



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 361 343**

51 Int. Cl.:
C07D 295/205 (2006.01)
C07D 295/073 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07022670 .9**
96 Fecha de presentación : **22.11.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2062881**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.05.2009**

54 Título: **Procedimiento para obtener N-(difenilmetil)piperazinas.**

30 Prioridad: **21.11.2007 US 989528 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.06.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.06.2011

73 Titular/es: **SYNTHON B.V.**
Microweg 22
6545 CM Nijmegen, NL

72 Inventor/es: **Zhu, Jie**

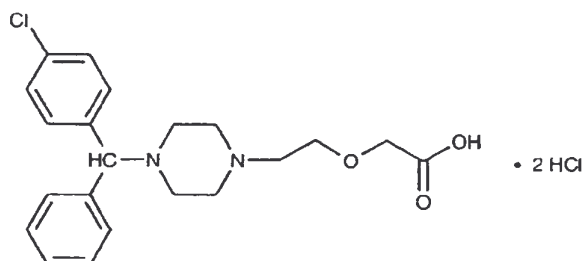
74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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 obtener N-(difenilmetil)piperazinas.

La cetirizina, químicamente ácido 2-[4-[(4-clorofenil)-fenil-metil]piperazin-1-il]etoxiacético, es un ingrediente activo farmacéutico útil. Es un antihistamínico cuyos efectos principales están mediados a través de la inhibición selectiva de los receptores H₁. Este fármaco antialérgico lo comercializa la empresa UCB (que es también el creador del fármaco) y/o Pfizer con el nombre comercial Zyrtec®, en forma de una sal de dihidrocloruro (a menudo denominada "hidrocloruro de cetirizina") tal como se muestra a continuación.



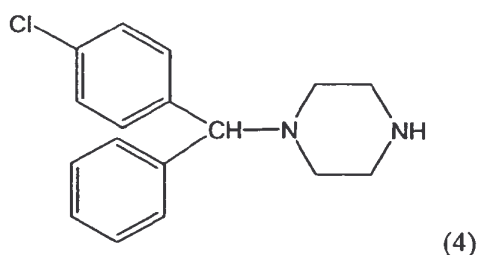
El fármaco está indicado para el alivio de los síntomas asociados a la rinitis alérgica estacional o rinitis alérgica perenne, así como para el tratamiento de las manifestaciones cutáneas sin complicaciones de la urticaria idiopática crónica en adultos y en niños de 6 meses de edad o mayores.

La cetirizina tiene un carbono asimétrico, y por lo tanto se puede resolver hasta los enantiómeros. El enantiómero farmacéuticamente activo de la cetirizina racémica es la levocetirizina, que es el enantiómero (R) de cetirizina. Se lanzó un medicamento que comprendía levocetirizina en el primer cuatrimestre de 2001 en Alemania, seguido por un lanzamiento en toda Europa. La levocetirizina se comercializa también como la sal de dihidrocloruro, con el nombre comercial Xyzaal®.

La cetirizina se describió en el documento US 4.525.358 (documento EP 58146). La levocetirizina se describió específicamente en el documento GB2225321. El método de uso de la levocetirizina se ha descrito en el documento US 5.698.558 (documento EP 663828).

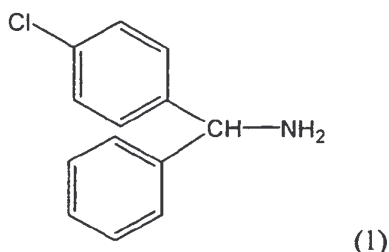
De manera convencional, se puede obtener levocetirizina mediante la resolución de los enantiómeros de cetirizina tal como se ha propuesto en general, p.ej., en el documento WO 94/06429. Sin embargo, la eficacia de tal procedimiento aparentemente no es elevada, y por lo tanto se prefiere producir levocetirizina a partir de un intermedio enantioméricamente puro.

Un intermedio útil es el compuesto de fórmula (4)



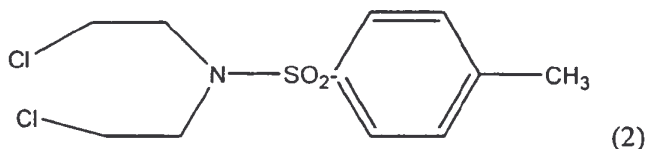
La presencia de un carbono cuaternario en la fórmula (4) indica que el compuesto se puede obtener en forma de un racemato o en forma de un único enantiómero, en particular en forma del enantiómero (R). Este intermedio se puede convertir en cetirizina o en los análogos relacionados, en particular en cetirizina racémica o levocetirizina, mediante diversos procedimientos conocidos, p.ej., mediante los procedimientos resumidos en el documento US 4.525.358. La resolución del intermedio (4) hasta los enantiómeros mediante ácido L-tartárico, así como el procedimiento para producir levocetirizina a partir del enantiómero correspondiente de (4), se describió en el documento GB2225321. Sin embargo, el rendimiento y la eficacia de la resolución son insuficientes, tal como se demuestra en el documento US 5.478.941.

