

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 421 810**

21 Número de solicitud: 201330287

51 Int. Cl.:

C07D 211/22 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A2

22 Fecha de presentación:

01.03.2013

30 Prioridad:

02.03.2012 IT MI2012A000329

12.04.2012 IT MI2012A000589

43 Fecha de publicación de la solicitud:

05.09.2013

71 Solicitantes:

CHEMELECTIVA S.R.L. (100.0%)

Strada Due Ponti, 12

28100 NOVARA IT

72 Inventor/es:

CASTALDI, Graziano ;

BARATELLA, Marco y

GABOARDI, Mauro

74 Agente/Representante:

ZEA CHECA, Bernabé

54 Título: **INTERMEDIOS ÚTILES PARA LA SÍNTESIS DE FEXOFENADINA, PROCEDIMIENTOS PARA SU PREPARACIÓN Y PARA LA PREPARACIÓN DE FEXOFENADINA**

57 Resumen:

Intermedios útiles para la síntesis de fexofenadina, procedimientos para su preparación y para la preparación de fexofenadina.

Se describen intermedios útiles para la síntesis de fexofenadina, procedimientos para su preparación y procedimientos para la síntesis de fexofenadina.

ES 2 421 810 A2

DESCRIPCIÓN

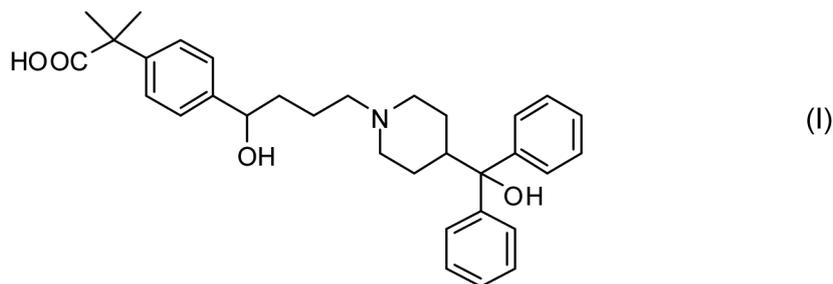
Intermedios útiles para la síntesis de fexofenadina, procedimientos para su preparación y para la preparación de fexofenadina

5 La presente invención se refiere a nuevos intermedios útiles para la síntesis de fexofenadina, a procedimientos para su preparación y a su conversión en fexofenadina.

10 La fexofenadina es un agente antihistamínico oral de los denominados de “segunda generación”, que carece de efectos secundarios, usado para tratar los síntomas de las reacciones alérgicas, síntomas relacionados con la liberación de histamina. La histamina es uno de los mediadores químicos de la inflamación procedente de la descarboxilación de la histidina por la acción de la histidina descarboxilasa. Los agentes antihistamínicos inhiben la actividad de los receptores de histamina H1, presentes principalmente en la piel y los bronquios, bloqueando la liberación de histamina. El contacto de un alérgeno (una sustancia que puede producir síntomas alérgicos) con los receptores de histamina H1 estimula la liberación de histamina, produciendo dilatación capilar, permeabilidad capilar y vasodilatación, que causan eritemas locales, edemas locales (inflamaciones) y erupciones. Adicionalmente, tras la liberación de histamina se pueden producir picores y, en sujetos predispuestos, broncoconstricciones graves, movilidad gastrointestinal y un incremento de la secreción de las glándulas salivares y bronquiales.

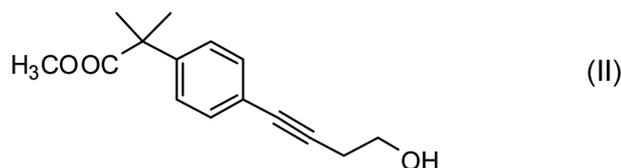
15 La fexofenadina es el ácido carboxílico correspondiente a terfenadina, de la que es el principal metabolito. No obstante, la fexofenadina no muestra los efectos cardiotoxicos de la terfenadina y, gracias al hecho de que no atraviesa la barrera hematoencefálica, no produce en el paciente los efectos secundarios típicos de los denominados agentes antihistamínicos de “primera generación”, tales como somnolencia y cansancio,

20 La fexofenadina es el compuesto de fórmula (I)

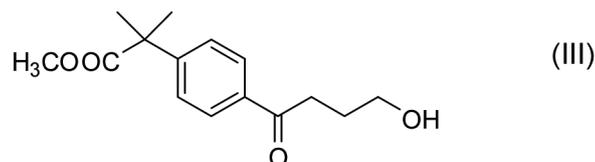


químicamente conocido como ácido 2-[4-[1-hidroxi-4-[4-(hidroxi-difenil-metil)-1-piperidil]butil]fenil]-2-metil-propanoico, descrito en el documento US 4.254.129 y comercializado como la marca Allegra®.

25 El documento WO 02/10115 (Texcontor Etablissement) describe un procedimiento para la síntesis de fexofenadina que comprende la reacción del compuesto de fórmula (II)

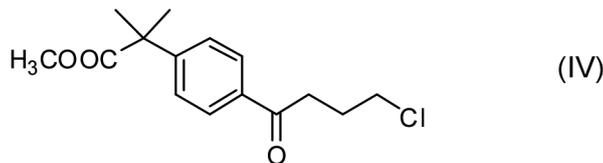


con un compuesto de cobre o de plata, en concreto óxido de cobre (II) en presencia de paladio, o de un compuesto que contiene paladio, para dar el intermedio de



30 El documento CN 102079708 (Zhejiang Giming Pharmaceutical Co Ltd) describe un procedimiento para la síntesis de

fexofenadina que comprende la preparación del compuesto de fórmula (IV)

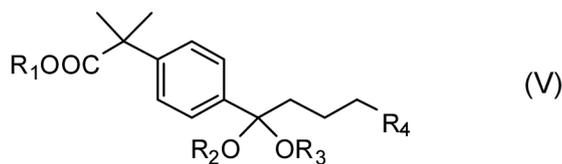


mediante la reacción del intermedio de fórmula (II) con un compuesto de mercurio (II), en concreto óxido de mercurio (II).

- 5 Ambos procedimientos se caracterizan por el uso de reactivos caros y difíciles de manejar, debido a su elevada toxicidad por inhalación, contacto con la piel e ingestión, y de su acción altamente perjudicial para el medioambiente.

- 10 Ahora, los inventores han encontrado nuevos compuestos que son intermedios útiles para la síntesis de fexofenadina y que no requieren el uso de reactivos tóxicos tales como sales de mercurio o reactivos caros, tales como sales de paladio, y que permiten el uso de condiciones de reacción de fácil manipulación con un bajo impacto medioambiental.

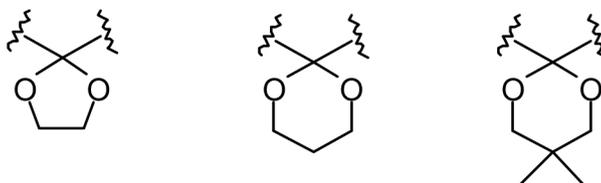
Por tanto, un objeto de la presente invención son los compuestos de fórmula (V)



donde

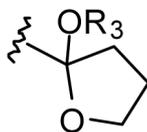
R₁, R₂ y R₃, iguales o diferentes, son grupos alquilo C₁-C₂₀ lineales o ramificados;

- 15 o R₂ y R₃ unidos son un anillo de cinco o seis miembros de fórmula:

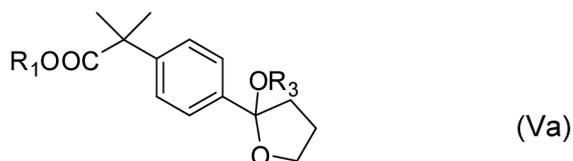


R₄ es un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo; o

los grupos OR₂ y R₄ unidos son un ciclo de cinco miembros de fórmula:



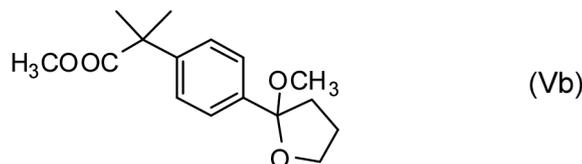
- 20 Un objeto preferido de la presente invención son los compuestos de la fórmula (Va)



donde

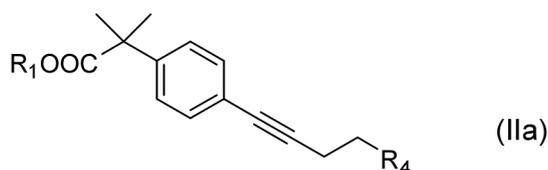
R₁ y R₃, iguales o diferentes, son grupos alquilo C₁-C₂₀ lineales o ramificados;

En concreto, un objeto todavía más preferido de la presente invención es un compuesto de la fórmula (Vb)



5 Los compuestos de las fórmulas (V), (Va) y (Vb) son nuevos y son intermedios útiles para la síntesis de fexofenadina.

Un objeto adicional de la presente invención es un procedimiento para la síntesis de los compuestos de fórmula (V), preferentemente (Va), que comprende la disolución de los intermedios de fórmula (IIa)



10 en la que R₁ es un grupo alquilo C₁-C₂₀ lineal o ramificado y R₄ es un halógeno o un grupo hidroxilo, en un disolvente alcohólico y la posterior reacción con un ácido de Brønsted o un ácido de Lewis, o mezclas de los mismos, a una temperatura de 25°C a la temperatura de reflujo del disolvente,

El disolvente alcohólico es un alcohol C₁-C₄ lineal o ramificado, seleccionado preferentemente entre metanol, etanol, isopropanol y butanol. Preferentemente se usa metanol.

