



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 356 269**

51 Int. Cl.:  
**C07D 211/22** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07805737 .9**

96 Fecha de presentación : **25.07.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2046743**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **15.04.2009**

54 Título: **Procedimiento para preparar fexofenadina.**

30 Prioridad: **27.07.2006 IT MI06A1492**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**06.04.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**06.04.2011**

73 Titular/es: **ARCHIMICA S.R.L.**  
**Via Vittor Pisani 16**  
**20124 Milano, IT**

72 Inventor/es: **Bertolini, Giorgio;**  
**Gallina, Maurizio;**  
**Motta, Giuseppe y**  
**Vergani, Domenico**

74 Agente: **Arias Sanz, Juan**

ES 2 356 269 T3

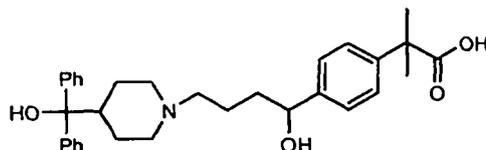
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Procedimiento para preparar fexofenadina.

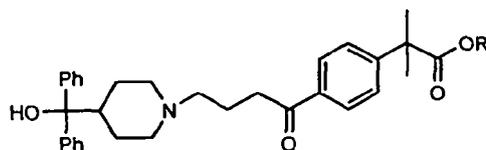
5 Procedimiento para preparar fexofenadina que comprende la hidrólisis del éster alquílico del ácido 4-[4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidil]-1-oxobutil]- $\alpha,\alpha$ -dimetilbencenoacético al ácido 4-[4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidil]-1-oxobutil]- $\alpha,\alpha$ -dimetilbencenoacético que se hidrogena catalíticamente como sal de carboxilato de fexofenadina.

10 La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar fexofenadina, cuya fórmula se muestra a continuación.



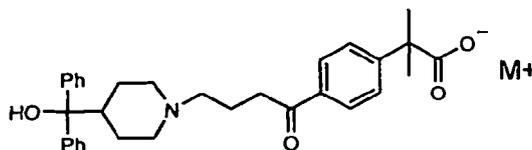
FÓRMULA I

25 El procedimiento proporciona la hidrólisis del éster alquílico del ácido 4-[4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidil]-1-oxobutil]- $\alpha,\alpha$ -dimetilbencenoacético, que también se muestra a continuación,



FÓRMULA II

40 en la que R es un grupo alquilo, en una mezcla de agua y opcionalmente un disolvente orgánico, en presencia de una base, mediante la obtención de la sal de carboxilato del ácido 4-[4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidil]-1-oxobutil]- $\alpha,\alpha$ -dimetilbencenoacético, que se muestra a continuación,



FÓRMULA III

55 en la que M<sup>+</sup> es el catión de la sal de carboxilato (o, en otras palabras, el catión de la base usada en la hidrólisis), que se reduce directamente como carboxilato en un entorno básico con hidrógeno en presencia de un catalizador adecuado para dar el carboxilato de fexofenadina, que precipita al neutralizar la disolución.

60 **Técnica anterior**

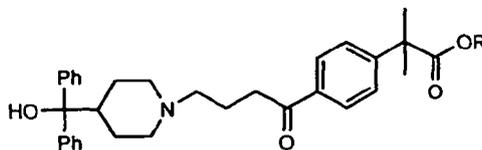
Los procedimientos para preparar fexofenadina que parten del compuesto de fórmula II recogidos en la bibliografía describen como procedimiento preferido de reducción del grupo cetona la reducción con borohidruro de sodio como, por ejemplo, se describe en el documento US4254129. Esta reacción se puede llevar a cabo antes o después de la hidrólisis del éster. Los procedimientos de reducción catalítica mencionados se han descrito como menos eficaces. Estas reacciones se llevan a cabo en disolventes orgánicos del compuesto de Fórmula II o su ácido parental. En estas condiciones, se ha demostrado que el rendimiento de la reacción es bastante bajo debido a la formación de una

## ES 2 356 269 T3

impureza causada por la hidrogenolisis completa y la pérdida de uno o ambos oxígenos en la posición bencilo, y que representa aproximadamente un 32% del producto derivado de la hidrogenolisis.

### Descripción de la invención

En el procedimiento novedoso, el compuesto de Fórmula II



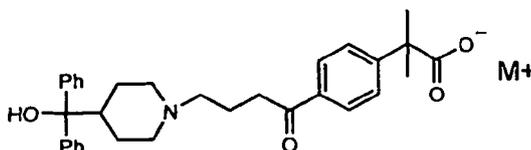
FÓRMULA II

en la que R es un grupo alquilo, preferiblemente un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, aún más preferiblemente metilo, se disuelve o suspende en una mezcla de disolvente orgánico y agua, en presencia de una base, o solamente en agua y base, y se hidroliza con agitación a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de reflujo de la mezcla.