El material de partida útil para producir el compuesto (4) es el compuesto de fórmula (1), muy conocido y disponible comercialmente,

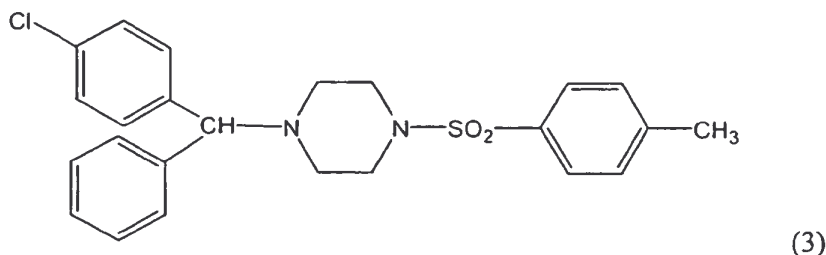


De manera similar al compuesto (4) anterior, el compuesto (1) se puede obtener en forma de un racemato o en forma de un único enantiómero, en particular en forma del enantiómero (R). Se sabe que el compuesto racémico (1) se puede resolver de manera fácil y eficaz hasta los enantiómeros mediante una cristalización fraccionada, preferiblemente mediante la cristalización de las sales con ácido L-tartárico (véase el documento US 5.478.941). Esto hace que el compuesto (1) sea un intermedio importante, en particular en la síntesis de un compuesto (4) enantioméricamente puro.

En un procedimiento conocido para la producción del compuesto (4) descrito en el documento EP 617028 (documento US 5.478.941), el compuesto racémico de fórmula (1) y/o su enantiómero (R) se someten a una condensación con el compuesto de fórmula (2) de bis-cloroetilamina sulfonada en N,

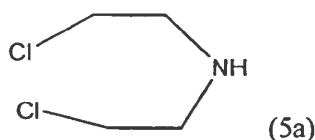


para formar el compuesto de fórmula (3).



El compuesto (3) se desprotege después para formar el intermedio clave de fórmula general (4). Una desventaja, sin embargo, con el uso del compuesto de fórmula (2) en la síntesis del compuesto de fórmula (4) es la necesidad de usar un agente desprotector fuerte. El grupo protector de tosilo se puede eliminar de manera eficaz solamente mediante el uso de una disolución de bromuro de hidrógeno en ácido acético. Este agente es extremadamente corrosivo, irritante y tóxico, de manera que se deben usar medidas especiales al emplear este material.

En principio, se podría esperar que se pudiese usar también un compuesto sin proteger de fórmula (5a)

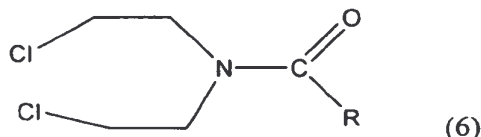


para el acoplamiento con el compuesto (1). Esto evitaría la etapa de desprotección y formaría directamente el compuesto (4). Pero esta opción no es satisfactoria. En primer lugar, el compuesto (5a) es un compuesto extremadamente tóxico ("gas mostaza"), y en segundo lugar la reacción va acompañada por una gran cantidad de subproductos que se generan en particular a partir de la auto-condensación del compuesto (5). Así, es claramente preferible el uso de una bis-haloetilamina protegida en N. Pero también se ha informado que no son satisfactorios otros compuestos protegidos en N potencialmente útiles, p.ej. un grupo protector de carbonilo, alquilo o trifenilmetilo. Los documentos US 5.478.941 y EP 955295 enseñan que el compuesto de fórmula (2) de N-tosilo anteriormente mencionado es el único compuesto útil para la reacción de acoplamiento con (1). Los análogos protegidos (un grupo

protector de carbonilo, alquilo, o tritilo) provocaron una racemización importante del compuesto (1) durante la reacción de acoplamiento y/o la formación de subproductos indeseados.

El documento WO 2007/066163 (documento EP1963296) describe un procedimiento para la preparación de carbamatos ópticamente activos, que son intermediarios para la preparación de cetirizina. Estos intermediarios se forman mediante una reacción de 1-(4-clorofenil)-metilfenil-amina con bis-(2-cloroetil)amina protegida con el grupo saliente fácilmente eliminable 2,2,2-tricloroetoxi. Se informa que debido a las condiciones drásticas de la reacción de ciclación, este grupo saliente se elimina de manera prácticamente total.

Opalca C.J. et al. (Synthesis 1995 (7), págs. 766-768) informa que la reacción de acoplamiento falló si se usaron las amidas de fórmula 6, en la que R representa un sustituyente terminado en carbono.

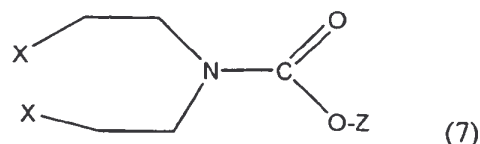
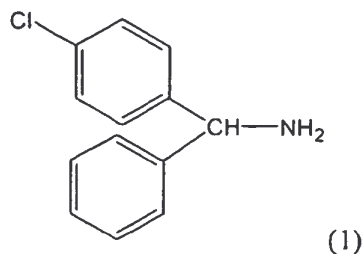


Así, hasta ahora se ha demostrado que otros grupos protectores son inadecuados. Sería deseable tener un procedimiento alternativo para producir el compuesto de fórmula general (A), en particular para producir el racemato o el enantiómero R del mismo.