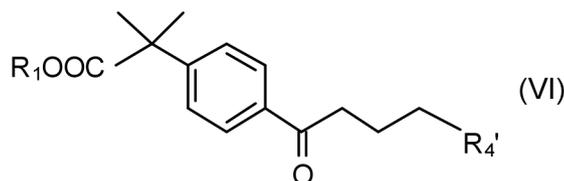
Preferentemente, el ácido de Brønsted se selecciona entre ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico.

15 Preferentemente, el ácido de Lewis se selecciona entre sales de cinc, preferentemente bromuro, cloruro, óxido, acetato, sulfato.

Preferentemente se usa una mezcla de un ácido de Brønsted y un ácido de Lewis, todavía más preferentemente una mezcla de un ácido clorhídrico y cloruro de cinc.

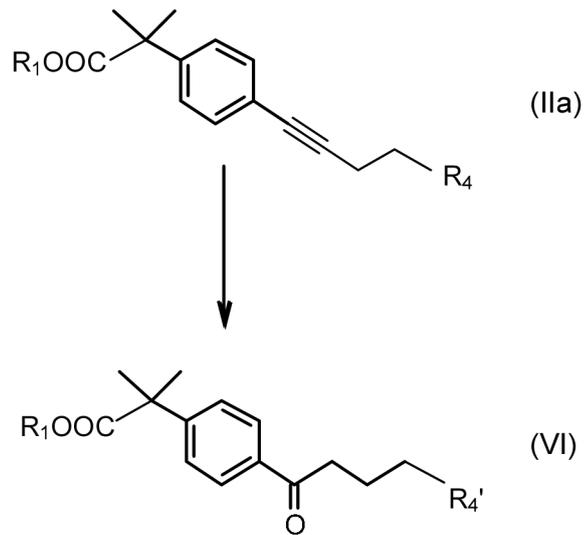
20 La cantidad de ácido clorhídrico es de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 equivalentes y la cantidad de cloruro de cinc es de aproximadamente 1 y aproximadamente 5 equivalentes. Preferentemente se usan aproximadamente 2 equivalentes de ácido clorhídrico y aproximadamente 3 equivalentes de cloruro de cinc.

Los compuestos de fórmula (V) también se pueden preparar a partir de un intermedio de fórmula (VI)



25 donde R₁ es un grupo alquilo C₁-C₂₀ lineal o ramificado y R₄' es un átomo de halógeno, preferentemente cloro o bromo.

Un objeto adicional de la presente invención es un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (VI) a partir de un compuesto de fórmula (IIa) según el esquema siguiente:



donde

R₁ es un grupo alquilo C₁-C₂₀ lineal o ramificado;

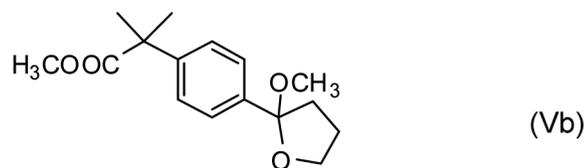
R₄ es un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo;

5 R₄' es un átomo de halógeno;

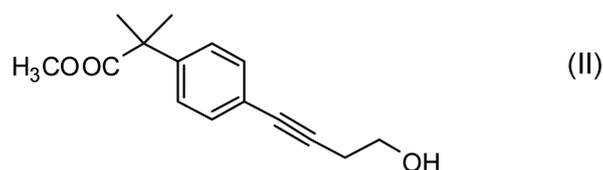
mediante la reacción con una solución de haluro de hidrógeno en un disolvente adecuado a una temperatura de 30 °C a 50 °C.

Soluciones de haluro de hidrógeno adecuadas son una solución de ácido bromhídrico en ácido acético y una solución de ácido clorhídrico acuoso.

10 Una forma de realización preferida de la presente invención es la síntesis del compuesto de fórmula (Vb)

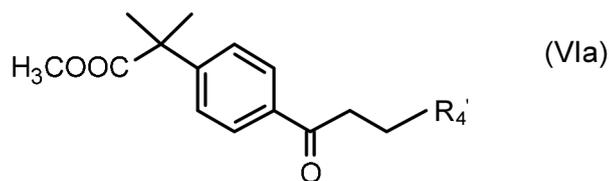


que comprende la disolución del intermedio de fórmula (II)



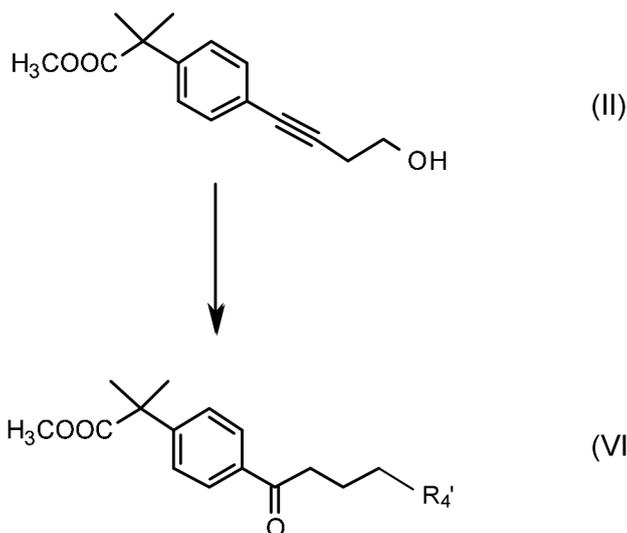
en metanol y la posterior adición de cloruro de cinc y ácido clorhídrico, a la temperatura de reflujo del disolvente.

15 Una forma de realización preferida adicional de la presente invención es la síntesis de un compuesto de fórmula (VIa)



donde

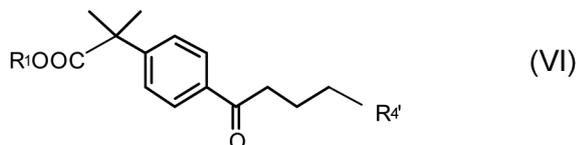
R₄' es cloro o bromo, según el esquema siguiente:



5 mediante la reacción con una solución de ácido bromhídrico o ácido clorhídrico en un disolvente adecuado a una temperatura de 30 °C a 50 °C.

Un objeto adicional de la presente invención es un procedimiento para la síntesis de fexofenadina, a partir de los intermedios de fórmula (V), que comprende:

10 - hacer reaccionar un intermedio de fórmula (V) con ácido acético o ácido bromhídrico acuoso en presencia de un disolvente, preferentemente tolueno, para dar un intermedio de fórmula (VI)



donde R₁ es un grupo alquilo C₁-C₂₀ lineal o ramificado y R₄' es un átomo de halógeno;

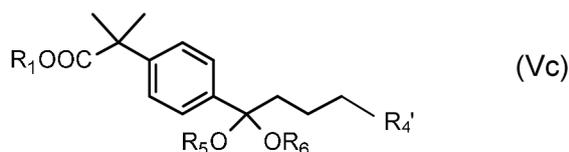
- transformar el intermedio de fórmula (VI) en fexofenadina.

15 Los intermedios de fórmula (VI) y su transformación en fexofenadina se describen en, por ejemplo, el documento US 6.147.216.

Preferentemente, la fexofenadina se prepara a partir de los intermedios de fórmula (Va).

