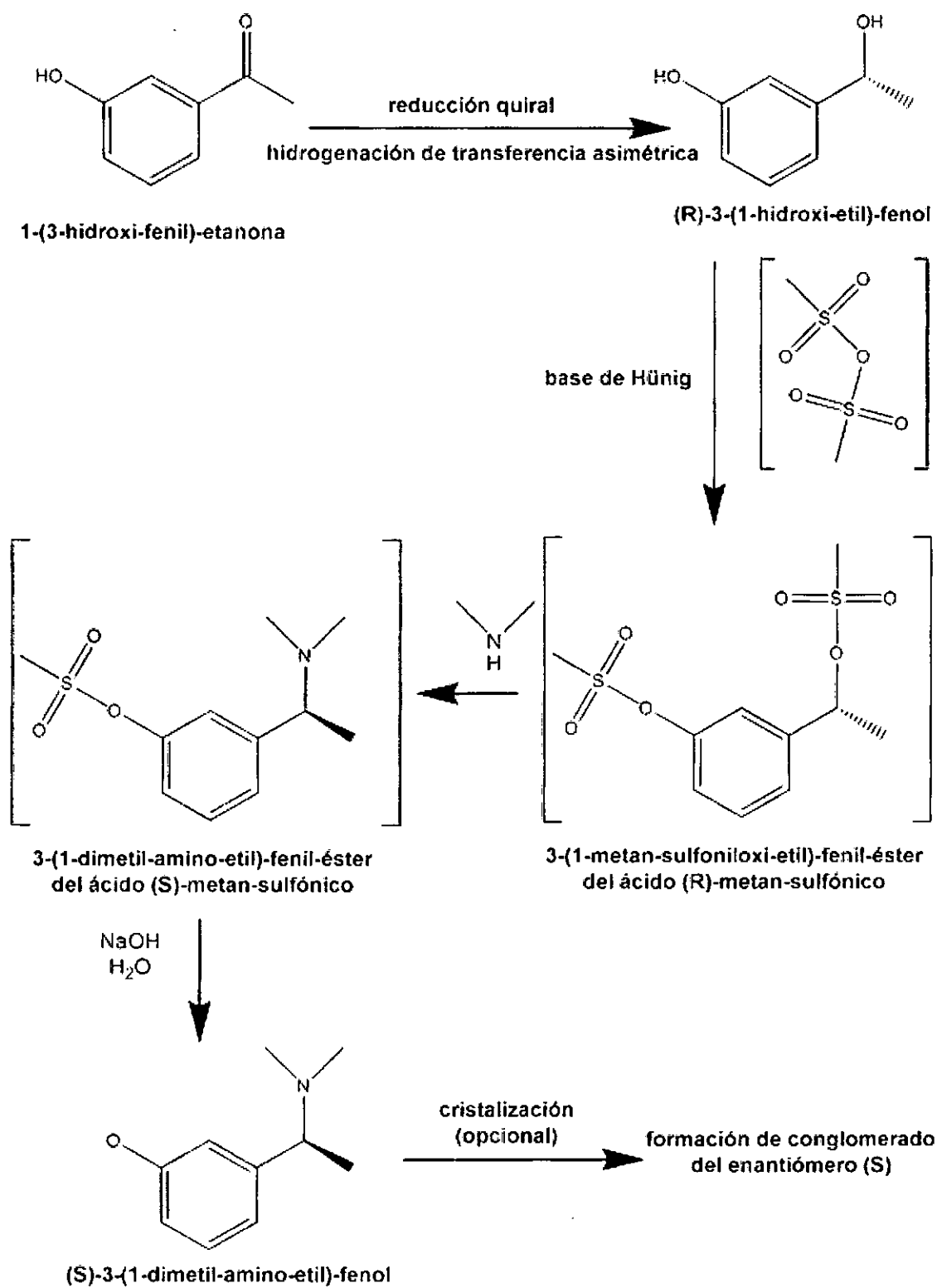


FIG. 1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2009/067821

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07B53/00 C07C37/00 C07C213/08 C07C269/06 C07C39/11
C07C271/44 C07C215/50 C07C309/64

ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07B C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	WO 2009/132443 A1 (KANATA CHEMICAL TECHNOLOGIES I [CA]; ABDUR-RASHID KAMALUDDIN [CA]; AMO) 5 November 2009 (2009-11-05) Penultimate entry in table 5 on p.37; claim 29; example 4a	1-39
X	US 2008/234525 A1 (UTSUMI NORIYUKI [JP] ET AL UTSUMI NORIYUKI [JP] ET AL) 25 September 2008 (2008-09-25) claim 4; example 26	1-39
X	EP 1 741 693 A1 (INST NAGOYA IND SCIENCE RES [JP] INST NAGOYA IND SCIENCE RES [JP]; KAN) 10 January 2007 (2007-01-10) claims 1-10; example 48	1-39
	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 May 2010

Date of mailing of the international search report

27/05/2010

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Cooper, Simon

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2009/067821

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/058804 A1 (AVECIA PHARMACEUTICALS LTD [GB]; FIELDHOUSE ROBIN [GB]) 30 June 2005 (2005-06-30) page 18, line 15 - page 19, line 21; examples 1-5,10,11 -----	1-39
X	KIM MAHN-JOO ET AL: "Asymmetric transformations of acyloxyphenyl ketones by enzyme-metal multicatalysis" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, EASTON.; US LNKD-DOI:10.1021/J0026122M, vol. 67, no. 26, 26 November 2002 (2002-11-26), pages 9481-9483, XP002385860 ISSN: 0022-3263 Scheme 1; final paragraph before the experimental section on p.9482 -----	33-35

29

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2009/067821

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2009132443 A1	05-11-2009	NONE	
US 2008234525 A1	25-09-2008	WO 2006137167 A1 WO 2006137195 A1	28-12-2006 28-12-2006
EP 1741693 A1	10-01-2007	CN 1926083 A WO 2005092825 A1 US 2007225528 A1	07-03-2007 06-10-2005 27-09-2007
WO 2005058804 A1	30-06-2005	NONE	

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 53442-WO-PCT	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP2009/067821	International filing date (day/month/year) 23/12/2009	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 24/12/2008
Applicant NOVARTIS AG		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box No. II)

3. ☒ Unity of invention is lacking (see Box No. III)

4. With regard to the title,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the drawings,

a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____

- ☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention

b. ☒ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2009/067821

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07B53/00 C07C37/00 C07C213/08 C07C269/06 C07C39/11
 C07C271/44 C07C215/50 C07C309/64

ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07B C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	WO 2009/132443 A1 (KANATA CHEMICAL TECHNOLOGIES I [CA]; ABDUR-RASHID KAMALUDDIN [CA]; AMO) 5 November 2009 (2009-11-05) Penultimate entry in table 5 on p.37; claim 29; example 4a	1-39
X	US 2008/234525 A1 (UTSUMI NORIYUKI [JP] ET AL UTSUMI NORIYUKI [JP] ET AL) 25 September 2008 (2008-09-25) claim 4; example 26	1-39
X	EP 1 741 693 A1 (INST NAGOYA IND SCIENCE RES [JP] INST NAGOYA IND SCIENCE RES [JP]; KAN) 10 January 2007 (2007-01-10) claims 1-10; example 48	1-39
	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 May 2010

Date of mailing of the international search report

27/05/2010

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Cooper, Simon



No. 11-081447-00000-0000

Fecha: 2011-06-29 17:08:01

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR 1486/00

Tra. 11 PATENTEIYI

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 80

PATENTE DE INVENCION ☐

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☒	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
NOVARTIS AG

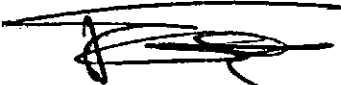
REFERENCIA	Radicación No.	11 081447
	Solicitud internacional	PCT/EP2009/067821
	Fecha inicio fase nacional	24/07/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

12079

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de diez reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 05 AGO. 2011
adpa11 