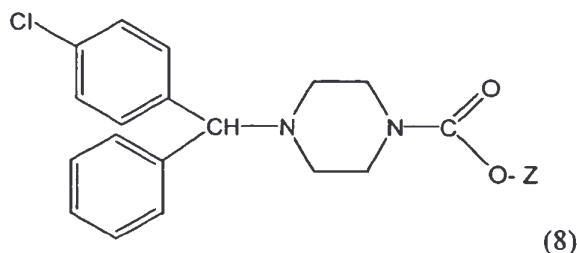
Sumario de la Invención

La presente invención se refiere al descubrimiento de un grupo protector adecuado y un procedimiento conveniente para producir cetirizina, lo que incluye levocetirizina. Por lo tanto, la invención se refiere a un procedimiento que comprende:

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (1) con un compuesto de fórmula (7) en presencia de una base,

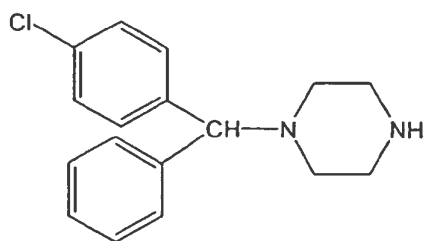


para formar un compuesto de fórmula (8):



en la que X es un grupo saliente reactivo con una amina, preferiblemente un grupo halo tal como un grupo cloro o bromo; o un grupo sulfonilo tal como un grupo mesiloxi, besiloxi o tosiloxi; y preferiblemente X es un grupo cloro; Z es un grupo fenilo; y

b) desproteger dicho compuesto de fórmula (8), preferiblemente mediante una hidrólisis alcalina, para formar un compuesto de fórmula (4)



(4).

El compuesto de fórmula (4) se puede convertir en un compuesto de cetirizina. Los compuestos de fórmulas (1), (8), y (4) pueden ser racémicos o sustancialmente un único enantiómero, generalmente el enantiómero (R). Cada una de las fórmulas anteriores incluye las sales de los compuestos. Además, estos compuestos se pueden usar en la preparación de cetirizina y las sales de la misma.

Otro aspecto de la invención se refiere a los compuestos de fórmulas (7) y (8). En general, X es cloro y Z es fenilo. Los compuestos pueden ser racémicos o sustancialmente el enantiómero (R).

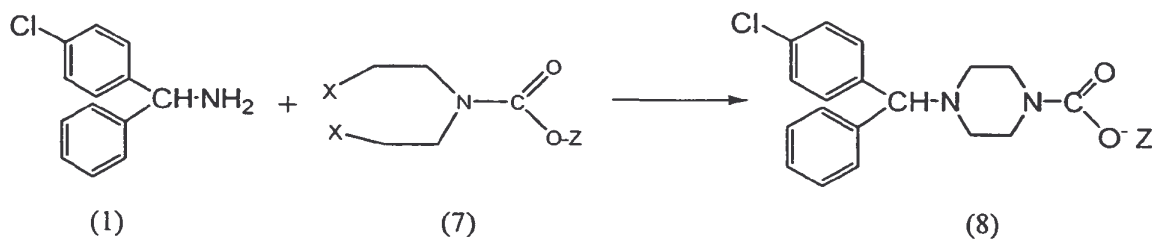
Un aspecto adicional de la invención se refiere a una sal cristalina de adición de ácido oxálico de un compuesto de fórmula (4). El oxalato permite el aislamiento del compuesto de fórmula (4) y se puede almacenar.

Descripción Detallada de la Invención.

La presente invención trata de un procedimiento alternativo para producir el compuesto de fórmula (4), que es el intermedio clave en la síntesis de compuestos farmacéuticamente útiles que incluyen los compuestos de cetirizina. El uso del grupo protector de éster posibilita unas condiciones de desprotección menos rigurosas sin provocar la racemización. Así, el compuesto de fórmula (1) se puede convertir en el compuesto (4) mediante un procedimiento más conveniente sin el uso del agente corrosivo y tóxico de HBr en ácido acético.

Tal como se usa en la presente memoria, todas las fórmulas químicas que tienen un carbono quiral, p.ej., (1), (4), (7), y (8), incluyen tanto las mezclas de los enantiómeros, tales como un racemato, como sustancialmente un único enantiómero; es decir, al menos un 90% de pureza óptica, preferiblemente al menos un 95% de pureza óptica, y que incluye al menos un 98% y al menos un 99% de pureza óptica. De manera similar, todas las fórmulas químicas, p.ej., (1) a (8), incluyen las sales de adición de ácido de las mismas a menos que se indique de manera explícita al contrario. Por ejemplo, el compuesto de partida (1) puede reaccionar en forma de una base, o en forma de una sal de adición de ácido, por ejemplo en forma del hidrocloreuro.