Un objeto adicional de la presente invención es un procedimiento para la síntesis de fexofenadina a partir de los intermedios de fórmula (VI), que comprende:

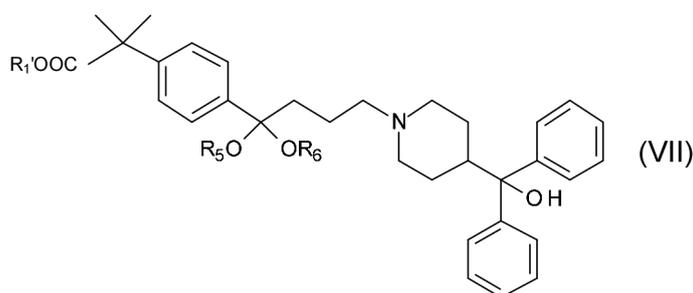
a) transformar un intermedio de fórmula (VI) en un compuesto de fórmula (Vc)



donde

5 R_1 , R_5 y R_6 , iguales o diferentes, son grupos alquilo C_1 - C_{20} lineales o ramificados y R_4' es un átomo de halógeno; mediante la reacción con un trialquilortoformiato en un disolvente alcohólico en presencia de un catalizador ácido a una temperatura de 25 °C a la temperatura de reflujo del disolvente;

b) hacer reaccionar el compuesto resultante de fórmula (Vc) con azaciclónol en un disolvente adecuado en presencia de una base a una temperatura de 20 °C a la temperatura de reflujo del disolvente, seguido de la saponificación opcional y del posterior tratamiento opcional con ácido acético para dar un compuesto de fórmula (VII)

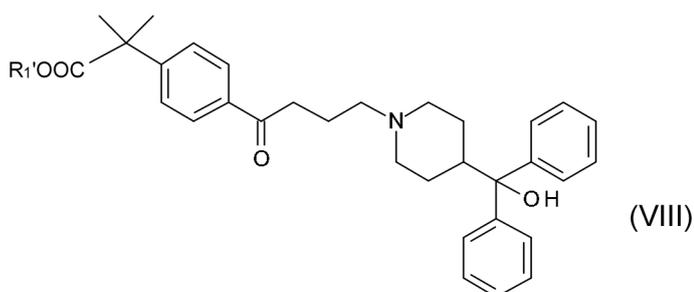


10

donde R_1' es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1 - C_{20} lineal o ramificado; y

R_5 y R_6 , iguales o diferentes, son grupos alquilo C_1 - C_{20} lineales o ramificados;

c) hacer reaccionar el compuesto (VII) resultante con un ácido acuoso en presencia de un disolvente adecuado a una temperatura de 20 °C a 40 °C para dar el compuesto de fórmula (VIII)



15

donde R_1' es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1 - C_{20} lineal o ramificado;

d) transformar el compuesto resultante (VIII) en fexofenadina.

20 El intermedio de partida (VI) se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula (Va) mediante reacción con ácido bromhídrico o ácido acético acuoso en un disolvente adecuado, preferentemente tolueno, o a partir de un compuesto de fórmula (IIa) mediante reacción con una solución ácida de un hidroháluro en un disolvente adecuado como se ha descrito anteriormente.

La transformación de los compuestos (VIII) en fexofenadina se lleva a cabo según el procedimiento descrito en el documento WO 2011/158262 a nombre del solicitante.

25 Cuando la reacción de saponificación no se lleva a cabo en la etapa b) del procedimiento objeto de la presente invención, dicha reacción se lleva a cabo en una de las etapas posteriores c) y d). La reacción de saponificación se lleva a cabo según técnicas conocidas, preferentemente en presencia de hidróxido sódico o potásico en metanol.

El trialquilortoformiato de la etapa a) se selecciona entre trimetilortoformiato, trietilortoformiato o triisopropilortoformiato. Preferentemente se usa trimetilortoformiato.

El disolvente alcohólico es un alcohol C₁-C₄ lineal o ramificado, seleccionado preferentemente entre metanol, etanol, isopropanol, butanol. Preferentemente se usa metanol.

- 5 Preferentemente, el catalizador ácido de la etapa a) se selecciona entre ácido sulfúrico, ácido alcanforsulfónico y ácido metanosulfónico. Preferentemente se usa ácido alcanforsulfónico.

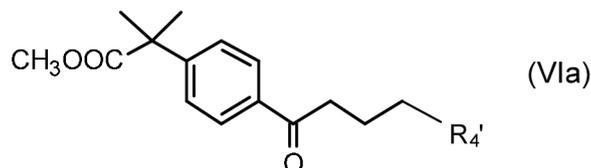
El disolvente de la etapa b) se selecciona preferentemente entre tolueno, acetonitrilo, tetrahidrofurano. Preferentemente se usa tolueno.

- 10 Preferentemente, la base se selecciona entre bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, trietilamina. Preferentemente se usa bicarbonato sódico.

El ácido acuoso de la etapa c) se selecciona preferentemente entre ácido sulfúrico, ácido clorhídrico. Preferentemente se usa ácido sulfúrico.

El disolvente de la etapa c) se selecciona preferentemente entre metanol, etanol, isopropanol. Preferentemente se usa metanol.

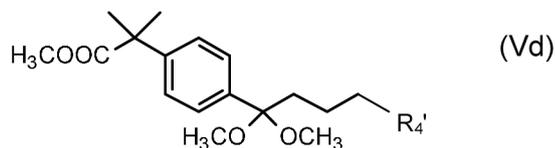
- 15 Una forma de realización preferida del procedimiento objeto de la presente invención es un procedimiento para la síntesis de fexofenadina a partir de los intermedios de fórmula (VIa),



en la que R₄' es un átomo de halógeno;

que comprende:

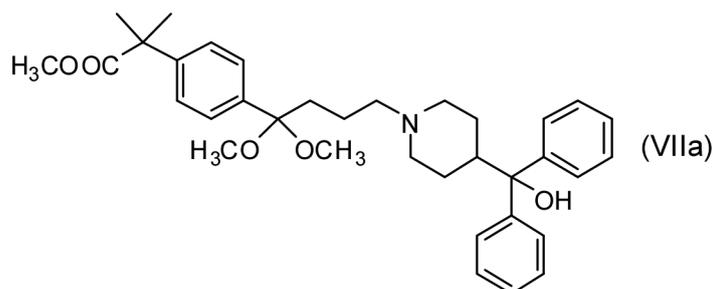
- 20 a') transformar un intermedio de fórmula (VIa) en un compuesto de fórmula (Vd)



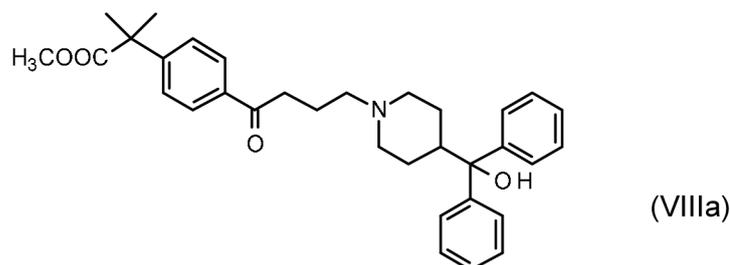
en la que R₄' es un átomo de halógeno;

mediante reacción con un trialquilortoformiato en un disolvente alcohólico en presencia de un catalizador ácido a una temperatura de 25 °C a la temperatura de reflujo del disolvente;

- 25 b') hacer reaccionar el compuesto resultante de fórmula (Vd) con azaciclónol en un disolvente adecuado en presencia de una base a una temperatura de 20 °C a la temperatura de reflujo del disolvente para dar el compuesto de fórmula (VIIa)



c') hacer reaccionar el compuesto (VIIa) con un ácido acuoso en presencia de un disolvente adecuado a una temperatura de 20 °C a 40 °C para dar el compuesto de fórmula (VIIIa)



d') Transformar el compuesto (VIIIa) en fexofenadina.

5 La transformación de los compuestos (VIIIa) en fexofenadina se lleva a cabo según el procedimiento descrito en el documento WO 2011/158262 a nombre del solicitante.

El trialquilortoformiato de la etapa a') se selecciona entre trimetilortoformiato, trietilortoformiato o triisopropilortoformiato. Preferentemente se usa trimetilortoformiato.

10 El disolvente alcohólico es un alcohol C₁-C₄ lineal o ramificado, seleccionado preferentemente entre metanol, etanol, isopropanol, butanol. Preferentemente se usa metanol.

Preferentemente, el catalizador ácido de la etapa a') se selecciona entre ácido sulfúrico, ácido alcanforsulfónico y ácido metanosulfónico. Preferentemente se usa ácido alcanforsulfónico.

El disolvente de la etapa b') se selecciona preferentemente entre tolueno, acetonitrilo, tetrahidrofurano. Preferentemente se usa tolueno.

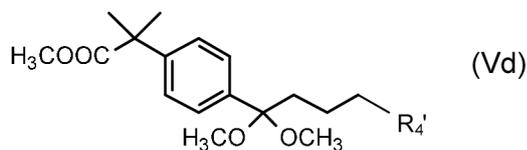
15 Preferentemente, la base se selecciona entre bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, trietilamina. Preferentemente se usa bicarbonato sódico.

El ácido acuoso de la etapa c') se selecciona preferentemente entre ácido sulfúrico, ácido clorhídrico. Preferentemente se usa ácido sulfúrico.

20 El disolvente de la etapa c') se selecciona preferentemente entre metanol, etanol, isopropanol. Preferentemente se usa metanol.