El disolvente orgánico preferiblemente es un disolvente polar, normalmente de tipo prótico, preferiblemente un alcohol C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, aún más preferiblemente metanol. La base es preferiblemente de naturaleza inorgánica, tal como, por ejemplo, el hidróxido de un metal alcalino o alcalinotérreo, aún más preferiblemente NaOH.

Dicho disolvente orgánico, cuando se usa, está presente en relaciones comprendidas en el intervalo de 0,25 - 16 volúmenes respecto al agua; o dicha mezcla de agua y disolvente orgánico está presente preferiblemente en 6-7 volúmenes respecto al compuesto II; la base, a su vez, se usa preferiblemente con un exceso molar respecto al compuesto de fórmula II, preferiblemente con una relación molar entre 3 y 5.

El compuesto de Fórmula III se obtiene a partir de esta reacción

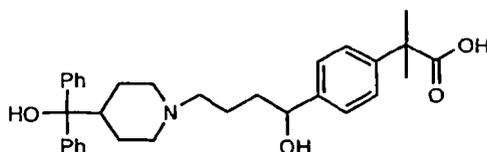


FÓRMULA III

en la que M<sup>+</sup> es el catión de la sal de carboxilato, preferiblemente Na<sup>+</sup>.

Al sistema así obtenido se agrega un catalizador de hidrogenación adecuado de tipo metálico, preferiblemente seleccionado entre paladio, platino o rutenio adecuadamente soportados (preferiblemente paladio sobre carbón), y se hidrogena a una temperatura comprendida entre 0°C y el punto de ebullición del disolvente a una presión en el intervalo de 1 - 100 bares, preferiblemente 1 - 10 bares.

Fexofenadina, Fórmula I, se obtiene a partir de la reacción de hidrogenación



FÓRMULA I

que se precipita a continuación al neutralizar la base presente en la disolución con un ácido, preferiblemente ácido acético.

Los ejemplos que siguen son meramente ilustrativos, y no son limitantes de la invención.

## ES 2 356 269 T3

### Ejemplo 1

En un matraz de cuatro bocas provisto de agitación mecánica, se introducen 100 g del éster metílico del ácido 4-[4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidil]-1-oxobutil]- $\alpha,\alpha$ -dimetilbencenoacético, 600 ml de metanol y 60 ml de hidróxido de sodio al 30%. La mezcla se calienta a reflujo y se mantiene con agitación durante aproximadamente 5 horas. Cuando el éster está completamente hidrolizado, se introducen en el reactor 10 g de paladio sobre carbón al 5% y se hidrogenan a 50°C y 6 bares de presión hasta la conversión completa de la bencilcetona en el correspondiente alcohol. Tras completarse la reacción, el catalizador se filtra y se precipita la fexofenadina por ajuste del pH a 5-8 con ácido acético. El sólido obtenido se filtra y se seca a vacío a 65°C.

Se obtienen de promedio 85 g de fexofenadina bruta con una pureza según HPLC > 99%. Temperatura de hidrogenación óptima: 35 - 45°C; pH de precipitación 5-6.

### Ejemplo 2

En un matraz de cuatro bocas provisto de agitación mecánica, se introducen 100 g del éster metílico del ácido 4-[4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidil]-1-oxobutil]- $\alpha,\alpha$ -dimetilbencenoacético, 600 ml de agua, 150 ml de isopropanol y 73 ml de hidróxido sódico al 30%. La mezcla se calienta a reflujo y se mantiene con agitación durante aproximadamente 5 horas. Cuando el éster está completamente hidrolizado, se introducen en el reactor 10 g de paladio sobre carbón al 5% y se hidrogenan a 50°C y 6 bares de presión hasta la conversión completa de la bencilcetona en el correspondiente alcohol. Tras completarse la reacción, el catalizador se filtra y se precipita la fexofenadina por ajuste del pH a 5-8 con ácido acético. El sólido obtenido se filtra y se seca a vacío a 65°C.

Se obtienen de promedio 85 g de fexofenadina bruta con una pureza según HPLC > 99%. Temperatura de hidrogenación óptima: 35-45°C; pH de precipitación 5-6.

### Ejemplo 3

En un matraz de cuatro bocas provisto de agitación mecánica, se introducen 100 g de éster metílico del ácido 4-[4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidil]-1-oxobutil]- $\alpha,\alpha$ -dimetilbencenoacético, 600 ml de metanol y 60 ml de hidróxido sódico al 30%. La mezcla se calienta a reflujo y se mantiene con agitación durante aproximadamente 5 horas. Cuando el éster está completamente hidrolizado, se introducen en el reactor 10 g de paladio sobre carbón al 5% y se hidrogenan a 50°C y 10 bares de presión hasta la conversión completa de la bencilcetona en el correspondiente alcohol. Tras completarse la reacción, el catalizador se filtra y se precipita la fexofenadina por ajuste del pH a 5-8 con ácido acético. El sólido obtenido se filtra y se seca a vacío a 65°C.