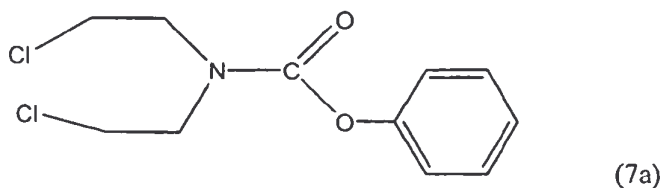
En la primera etapa del procedimiento de la presente invención, el compuesto de fórmula (1), un racemato, un único enantiómero del mismo o mezclas de cualquiera de los anteriores, se hace reaccionar, en general en una fase líquida, con el compuesto de fórmula general (7) para producir el compuesto de fórmula (8).



En las fórmulas (7) y (8), Z es un grupo alquilo C1-C20 lineal o ramificado, un grupo aralquilo C7-C20, un grupo arilo/alquilarilo C6-C20, cada uno de los grupos además con la posibilidad de estar sustituidos con uno a cuatro grupos halógeno, alcoxi, amino, y/o nitro. Preferiblemente, Z es un grupo fenilo.

El compuesto (7) contiene también dos grupos salientes X iguales que son reactivos con la amina primaria del compuesto (1) para formar el anillo de piperazina. Tales grupos X pueden estar representados por un grupo halógeno, o un grupo sulfonilo tal como un grupo mesiloxi, besiloxi, anisilsulfoniloxi o tosiloxi; preferiblemente X es un grupo cloro.

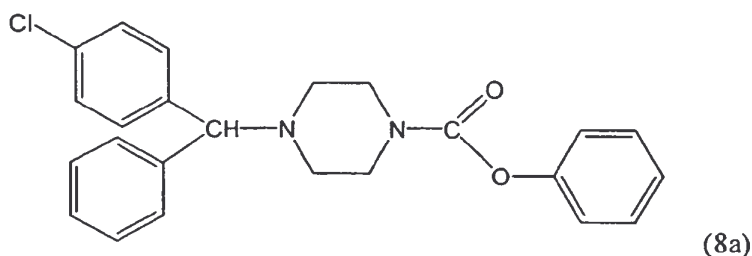
Así, el ejemplo preferido del compuesto de fórmula general (7) es bis(cloroetil)amina carbamato de fenilo de fórmula (7a),



La reacción entre los compuestos (1) y (7) se desarrolla en presencia de una base, que es preferiblemente una base orgánica. En una realización conveniente, se emplea una base orgánica líquida, por lo que la base orgánica líquida sirve también como disolvente para la reacción. La base orgánica líquida preferida es diisopropiletilamina. La reacción se desarrolla preferiblemente a una temperatura incrementada, p.ej., a una temperatura entre 50-150 °C, de manera adecuada a reflujo. El progreso de la reacción se puede monitorizar mediante una técnica analítica adecuada, p.ej. HPLC. Tras la reacción, la mezcla de reacción que contiene el producto (8) se puede usar para la siguiente etapa (de manera ventajosa, tras la eliminación de las sales de amina formadas y/o tras la eliminación de al menos parte del disolvente), o se elabora para aislar el producto de reacción (8). En un modo adecuado de aislamiento, la mezcla de reacción se reparte entre una fase acuosa y una fase orgánica (en la que el disolvente orgánico puede ser de manera conveniente un hidrocarburo o un hidrocarburo clorado), y el producto se aísla a partir de la fase orgánica. El producto en bruto se puede purificar, si es necesario, o se puede usar en la siguiente etapa en bruto. El compuesto (8) se puede aislar también en forma de una sal de adición de ácido.

Dependiendo de la conformación del compuesto (1), el producto de fórmula (8) es un racemato, un único enantiómero del mismo o mezclas de cualquiera de los anteriores. Es una ventaja importante que la reacción entre (1) y (7) se desarrolle sustancialmente sin racemización, de manera que un enantiómero sustancialmente único de (1) produzca el enantiómero sustancialmente único correspondiente de (8).

Si se usa el compuesto (7a) preferido, el producto de la reacción es el compuesto de fórmula (8a), un racemato o un único enantiómero, en particular sustancialmente el enantiómero (R), o una mezcla de los anteriores.



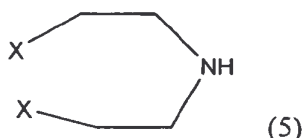
En la segunda etapa, el compuesto (8) se somete a una etapa de desprotección. El resto protector de N de alcóxicarbonilo/ariloxycarbonilo es sensible generalmente a la hidrólisis alcalina, y se puede eliminar mediante un álcali acuoso, por lo que se evita el uso del agente tóxico e irritante HBr/ácido acético. El "álcali acuoso" comprende una disolución acuosa o una suspensión de hidróxido o carbonato de litio, sodio, potasio o calcio. La reacción se puede desarrollar en presencia de un co-disolvente inerte, tal como en un disolvente alcohólico (disolvente metanólico, etanólico, isopropanólico), o el álcali acuoso sirve él mismo como disolvente. El producto de reacción (4) se extrae de manera ventajosa mediante un disolvente orgánico insoluble en agua y se aísla a partir de la fase orgánica.

Ambas etapas se pueden llevar a cabo también en una "disposición en un recipiente" tal como se indicó anteriormente, es decir, la mezcla de reacción de la primera etapa se somete, sin el aislamiento del producto intermedio, a la hidrólisis alcalina mediante el álcali acuoso.