Una forma de realización todavía más preferida de la presente invención es un procedimiento para la preparación de fexofenadina que comprende:

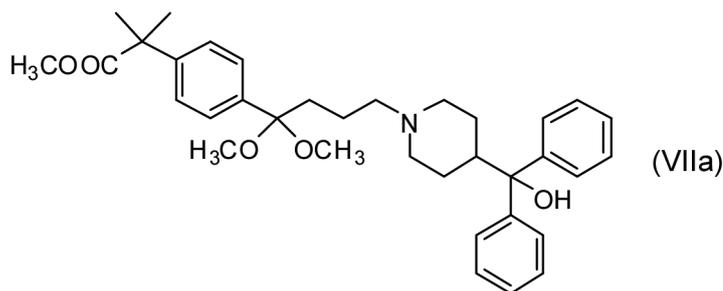
1) transformar un intermedio de fórmula (VIa) en un compuesto de fórmula (Vd)



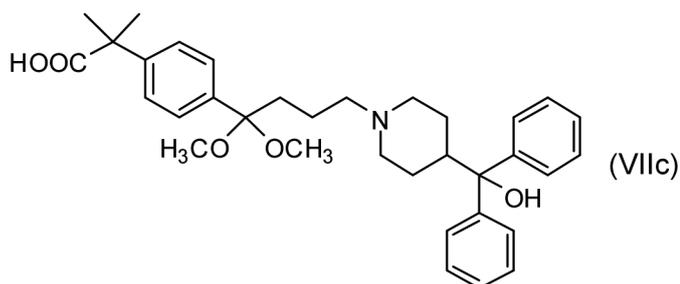
25 donde

R₄' es un átomo de halógeno; mediante reacción con un trialquilortoformiato en un disolvente alcohólico en presencia de un catalizador ácido a una temperatura de 25 °C a la temperatura de reflujo del disolvente;

30 2) hacer reaccionar el compuesto resultante de fórmula (Vd) con azaciclonoil en un disolvente adecuado en presencia de una base a una temperatura de 20 °C a la temperatura de reflujo del disolvente, seguido de la saponificación opcional y del posterior tratamiento opcional con ácido acético para dar un compuesto de fórmula (VIIa)



3) saponificar el compuesto (VIIa) con una base en un disolvente alcohólico y, posteriormente, tratar con ácido acético para dar el compuesto de fórmula (VIIc)



5) 4) desacetilar el compuesto de fórmula (VIIc) mediante tratamiento con un ácido acuoso fuerte en un disolvente alcohólico a una temperatura de 20 °C a 40 °C;

5) transformar el compuesto resultante en fexofenadina.

El trialkilortoformiato de la etapa 1) se selecciona entre trimetilortoformiato, trietilortoformiato o triisopropilortoformiato. Preferentemente se usa trimetilortoformiato.

10) El disolvente alcohólico es un alcohol C₁-C₄ lineal o ramificado, seleccionado preferentemente entre metanol, etanol, isopropanol, butanol. Preferentemente se usa metanol.

Preferentemente, el catalizador ácido de la etapa 1) se selecciona entre ácido sulfúrico, ácido alcanforsulfónico y ácido metanosulfónico. Preferentemente se usa ácido alcanforsulfónico.

15) El disolvente de la etapa 2) se selecciona preferentemente entre tolueno, acetonitrilo, tetrahidrofurano. Preferentemente se usa tolueno.

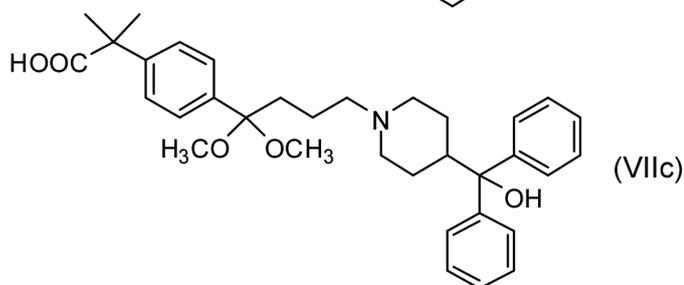
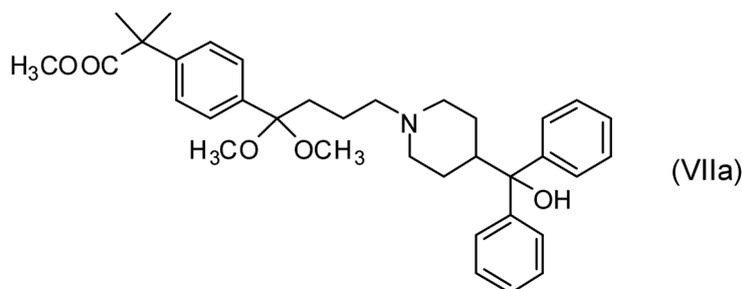
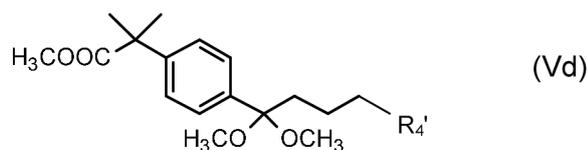
Preferentemente, la base se selecciona entre bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, trietilamina. Preferentemente se usa bicarbonato sódico.

Preferentemente, la reacción de saponificación se lleva a cabo en presencia de hidróxido sódico o potásico en un disolvente seleccionado entre metanol, etanol, isopropanol. Se prefiere metanol.

20) El ácido acuoso de la etapa 4) se selecciona preferentemente entre ácido sulfúrico, ácido clorhídrico. Preferentemente se usa ácido clorhídrico.

El disolvente de la etapa 4) se selecciona preferentemente entre metanol, etanol, isopropanol. Preferentemente se usa metanol.

Los compuestos (Vd), (VIIa) y (VIIc)



donde R_4' es un átomo de halógeno, preferentemente cloro o bromo, son nuevos y un objeto preferido de la presente invención.

5 Con todos los términos usados en la presente descripción, a menos que se indique lo contrario, se pretende indicar su significado habitual como se conoce en la técnica. Otras definiciones más específicas para algunos términos, tal como se usan en el presente contexto, se subrayan en la presente memoria y se aplican continuamente en la totalidad de la descripción y las reivindicaciones, a menos que una definición diferente proporcione una definición más amplia.

10 El término "alquilo" se refiere a un hidrocarburo lineal o ramificado que contiene de 1 a 20 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo incluyen, entre otros, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, n-hexilo etc. Un grupo alquilo preferido de la presente invención es n-butilo.

Aunque la presente invención se ha descrito en sus rasgos característicos, en la presente invención están incluidas las modificaciones y equivalentes que son obvias para el experto en la técnica.

15 Seguidamente, la presente invención se ilustrará mediante algunos ejemplos con los que no se pretende limitar el ámbito de la invención.

EJEMPLO 1

Síntesis de 2-(4-(2-metoxitetrahydrofuran-2-il)fenil)-2-metil-propanoato de metilo (compuesto Vb)

20 En un matraz de reacción se cargaron 10 g de 2-(4-(4-hidroxibut-1-inil)-2-metil-propanoato de metilo (0,04 mol), 30 ml de metanol, 16,6 g de cloruro de cinc (0,12 mol) y la mezcla de reacción se mantuvo en agitación hasta su completa disolución. Después se añadieron 27 ml de ácido clorhídrico 3 M en metanol (0,08 mol) y la mezcla de reacción se calentó a la temperatura de reflujo y se mantuvo en estas condiciones durante seis horas. Al final de la reacción, la temperatura se llevó a 15 °C, se añadió una solución al 30% de amoníaco hasta un pH 8 y se filtró el sólido resultante. Al licor madre se le añadieron 100 ml de tolueno, la mezcla se lavó con agua (2 x 20 ml) y las fases orgánicas recogidas se concentraron a un residuo mediante destilación al vacío para dar 10 g de 2-(4-(2-metoxitetrahydrofuran-2-il)fenil)-2-metil-propanoato de metilo.

25 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,90 (d, 2H), 7,36 (d, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,41 (t, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,00 (t, 2H), 1,96 (m, 2H), 1,55 (s, 6H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz): δ 195,50 (C), 176,64 (C), 149,88 (C), 135,55 (C), 128,66 (CH), 125,99 (CH), 71,79

ES 2 421 810 A2

(CH₂), 58,54 (CH₃), 52,37 (CH₃), 46,87 (C), 35,09 (CH₂), 26,44 (CH₃), 24,20 (CH₂).

EM (m/e): 246,1 (M-CH₃OH), 220,1, 205,1, 161,1 (100%), 146,1, 131,1, 118,1.