Se obtienen de promedio 85 g de fexofenadina bruta con una pureza según HPLC > 99%. Temperatura de hidrogenación óptima: 35 -45°C; pH de precipitación 5-6.

### Ejemplo 4 [Comparativo]

En un matraz de cuatro bocas equipado con un agitador mecánico, se introducen 100 g de éster metílico del ácido 4-[4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidil]-1-oxobutil]- $\alpha,\alpha$ -dimetilbencenoacético y 600 ml de metanol. Cuando el éster se solubiliza completamente, se introducen en el reactor 10 g de paladio sobre carbón al 5% y se hidrogenan a 50°C y 6 bares de presión hasta la conversión completa de la bencilcetona en el correspondiente alcohol. Tras completarse la reacción, el catalizador se filtra, se agregan 60 ml de hidróxido de sodio al 30% y la mezcla se calienta a reflujo y se mantiene con agitación hasta la completa hidrólisis del éster, aproximadamente unas 5 horas. La fexofenadina precipita al ajustar el pH a 5-8 con ácido acético. El sólido obtenido se filtra y se seca a vacío a 65°C.

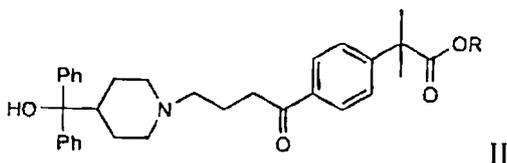
Se obtienen 55 g de fexofenadina con una pureza según HPLC de aproximadamente un 60% y una impureza con A% igual a 32, que, según el cálculo del peso molecular, tiene un oxígeno menos.

# ES 2 356 269 T3

## REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar fexofenadina en la que un compuesto de fórmula

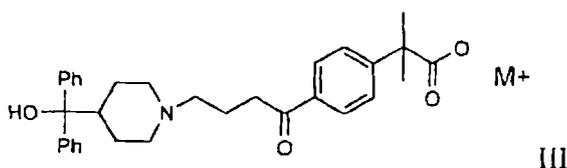
5



10

en la que R es un grupo alquilo, se hidroliza en presencia de una base para dar el compuesto de fórmula

15



20

en la que M<sup>+</sup> es el catión de la sal de carboxilato, que a su vez se hidrogena *en presencia de un catalizador de hidrogenación* para dar fexofenadina.

25

2. Un procedimiento según la reivindicación 1 en el que R un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, preferiblemente metilo.

3. Un procedimiento según la reivindicación 1 en el que dicha hidrólisis se lleva a cabo en una mezcla de disolvente orgánico y agua o solamente en agua.

30

4. Un procedimiento según la reivindicación 3 en el que dicho disolvente orgánico es un disolvente orgánico polar, preferiblemente prótico.

35

5. Un procedimiento según la reivindicación 3 en el que dicho disolvente orgánico es un alcohol C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, preferiblemente metanol.

6. Un procedimiento según la reivindicación 3 en el que dicho disolvente orgánico está presente en relaciones en el intervalo de 0,25 - 16 volúmenes respecto al agua.

40

7. Un procedimiento según la reivindicación 3 en el que dicha mezcla de agua y disolvente orgánico está presente en 6-7 volúmenes con relación al compuesto.

8. Un procedimiento según la reivindicación 1 en el que dicha base se usa con un exceso molar con relación al compuesto de fórmula II, preferiblemente en una relación molar de 3 a 5.

45

9. Un procedimiento según la reivindicación 1 en el que dicha base es el hidróxido de un metal alcalino o alcalino-térreo, preferiblemente NaOH.

10. Un procedimiento según la reivindicación 1 en el que M<sup>+</sup> es Na<sup>+</sup>.

50

11. Un procedimiento según la reivindicación 1 en el que dicho catalizador se selecciona entre paladio, platino y rutenio.

12. Un procedimiento según la reivindicación 1 en el que dicho catalizador es paladio soportado en carbono.

55

13. Un procedimiento según la reivindicación 1 en el que dicha hidrogenación se lleva a cabo a una temperatura entre 0°C y el punto de ebullición del disolvente.

14. Un procedimiento según la reivindicación 1 en la que dicha hidrogenación se lleva a cabo a una presión en el intervalo de 1 - 100 bares, preferiblemente 1 - 10 bares.

60

65