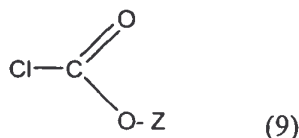
En un modo ventajoso, el compuesto de fórmula (4) formado, un racemato, un único enantiómero del mismo o las mezclas de cualquiera de los anteriores, se aísla a partir de la mezcla de reacción, y/o se purifica. Por ejemplo, se puede aislar convirtiéndolo en una sal de adición de ácido con un ácido orgánico o inorgánico que es aislable en forma de un producto sólido, preferiblemente un producto cristalino. Una sal ventajosa a este respecto es la sal de oxalato, ya que se puede aislar en forma de un material cristalino estable. La sal de oxalato del compuesto (4) es una forma adecuada que permite el almacenamiento del compuesto (4), en particular el racemato o el enantiómero (R) del mismo, durante un período de tiempo prolongado. El compuesto (4), no obstante, se puede aislar también en forma de una base libre, que es preferiblemente un producto sólido, por ejemplo mediante un procedimiento de extracción adecuado. En un ejemplo, la mezcla de reacción se reparte entre una capa orgánica y una capa acuosa acidificada (en la que se concentra el producto), y la capa acuosa se neutraliza, la base libre de (4) se extrae mediante un disolvente orgánico y se aísla a partir de este disolvente.

- 5 La (4-clorofenil)fenilmetilamina de fórmula (1) de partida es un compuesto conocido, disponible comercialmente. Se puede usar en forma de un racemato o en forma de un único enantiómero, en forma de una base libre o en forma de una sal de adición de ácido, p.ej., en forma del hidrocloreuro. Tanto la (-)(4-clorofenil)fenilmetilamina levorrotatoria como la (+)(4-clorofenil)fenilmetilamina dextrorrotatoria se pueden preparar mediante la resolución del compuesto racémico mediante ácido tartárico (+) o (-), resp., según el método descrito por Clemons et al, J. Chem. Soc. (1939), págs.1958-1960.

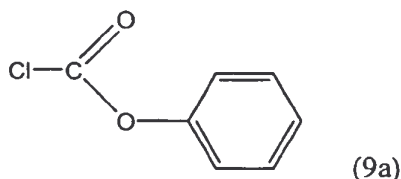
El compuesto de fórmula (7) se puede obtener, por ejemplo, mediante la condensación del compuesto (5)



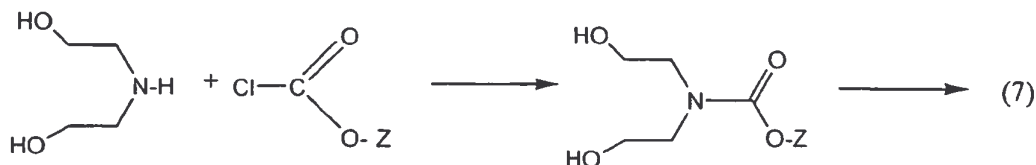
y/o una sal de adición de ácido del mismo, con un compuesto de cloroformiato de fórmula (9)



10 en la que X y Z tienen el significado anteriormente mencionado. Se obtiene así el compuesto preferido de bis(cloroetil)amina carbamato de fenilo de fórmula (7a) mediante la reacción de la bis(cloroetilamina) de fórmula (5a) con un fenilcloroformiato de fórmula (9a).



- 15 La reacción se lleva a cabo de manera ventajosa en un disolvente inerte, p.ej., en un disolvente de hidrocarburo o en un disolvente de hidrocarburo halogenado, preferiblemente en presencia de una base. La reacción se desarrolla en general a temperatura ambiente o cerca de la temperatura ambiente. El producto se aísla de la mezcla de reacción por medios convencionales, p.ej., mediante la extracción en un disolvente orgánico adecuado y la eliminación del disolvente.
- 20 De manera alternativa, los compuestos de fórmula (7) se pueden obtener a partir de bis (hidroxietil)amina y un haloformiato (9) según el esquema



en condiciones generales conocidas en la técnica.

- 25 El compuesto de fórmula (4), así como las sales de adición de ácido del mismo, preparadas mediante el procedimiento anterior, se pueden convertir en un compuesto de cetirizina por medios conocidos como se describe en las patentes anteriormente citadas. Tal como se usa en la presente memoria, un "compuesto de cetirizina" abarca el racemato de cetirizina y sus sales, así como sustancialmente un enantiómero (levocetirizina) y las sales del mismo.

- 30 A la luz de la descripción de la técnica anterior, que enseña una manera de usar grupos protectores de N basados en carbonilo en la producción del compuesto de fórmula (4), es sorprendente el hallazgo de un grupo adecuado de compuestos que comprenden carbonilo útiles y satisfactorios para el mismo fin. En particular, los compuestos (4) se pueden obtener mediante el presente procedimiento con un grado elevado de pureza química y/o enantiomérica, sin peligro de racemización y en condiciones que son obtenibles de manera fácil y fiable en un procedimiento industrial, y evitando el uso de una disolución irritante y tóxica de HBr/ácido acético. Por lo tanto, el procedimiento de

fabricación completo para producir compuestos farmacéuticamente útiles de cetirizina y/o levocetirizina, si comprende el procedimiento de la presente invención, se hace más económico y más conveniente técnicamente.