EJEMPLO 2

Síntesis de 2-(4-(2-metoxitetrahydrofuran-2-il)fenil)-2-metil-propanoato de metilo (compuesto Vb)

- 5 En un matraz de reacción se cargaron 1,0 g de 2-(4-(4-hidroxibut-1-inil)-2-metil-propanoato de metilo (0,004 mol), 5 ml de metanol, 1,68 g de cloruro de cinc (0,01 mol) y la mezcla de reacción se mantuvo en agitación hasta su completa disolución. Después se añadieron 0,80 g de ácido clorhídrico al 37% en agua (0,008 mol) y la mezcla de reacción se calentó a la temperatura de reflujo y se mantuvo en estas condiciones durante ocho horas. Al final de la reacción, la temperatura se llevó a 15 °C, se añadió una solución al 30% de amoníaco hasta un pH 8 y se filtró el sólido resultante. Al licor madre se le añadieron 10 ml de tolueno, la mezcla se lavó con agua (2 x 5 ml) y las fases orgánicas recogidas se concentraron a un residuo mediante destilación al vacío para dar 1 g de 2-(4-(2-metoxitetrahydrofuran-2-il)fenil)-2-metil-propanoato de metilo.

EJEMPLO 3

Síntesis de 2-(4-(2-metoxitetrahydrofuran-2-il)fenil)-2-metil-propanoato de metilo (compuesto Vb)

- 15 En un matraz de reacción se cargaron 1,0 g de 2-(4-(4-hidroxibut-1-inil)-2-metil-propanoato de metilo (0,004 mol), 5 ml de metanol, 2,73 g de bromuro de cinc (0,01 mol) y la mezcla de reacción se mantuvo en agitación hasta su completa disolución. Después, se añadieron 2,0 g de ácido bromhídrico al 33% en ácido acético (0,008 mol) y la mezcla de reacción se calentó a la temperatura de reflujo y se mantuvo en estas condiciones durante ocho horas. Al final de la reacción, la temperatura se llevó a 15 °C, se añadió una solución al 30% de amoníaco hasta un pH 8 y se filtró el sólido resultante. Al licor madre se le añadieron 10 ml de tolueno, la mezcla se lavó con agua (2 x 5 ml) y las fases orgánicas recogidas se concentraron a un residuo mediante destilación al vacío para dar 1,1 g de 2-(4-(2-metoxitetrahydrofuran-2-il)fenil)-2-metil-propanoato de metilo.

EJEMPLO 4

Síntesis de 2-(4-(2-metoxitetrahydrofuran-2-il)fenil)-2-metil-propanoato de metilo (compuesto Vb)

- 25 En un matraz de reacción se cargaron 10 g de 2-(4-(4-hidroxibut-1-inil)-2-metil-propanoato de metilo (0,04 mol), 50 ml de metanol, 27,4 g de bromuro de cinc (0,12 mol) y la mezcla de reacción se mantuvo en agitación hasta su completa disolución. Después se añadieron 13,5 g de solución de ácido bromhídrico al 48% en agua (0,08 mol) y la mezcla de reacción se calentó a la temperatura de reflujo y se mantuvo en estas condiciones durante ocho horas. Al final de la reacción, la temperatura se llevó a 15 °C, se añadió una solución al 30% de amoníaco hasta un pH 8 y se filtró el sólido resultante. Al licor madre se le añadieron 100 ml de tolueno, la mezcla se lavó con agua (2 x 20 ml) y las fases orgánicas recogidas se concentraron a un residuo mediante destilación al vacío para dar 11 g de 2-(4-(2-metoxitetrahydrofuran-2-il)fenil)-2-metil-propanoato de metilo.

EJEMPLO 5

Síntesis de 2-(4-(2-metoxitetrahydrofuran-2-il)fenil)-2-metil-propanoato de metilo (compuesto Vb)

- 35 En un matraz de reacción se cargaron 0,8 g de cinc (0,01 mol), 5 ml de metanol, 7,46 g de una solución de ácido bromhídrico al 33% en ácido acético (0,03 mol) y la temperatura se llevó a 45 °C hasta su completa disolución. Después, se añadió 1,0 g de 2-(4-(4-hidroxibut-1-inil)-2-metil-propanoato de metilo (0,004 mol) y la temperatura se llevó a la temperatura de reflujo del disolvente y se mantuvo en estas condiciones durante ocho horas. Al final de la reacción, la temperatura se llevó a 15 °C, se añadió una solución al 30% de amoníaco hasta un pH 8 y se filtró el sólido resultante. Al licor madre se le añadieron 10 ml de tolueno, la mezcla se lavó con agua (2 x 5 ml) y las fases orgánicas recogidas se concentraron a un residuo mediante destilación al vacío para dar 1,1 g de 2-(4-(2-metoxitetrahydrofuran-2-il)fenil)-2-metil-propanoato de metilo.

EJEMPLO 6

Síntesis de 4-(4-bromo-1-oxibutil)- α,α -dimetilfenilacetato de metilo (compuesto VI)

- 45 En un matraz de reacción se cargaron 10 g de 2-(4-(2-metoxitetrahydrofuran-2-il)fenil)-2-metil-propanoato de metilo (0,036 mol) y 20 ml de tolueno. A la solución resultante se le añadieron gota a gota 17,6 g de una solución al 33% de ácido bromhídrico en ácido acético (0,072 mol) y la mezcla de reacción se mantuvo en agitación a la temperatura de 25 °C durante 10 horas. Al final de la reacción se añadieron 30 ml de tolueno, la mezcla se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico (1 x 30 ml) y agua (2 x 20 ml). Las fases orgánicas recogidas se concentraron a un residuo mediante destilación al vacío para dar 10,5 g de 4-(4-bromo-1-oxibutil)- α,α -dimetilfenilacetato de dimetilo.

ES 2 421 810 A2

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,96 (d, 2H), 7,42 (d, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,54 (t, 2H), 3,17 (t, 2H), 2,99 (m, 2H), 1,58 (s, 6H).

EJEMPLO 7

Síntesis de 4-(4-bromo-1-oxibutil)-α,α-dimetilfenilacetato de metilo (compuesto VI)

- 5 En un matraz de reacción se cargaron 1,0 g de 2-(4-(4-hidroxi-but-1-yl)-2-metil-propanoato de metilo (0,004 mol), 2 ml de tolueno, 1,36 g de una solución al 48% de ácido bromhídrico en agua (0,008 mol) y la mezcla de reacción se mantuvo en agitación a la temperatura de 25 °C durante 15 horas. Al final de la reacción, se añadieron 3 ml de tolueno, la mezcla se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico (1 x 3 ml) y agua (2 x 2 ml). Las fases orgánicas recogidas se concentraron a un residuo mediante destilación al vacío y se purificaron mediante cromatografía en columna para dar 0,45 g de 4-(4-bromo-1-oxibutil)-α,α-dimetilfenilacetato de dimetilo.

EJEMPLO 8

Preparación de 2-(4-(4-(4-(hidroxidifenilmetil)piperidin-1-il)-1-oxibutil)fenil)-2-metil-propanoato de metilo

- 15 En un matraz de reacción se cargaron 5 g de 4-(4-bromo-1-oxibutil)-α,α-dimetilfenilacetato de metilo (0,15 mol), 25 ml de tolueno, 4,08 g de azaciclonoil (0,015 ml), 10 ml de agua, 1,53 g de bicarbonato sódico (0,018 mol) y 0,25 g de yoduro potásico (0,0015 mol), la mezcla de reacción se llevó hasta la temperatura de reflujo y se mantuvo en estas condiciones durante 20 horas. Al final de la reacción, la temperatura se llevó a 25 °C, la fase orgánica separada se concentró a un residuo mediante destilación al vacío, para dar 7 g de 2-(4-(4-(4-(hidroxidifenilmetil)piperidin-1-il)-1-oxibutil)fenil)-2-metil-propanoato de metilo.

EJEMPLO 9

Síntesis de fexofenadina

- 20 En un matraz de reacción se cargaron 7,0 g de 2-(4-(4-(4-(hidroxidifenilmetil)piperidin-1-il)-1-oxibutil)fenil)-2-metil-propanoato de metilo (0,01 mol), 20 ml de metanol, 2,0 g de una solución al 30% de hidróxido sódico en agua (0,015 mol), la temperatura se llevó a la temperatura de reflujo del disolvente y la mezcla de reacción se mantuvo en estas condiciones durante siete horas. Al final de la reacción, la temperatura se llevó a 10 °C, se cargaron 0,2 g de borohidruro sódico (0,005 mol) y la temperatura se llevó a 40 °C y se mantuvo en estas condiciones durante quince horas.

Al final de la reacción, la temperatura se llevó a 15 °C y se cargaron 1,2 g de ácido acético (0,02 mol) y 10 ml de agua. La suspensión se filtró y el sólido se lavó con una mezcla 1:1 de agua/metanol (2 x 4 ml). El sólido se secó al vacío a 40 °C, obteniéndose 6,7 g de fexofenadina.