La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1 - Bis(cloroetil)amina carbamato de fenilo - compuesto de fórmula (7a)

5 A una sal de hidrocloreuro de bis(cloroetil)amina suspendida (17,85 g, 0,1 moles) en 200 ml de diclorometano, se le añadió una disolución de NaOH 1 M (120 ml) y se agitó a temperatura ambiente ("ta") durante 1 hora. La capa de diclorometano separada se secó y se concentró a vacío para proporcionar una base libre oleosa de bis(cloroetil)amina.

10 El aceite en bruto anterior se disolvió en 50 ml de diclorometano seco. Se añadió cloroformiato de fenilo (12,55 ml, 0,1 moles) gota a gota con refrigeración (agua helada) y agitación. La adición se completó en 20 min, seguida por la adición de trietilamina (22,0 g, 0,22 moles). La mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua (100 ml), y la mezcla se agitó durante 20 min. La capa de agua separada se extrajo con diclorometano (50 ml). Las capas combinadas de diclorometano se lavaron con agua (10 ml), se secaron y se concentraron a vacío para proporcionar un producto oleoso (26,5 g, rendimiento ~100%).

Ejemplo 2:

Etapa 1 - compuesto (8a)

Una mezcla que contenía (4-clorofenil)fenil metilamina (2,17 g, 10 mmol), bis(cloroetil)amina carbamato de fenilo [7a] (2,75 g, 10,5 mmol) y diisopropil etilamina (5 ml) se agitó (se inyectó previamente gas N₂ durante 1 hora antes de calentar), con reflujo suave (baño de aceite a 130 °C), durante 5 horas.

20 Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron 50 ml de diclorometano y 25 ml de agua, y la mezcla se agitó durante 20 min. La capa separada de diclorometano se concentró para proporcionar un aceite (~4,6 g).

Etapa 2 - compuesto (4)

25 El aceite anterior se disolvió en 20 ml de 2-propanol, seguido por la adición de 5 ml de una disolución de NaOH (preparada a partir de 10 g de NaOH y 20 ml de agua). La mezcla se agitó, con reflujo suave (baño de aceite a 90 °C), durante 2 horas.

La mezcla se concentró a vacío. Se añadieron 50 ml de éter isopropílico y 25 ml de agua, y la mezcla se agitó durante 30 min. La capa separada de éter se lavó con agua, salmuera, se secó y se concentró para proporcionar un producto oleoso en bruto (2,55 g).

Etapa 3 - oxalato del compuesto (4)

30 Se agitó una disolución del producto en bruto anterior en 25 ml de acetato de etilo a temperatura ambiente. Se añadió ácido oxálico (0,9 g, 10 mmol), la mezcla se agitó a ta durante 2 horas y después a ~5 °C durante la noche. Se recogió un sólido mediante filtración y se lavó una vez con acetato de etilo (5 ml). Se obtuvieron 2,3 g de oxalato sólido después de secar a 40 °C durante la noche a vacío.

Ejemplo 3

35 Oxalato del compuesto (4)

Se agitó una mezcla que contenía (4-clorofenil)fenil metilamina (2,17 g, 10 mmol), bis(cloroetil)amina carbamato de fenilo (2,75 g, 10,5 mmol) y diisopropil etilamina (4 ml) a 90 °C durante 1,5 horas (se inyectó previamente gas N₂ durante 1 hora antes de calentar), y después con reflujo suave (baño de aceite a 130 °C), durante 4 horas.

40 Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron 20 ml de 2-propanol seguido por la adición de 3 ml de una disolución de NaOH (preparada a partir de 10 g de NaOH y 10 ml de agua). La mezcla se agitó, con reflujo suave (baño de aceite a 90 °C), durante 2 horas.

Después de enfriar a ta, el sólido se filtró por medio de una capa de Celite y se lavó con tolueno (75 ml).

El filtrado y los lavados se combinaron y se concentraron parcialmente a vacío para eliminar la mayoría del 2-propanol. Después se lavó con NaOH (1 M, 15 ml) y salmuera, y se secó.

45 Con agitación a ta, se añadió una disolución de ácido oxálico (0,9 g, 10 mmol) en etanol (1 ml), la mezcla se agitó a ta durante 2 horas y después a ~5 °C durante la noche. Se recogió un sólido mediante filtración y se lavó una vez con acetato de etilo (5 ml). Se obtuvieron 2,35 g de oxalato sólido después de secar a 40 °C durante la noche a vacío.

Ejemplo 4 (compuesto (4))

Etapa 1 - compuesto (8a)

Se agitó una mezcla que contenía sal de hidrocloreto de (4-clorofenil)fenil metilamina (5,05 g, 20 mmol), bis(cloroetil)amina carbamato de fenilo (5,76 g, 22 mmol) y diisopropil etilamina (12 ml) a 80 °C durante 2 horas (se inyectó gas N₂ durante la reacción), y después a 100 °C durante 9 horas.

Después de enfriar a 50 °C, se añadieron 20 ml de acetato de etilo. La mezcla se agitó durante 20 min, mientras la temperatura bajó más hasta la ta. El sólido se filtró y se lavó con acetato de etilo (2x5 ml). El filtrado y los lavados se combinaron, y se añadieron 50 ml de acetato de etilo. La disolución de acetato de etilo se lavó con H₂O (50 ml), NaOH (1 M, 2x50 ml), H₂O (20 ml), salmuera (20 ml), se secó y se concentró para proporcionar un material oleoso (8,8 g).

Etapa 2 - compuesto (4)

Se disolvió el material en bruto anterior en una disolución que contenía NaOH (4 g) en 10 ml de H₂O y 40 ml de 2-propanol. Con agitación, la mezcla se sometió a reflujo durante 3 horas.

La mezcla se concentró a vacío para eliminar el 2-propanol y se redisolvió en 100 ml de acetato de etilo y 100 ml de H₂O. La mezcla se agitó durante 20 min, y las capas se separaron. Se añadieron 20 ml de HCl (2 M) a la capa de acetato de etilo y se agitó durante 20 min. La capa ácida separada se basificó. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2x50 ml). Las capas combinadas de acetato de etilo se lavaron con H₂O (10 ml), salmuera (10 ml), se secaron y se concentraron a vacío para proporcionar el producto deseado (2,5 g), que solidificó mientras se sembraba.

Ejemplo 5 - compuesto (8a)

Se agitó una mezcla que contenía hidrocloreto de (4-clorofenil)fenil metilamina (2,53 g, 10 mmol), bis(cloroetil)amina carbamato de fenilo (2,88 g, 11 mmol) y diisopropil etilamina (5 ml) (se inyectó previamente gas N₂ durante 1 hora antes de calentar), con reflujo suave (baño de aceite a 130 °C), durante 6 horas.

Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron 50 ml de acetato de etilo y 25 ml de agua. La mezcla se agitó durante 10 min y el sólido se filtró. El filtrado se lavó con HCl (1 M, 15 ml), H₂O (15 ml), salmuera (15 ml), se secó y se concentró para proporcionar un producto en bruto (4,4 g).

El producto en bruto se purificó mediante cromatografía (se usó un 2% a un 10% de acetato de etilo en heptano como eluyente). Después de la eliminación del disolvente, el producto purificado solidificó a ta (2,8 g). Se obtuvo una muestra analítica lavando el sólido con heptano.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃):

δ 7,40-7,05 (m, 14H, Ph-H), 4,27 (s, 1H, CH-piperazina),

3,7-3,5 (ancho, 4H, piperazina-H), 2,43 (m, 4H, piperazina-H).

El/MS: 407 (M⁺ +1), 201 (M⁺-N(CH₂CH₂)₂COOPh).

Ejemplo 6 - compuesto (4) - enantiómero R

Etapa 1 - Compuesto (8a) - enantiómero R

Se agitó una mezcla que contenía base libre de (R)-(4-clorofenil)fenil metilamina (4,34 g, 20 mmol, pureza óptica del 99%), bis(cloroetil)amina carbamato de fenilo (5,76 g, 22 mmol) y diisopropil etilamina (10 ml) bajo nitrógeno a 90 °C durante 1 hora y después a 115 °C durante 5 horas.

Después de enfriar, se añadieron 20 ml de acetato de etilo. La mezcla se agitó durante 20 min, el sólido se filtró y se lavó con acetato de etilo (2x25 ml). El filtrado y los lavados se combinaron, se lavaron con H₂O (2x25 ml), y se concentraron para proporcionar un material oleoso (8,9 g).

Etapa 2 - Compuesto (4) - enantiómero R

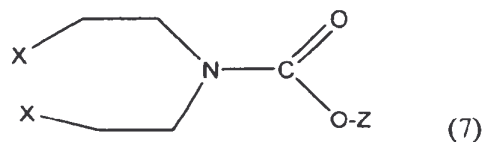
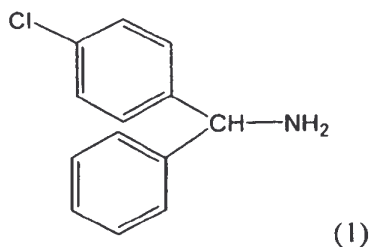
El material en bruto anterior se disolvió en una disolución que contenía 4 g de NaOH en 10 ml de H₂O y 40 ml de 2-propanol. Con agitación, la mezcla se sometió a reflujo durante 3 horas.

La mezcla se concentró a vacío para eliminar el 2-propanol y se redisolvió en 50 ml de acetato de etilo y 20 ml de H₂O. La mezcla se agitó durante 20 min, y las capas se separaron. Se añadieron 20 ml de HCl (2 M) a la capa de acetato de etilo y se agitó durante 20 min. La capa de acetato de etilo separada se extrajo de nuevo con 10 ml de HCl (1 M). Las capas ácidas se combinaron y se basificaron. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2x50 ml). Las capas combinadas de acetato de etilo se lavaron con H₂O (10 ml), salmuera (10 ml), se secaron y se concentraron a vacío para proporcionar el producto deseado (2,7 g), que solidificó mientras se sembraba. Pureza óptica ~99%.