30

EJEMPLO 10

Preparación de 2-(4-(4-bromo-1,1-dimetoxibutil)fenil)-2-metil-propanoato de metilo (compuesto Vb)

- 35 En un matraz de reacción se cargaron 7 g de 4-(4-bromo-1-oxibutil)-α,α-dimetilfenilacetato de metilo (0,02 mol), 35 ml de metanol, 0,2 g de ácido sulfúrico (0,002 mol) y 3,4 g de trimetilortoformiato (0,032 mol), la solución se calentó a la temperatura de reflujo y se mantuvo en estas condiciones durante diez horas. Al final de la reacción, la temperatura se llevó a 25 °C y se añadieron 6,1 g de solución al 30% de metóxido sódico en metanol (0,034 mol), 40 ml de cloruro de metileno y la fase orgánica se lavó con agua (2 x 10 ml). Las fases orgánicas recogidas se concentraron a un residuo mediante destilación al vacío para dar 7,2 g de 2-(4-(4-bromo-1,1-dimetoxibutil)fenil)-2-metil-propanoato de metilo.

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,37 (d, 2H), 7,29 (d, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,18 (m, 4H), 2,02 (m, 2H), 1,55 (s, 6H).

- 40 RMN de ¹³C (CDCl₃, 300 MHz): δ 177,25 (C), 144,24 (C), 138,94 (C), 126,13 (CH), 125,39 (CH), 103,02 (C), 52,25 (CH₃), 48,73 (CH₃), 46,41 (C), 35,89 (CH₂), 33,74 (CH₂), 27,13 (CH₂), 26,64 (CH₃).

EJEMPLO 11

Síntesis de 2-(4-(4-(4-(hidroxidifenilmetil)piperidin-1-il)-1,1-dimetoxibutil)fenil)-2-metil-propanoato de metilo (compuesto VIIa)

- 45 En un matraz de reacción se cargaron 5 g de 2-(4-(4-bromo-1,1-dimetoxibutil)fenil)-2-metil-propanoato de metilo (0,013 mol), 25 ml de tolueno, 3,57 g de azaciclonoil (0,013 mol), 10 ml de agua, 1,30 g de bicarbonato sódico (0,016 mol) y 0,21 g de yoduro potásico (0,0013 mol), la mezcla de reacción se calentó a la temperatura de reflujo y se mantuvo en estas condiciones durante 20 horas. Al final de la reacción, la temperatura se llevó a 25 °C, la fase orgánica separada se concentró a un residuo mediante destilación al vacío para dar 7,0 g de 2-(4-(4-(4-(hidroxidifenilmetil)piperidin-1-il)-1,1-dimetoxibutil)fenil)-2-metil-propanoato de metilo.

difenilmetil)piperidin-1-il)-1,1-dimetoxibutil)fenil)-2-metil-propanoato de metilo.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,37 (m, 4H), 7,29 (m, 8H), 3,63 (s, 3H), 3,15 (s, 6H), 3,01 (m, 2H), 2,71 (m, 5H), 1,88 (m, 2H), 1,55 (s, 6H), 1,36 (m, 2H).

EJEMPLO 12

5 Síntesis de 2-(4-(4-(4-(hidroxidifenilmetil)piperidin-1-il)butanoil)fenil)-2-metil-propanoato de metilo (compuesto VIII)

10 En un matraz de reacción se cargaron 7,0 g de 2-(4-(4-(4-(hidroxidifenilmetil)piperidin-1-il)-1,1-dimetoxibutil)fenil)-2-metil-propanoato de metilo (0,01 mol), 35 ml de metanol, 5 ml de agua, 1,5 g de ácido sulfúrico al 96% (0,015 mol), la temperatura se llevó a 40 °C y la mezcla de reacción se mantuvo en estas condiciones durante doce horas. Al final de la reacción, la temperatura se llevó a 15 °C, se añadieron 20 ml de agua y de solución al 30% de amoníaco hasta pH 8, el sólido resultante se filtró y se secó en un horno a 40 °C al vacío para dar 5,8 g de 2-(4-(4-(4-(hidroxidifenilmetil)piperidin-1-il)butanoil)fenil)-2-metil-propanoato de metilo.

EJEMPLO 13

Síntesis de fexofenadina

15 La síntesis de fexofenadina a partir de 2-(4-(4-(4-(hidroxidifenilmetil)piperidin-1-il)butanoil)fenil)-2-metil-propanoato de metilo como se prepara en el ejemplo 12 se llevó a cabo siguiendo el procedimiento indicado en el ejemplo 9.

EJEMPLO 14

Preparación de 4-(4-bromo-1-oxibutil)- α , α -dimetilfenilacetato de metilo (compuesto VI)

20 En un matraz de reacción se cargaron 20 g de ácido bromhídrico al 33% en ácido acético (0,082 mol) y 10 g de 2-(4-(4-hidroxi-1-inil)-2-metil-propanoato de metilo (0,004 mol), manteniendo la temperatura a 35 °C y la mezcla de reacción se mantuvo en estas condiciones durante cuatro horas. Al final de la reacción, la temperatura se llevó a 20 °C, se añadieron 50 ml de tolueno y la fase orgánica se lavó con agua (3 x 25 ml). Las fases orgánicas recogidas se concentraron a un residuo mediante destilación al vacío para dar 10,6 g de 4-(4-bromo-1-oxibutil)- α , α -dimetilfenilacetato de metilo.

25 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,96 (d, 2H), 7,42 (d, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,54 (t, 2H), 3,17 (t, 2H), 2,99 (m, 2H), 1,58 (s, 6H).

EJEMPLO 15

Preparación de ácido 2-(4-(4-(4-(hidroxidifenilmetil)piperidin-1-il)-1,1-dimetoxibutil)fenil)-2-metil-propanoico (compuesto VIIc)

30 En un matraz de reacción se cargaron 102 g de 2-(4-(4-(4-(hidroxidifenilmetil)piperidin-1-il)-1,1-dimetoxibutil)fenil)-2-metil-propanoato de metilo (0,18 mol), 270 ml de metanol y 40,8 g de una solución al 30% de hidróxido sódico (0,31 mol), la mezcla de reacción se calentó a la temperatura de reflujo del disolvente y se mantuvo en estas condiciones durante cuatro horas. Al final de la reacción, la temperatura se llevó a 20 °C y se añadieron 18,4 g de ácido acético glacial (0,31 mol). El sólido precipitado se filtró y se lavó con metanol (2 x 30 ml) y se secó en un horno al vacío a 40 °C hasta un peso constante, para dar 80 g de ácido 2-(4-(4-(4-(hidroxidifenilmetil)piperidin-1-il)-1,1-dimetoxibutil)fenil)-2-metil-propanoico.

35 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO , 300 MHz): δ 7,48 (d, 4H), 7,31 (s, 4H), 7,23 (m, 4H), 7,10 (m, 2H), 3,02 (s, 6H), 2,60 (d, 2H), 2,40 (m, 1H), 2,03 (m, 2H), 1,77 (m, 4H), 1,42 (s, 6H), 1,36 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 0,99 (m, 2H).

EJEMPLO 16

Preparación de fexofenadina

40 En un matraz de reacción se cargaron 10 g de ácido 2-(4-(4-(4-(hidroxidifenilmetil)piperidin-1-il)-1,1-dimetoxibutil)fenil)-2-metil-propanoico (0,018 mol), 30 ml de metanol y 2 g de una solución al 37% de ácido clorhídrico (0,018 mol), la mezcla de reacción se calentó hasta 25 °C y se mantuvo en estas condiciones durante una hora. Al final de la reacción, se cargaron 5,0 g de una solución al 30% de hidróxido sódico en agua (0,038 mol) y 0,4 g de borohidruro sódico (0,010 mol), la temperatura se llevó a 40 °C y la mezcla de reacción se mantuvo en estas condiciones durante diez horas. Al final de la reacción, la temperatura se llevó a 15 °C y se cargaron 1,2 g de ácido acético (0,02 mol) y 10 ml de agua. La suspensión se filtró y el sólido se lavó con una mezcla 1:1 de agua/metanol (2 x 4 ml). El sólido se secó al vacío a 40 °C, obteniéndose 9 g de fexofenadina.

EJEMPLO 17

Síntesis de 4-(4-cloro-1-oxibutil)- α,α -dimetilfenilacetato de metilo

5 En un matraz de reacción se cargaron 50 g de 2-(4-(4-hidroxi-1-il)-2-metil-propanoato de metilo (0,203 mol), 50 ml de tolueno, se llevó la temperatura a 40 °C y se cargaron 50,01 g de la solución al 37% de ácido clorhídrico en agua (0,507 mol) en ocho horas y la mezcla de reacción se mantuvo en estas condiciones durante aproximadamente cuatro horas. Al final de la reacción, la temperatura se llevó a 25 °C, se añadieron 100 ml de tolueno y la mezcla se lavó con agua (4 x 50 ml) hasta un valor de pH de aproximadamente 4. Las fases orgánicas recogidas se concentraron a un residuo mediante destilación al vacío para dar 54 g de 4-(4-cloro-1-oxibutil)- α,α -dimetilfenilacetato de metilo.