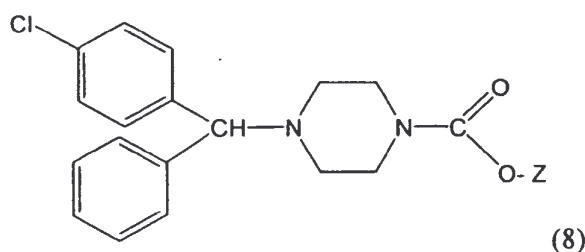
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento que comprende:

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (1) con un compuesto de fórmula (7) en presencia de una base,

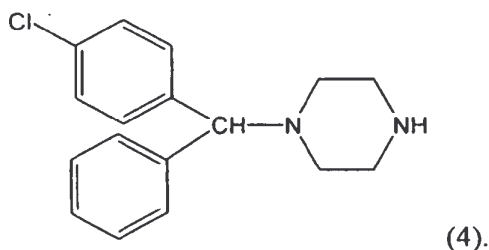


para formar un compuesto de fórmula (8):



en la que X es un grupo saliente reactivo con una amina, preferiblemente un grupo halo tal como un grupo cloro o bromo; o un grupo sulfonilo tal como un grupo mesiloxi, besiloxi o tosiloxi; Z es un grupo fenilo; y

b) desproteger dicho compuesto de fórmula (8) para formar un compuesto de fórmula (4)



2. El procedimiento según la reivindicación 1 en el que X es un grupo cloro.

3. El procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, en el que los compuestos de fórmulas (1), (8), y/o (4) son compuestos racémicos.

4. El procedimiento según la reivindicación 1-3, que comprende además convertir dicho compuesto de fórmula (4) en un compuesto de cetirizina.

5. El procedimiento según la reivindicación 1-4, en el que los compuestos de fórmulas (1), (8) y/o (4) son sustancialmente los compuestos de los enantiómeros (R).

6. El procedimiento según la reivindicación 5, en el que dicho compuesto de fórmula (4) tiene una pureza óptica de al menos un 95%.

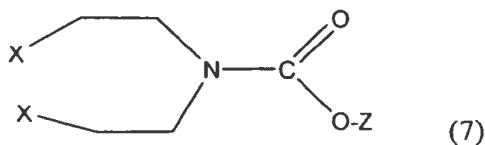
7. El procedimiento según la reivindicación 1-6, que comprende además convertir dicho compuesto de fórmula (4) en un compuesto de levocetirizina.

8. El procedimiento según la reivindicación 1-7, que comprende además aislar dicho compuesto de fórmula (4) en forma de una sal de oxalato, preferiblemente en forma cristalina.

9. El procedimiento según la reivindicación 1-8, en el que la desprotección se lleva a cabo sin el uso de HBr en ácido acético.

10. El procedimiento según la reivindicación 1-9, en el que la desprotección se lleva a cabo mediante un álcali acuoso.

11. Un compuesto de fórmula (7)

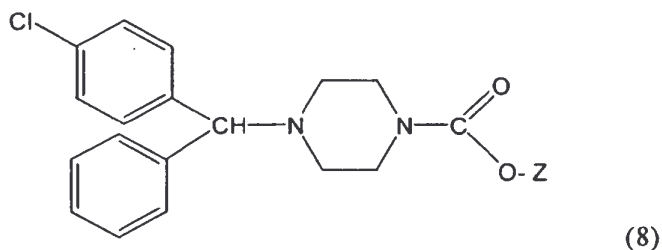


5 en la que X es un grupo saliente reactivo con una amina, preferiblemente un grupo halo tal como un grupo cloro o bromo; un grupo sulfonilo tal como un grupo mesiloxi, besiloxi o tosiloxi; y Z es un grupo fenilo.

12. El compuesto de la reivindicación 11, en el que X es un grupo halo seleccionado de un grupo cloro o bromo o un grupo sulfonilo seleccionado de un grupo mesiloxi, besiloxi o tosiloxi.

13. El compuesto según la reivindicación 11 ó 12, en el que X es cloro.

10 14. Un compuesto de fórmula (8)

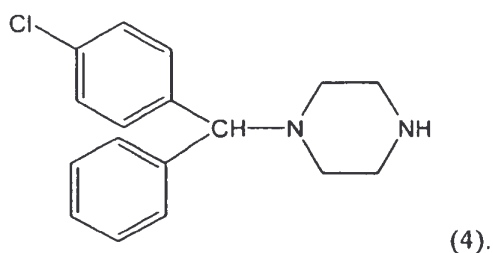


en la que Z es un grupo fenilo.

15. El compuesto según la reivindicación 14, en el que dicho compuesto es sustancialmente el enantiómero (R).

16. El compuesto según la reivindicación 14 ó 15, que tiene una pureza óptica de al menos un 95%.

15 17. Una sal cristalina de adición de ácido oxálico de un compuesto de fórmula (4)



18. La sal cristalina según la reivindicación 17 que tiene una pureza óptica de al menos un 95%.

19. El uso de un compuesto de la reivindicación 11, 14, 17 ó 18 en la preparación de cetirizina y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.