10

EJEMPLO 18

Síntesis de 2-(4-(4-cloro-1,1-dimetoxibutil)fenil)-2-metil-propanoato de metilo

15 En un matraz de reacción se cargaron 25 g de 4-(4-cloro-1-oxibutil)- α,α -dimetilfenilacetato de metilo (0,088 mol), 50 ml de metanol, 11,27 g de trimetilortoformiato (0,106 mol), 0,865 g de ácido sulfúrico (0,009 mol), la solución se calentó a la temperatura de reflujo y se mantuvo en estas condiciones durante tres horas. Al final de la reacción, la temperatura se llevó a 25 °C y se añadieron 1,58 g de una solución al 30% de metóxido sódico en metanol, se eliminó el disolvente mediante destilación al vacío y se añadieron 100 ml de tolueno. Después de lavar con agua (1 x 50 ml), las fases orgánicas recogidas se concentraron a un residuo mediante destilación al vacío para dar 34 g de 2-(4-(4-cloro-1,1-dimetoxibutil)fenil)-2-metil-propanoato de metilo.

20 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,40 (m, 2H), 7,37 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,37 (t, 2H), 3,14 (s, 6H), 2,01 (m, 2H), 1,57 (s, 6H), 1,45 (m, 2H).

EJEMPLO 19

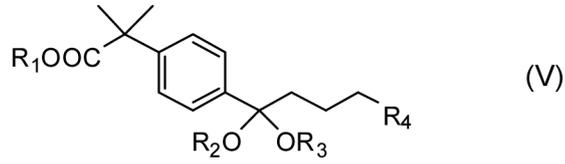
Síntesis de 2-(4-(4-(4-(hidroxidifenilmetil)piperidin-1-il)-1,1-dimetoxibutil)fenil)-2-metil-propanoato de metilo

25 En un matraz de reacción se cargaron 34 g de 2-(4-(4-cloro-1,1-dimetoxibutil)fenil)-2-metil-propanoato de metilo (0,079 mol), 130 ml de tolueno, 21,17 g de azaciclono (0,079 mol), 10 ml de agua, 7,39 g de bicarbonato sódico (0,088 mol) y 0,050 g de yoduro potásico (0,003 mol), la mezcla de reacción se calentó a la temperatura de reflujo y se mantuvo en estas condiciones durante 15 horas. Al final de la reacción, la temperatura se llevó a 25 °C, la fase orgánica separada se concentró a un residuo mediante destilación al vacío para dar 50 g de 2-(4-(4-(4-(hidroxidifenilmetil)piperidin-1-il)-1,1-dimetoxibutil)fenil)-2-metil-propanoato de metilo.

30 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,37 (m, 4H), 7,29 (m, 8H), 3,63 (s, 3H), 3,15 (s, 6H), 3,01 (m, 2H), 2,71 (m, 5H), 1,88 (m, 2H), 1,55 (s, 6H), 1,36 (m, 2H).

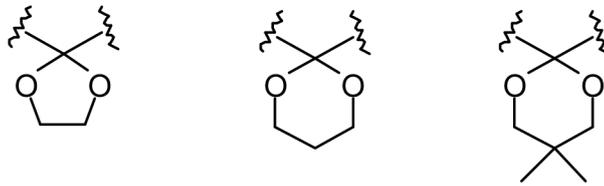
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (V)



donde

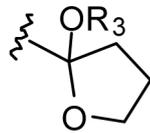
5 R₁, R₂ y R₃, iguales o diferentes, son grupos alquilo C₁-C₂₀ lineales o ramificados; o R₂ y R₃ unidos son un anillo de cinco o seis miembros de fórmula:



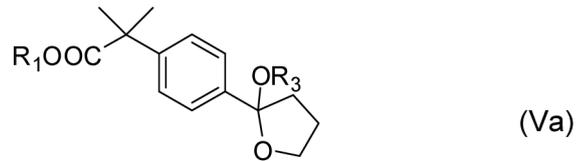
R₄ es un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo; o

los grupos OR₂ y R₄ unidos son un ciclo de cinco miembros de fórmula:

10



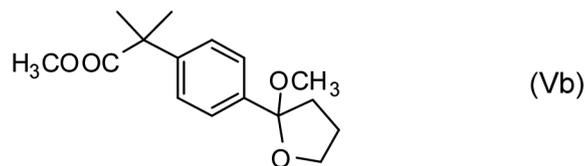
2. Un compuesto según la reivindicación 1 de fórmula (Va)



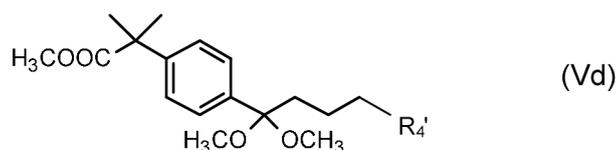
donde

R₁ y R₃, iguales o diferentes, son grupos alquilo C₁-C₂₀ lineales o ramificados;

15

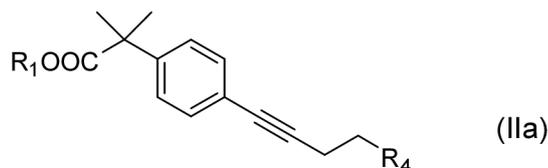


y



en la que R₄' es un átomo de halógeno.

3. Un procedimiento para la síntesis de los compuestos de fórmula (V) que comprende la disolución de los intermedios de fórmula (IIa)



5

en la que R₁ es un grupo alquilo C₁-C₂₀ lineal o ramificado y R₄ es un halógeno o un grupo hidroxilo, en un disolvente alcohólico y la posterior reacción con un ácido de Brønsted o un ácido de Lewis, o mezclas de los mismos, a una temperatura de 25 °C a la temperatura de reflujo del disolvente.

4. Un procedimiento según la reivindicación 3, en el que el disolvente es un alcohol C₁-C₄ lineal o ramificado.

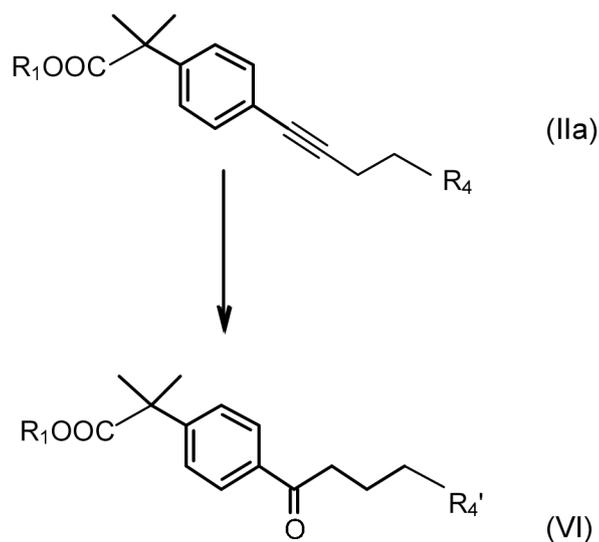
10 5. Un procedimiento según la reivindicación 3, en el que el ácido de Brønsted se selecciona entre ácido clorhídrico, ácido bromhídrico y ácido sulfúrico.

6. Un procedimiento según la reivindicación 3, en el que el ácido de Lewis se selecciona entre sales de cinc.

7. Un procedimiento según la reivindicación 3, en el que se usa una mezcla de ácido de Brønsted y de ácido de Lewis.

15 8. Un procedimiento según la reivindicación 7, en el que se usa una mezcla de ácido clorhídrico y cloruro de cinc.

9. Un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (VI) a partir de un compuesto de fórmula (IIa) según el esquema siguiente:



20 en las que

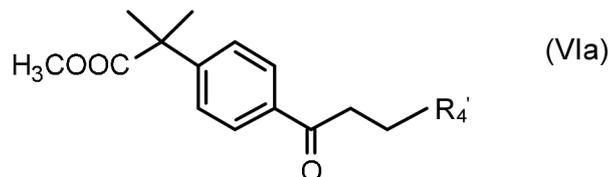
R₁ es un grupo alquilo C₁-C₂₀ lineal o ramificado;

R₄ es un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo;

R₄' es un átomo de halógeno;

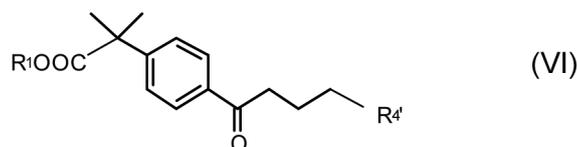
mediante la reacción con una solución de un haluro de hidrógeno en un disolvente adecuado a una temperatura de 30 °C a 50 °C.

- 5 10. Un procedimiento según la reivindicación 9, en el que la solución de haluro de hidrógeno es una solución de ácido bromhídrico en ácido acético o una solución de ácido clorhídrico acuoso.
11. Un procedimiento según la reivindicación 9 para la preparación de compuestos de fórmula (VIa)

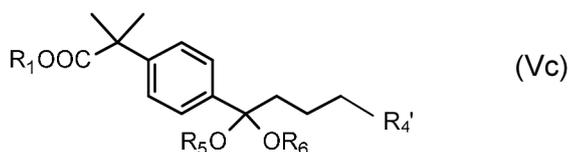


donde

- 10 R₄' es cloro o bromo.
12. Un procedimiento para la síntesis de fexofenadina, a partir de los intermedios de fórmula (V), que comprende:
- hacer reaccionar un intermedio de fórmula (V) con ácido acético o ácido bromhídrico acuoso en presencia de un disolvente para dar un intermedio de fórmula (VI)



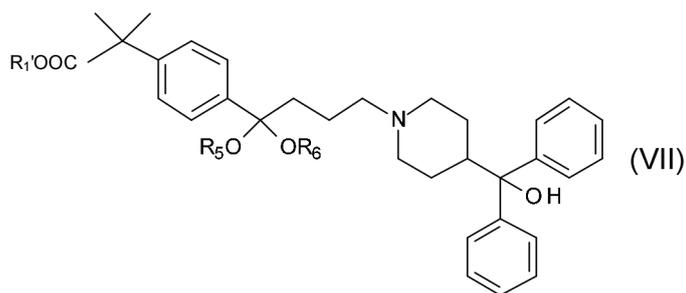
- 15 donde R₁ es un grupo alquilo C₁-C₂₀ lineal o ramificado y R₄' es un átomo de halógeno;
- transformar el intermedio de fórmula (VI) en fexofenadina.
13. Un procedimiento según la reivindicación 12 a partir de los intermedios de fórmula (Va).
14. Un procedimiento para la síntesis de fexofenadina a partir de los intermedios de fórmula (VI), que comprende:
- a) transformar un intermedio de fórmula (VI) en un compuesto de fórmula (Vc)



- 20 donde

R₁, R₅ y R₆, iguales o diferentes, son grupos alquilo C₁-C₂₀ lineales o ramificados; mediante la reacción con un triálquilortoformiato en un disolvente alcohólico, en presencia de un catalizador ácido a una temperatura de 25 °C a la temperatura de reflujo del disolvente;

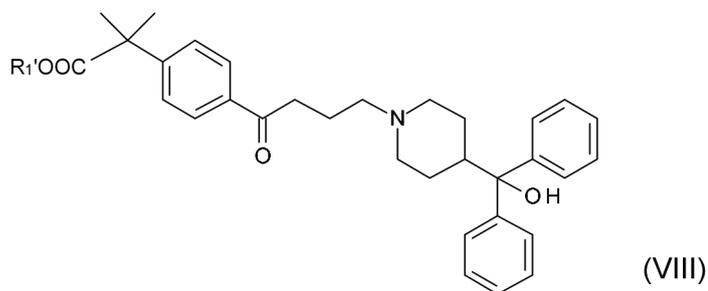
- 25 b) hacer reaccionar el compuesto resultante de fórmula (Vc) con azaciclonoil en un disolvente adecuado en presencia de una base a una temperatura de 20 °C a la temperatura de reflujo del disolvente, seguido de la saponificación opcional y del posterior tratamiento opcional con ácido acético para dar un compuesto de fórmula (VII)



en la que R_1 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1 - C_{20} lineal o ramificado; y

R_5 y R_6 , iguales o diferentes, son grupos alquilo C_1 - C_{20} lineales o ramificados;

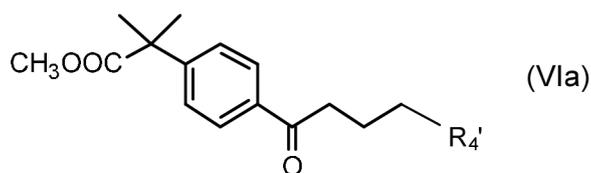
- 5 c) hacer reaccionar el compuesto (VII) resultante con un ácido acuoso en presencia de un disolvente adecuado a una temperatura de 20 °C a 40 °C para dar el compuesto de fórmula (VIII)



en la que R_1' es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1 - C_{20} lineal o ramificado;

d) transformar el compuesto resultante (VIII) en fexofenadina.

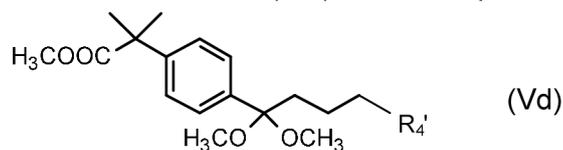
- 10 15. Un procedimiento según la reivindicación 14, donde el trialkilortoformiato se selecciona entre trimetilortoformiato, trietilortoformiato y triisopropilortoformiato.
16. Un procedimiento según la reivindicación 14, donde el disolvente alcohólico es un alcohol C_1 - C_4 lineal o ramificado.
17. Un procedimiento según la reivindicación 14, en el que el catalizador ácido se selecciona entre ácido sulfúrico, ácido alcanforsulfónico y ácido metanosulfónico.
- 15 18. Un procedimiento según la reivindicación 14, en el que el disolvente de la etapa b) se selecciona entre tolueno, acetonitrilo y tetrahidrofurano.
19. Un procedimiento según la reivindicación 14, en el que la base se selecciona entre bicarbonato sódico, bicarbonato potásico y trietilamina.
- 20 20. Un procedimiento según la reivindicación 14, en el que el ácido acuoso de la etapa c) se selecciona entre ácido sulfúrico y ácido clorhídrico.
21. Un procedimiento según la reivindicación 14 a partir de los intermedios de fórmula (VIa),



donde R_4' es un átomo de halógeno;

que comprende:

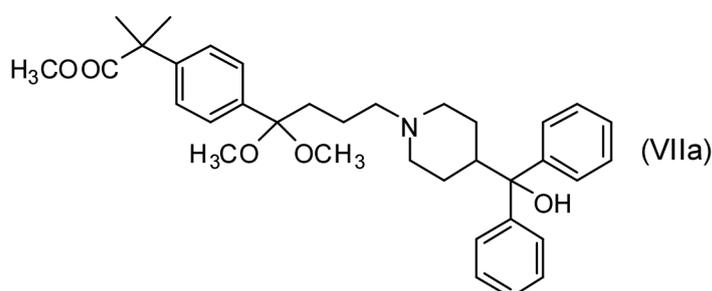
a') transformar un intermedio de fórmula (VIa) en un compuesto de fórmula (Vd)



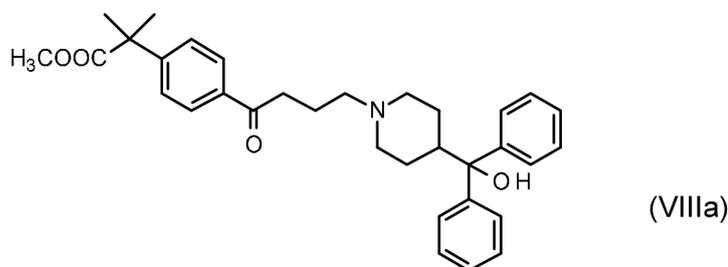
en la que R₄' es un átomo de halógeno;

5 mediante reacción con un trialquilortoformiato en un disolvente alcohólico, en presencia de un catalizador ácido a una temperatura de 25 °C a la temperatura de reflujo del disolvente;

b') hacer reaccionar el compuesto resultante de fórmula (Vd) con azaciclónol en un disolvente adecuado en presencia de una base a una temperatura de 20 °C a la temperatura de reflujo del disolvente para dar el compuesto de fórmula (VIIa)



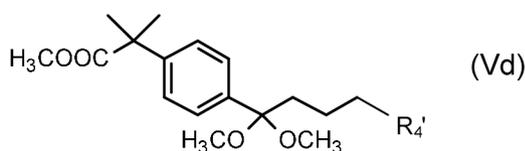
10 c') hacer reaccionar el compuesto (VIIa) con un ácido acuoso en presencia de un disolvente adecuado a una temperatura de 20 °C a 40 °C para dar el compuesto de fórmula (VIIIa)



d') transformar el compuesto (VIIIa) en fexofenadina.

22. Un procedimiento según la reivindicación 14, que comprende:

15 1) transformar un intermedio de fórmula (VIa) en un compuesto de fórmula (Vd)

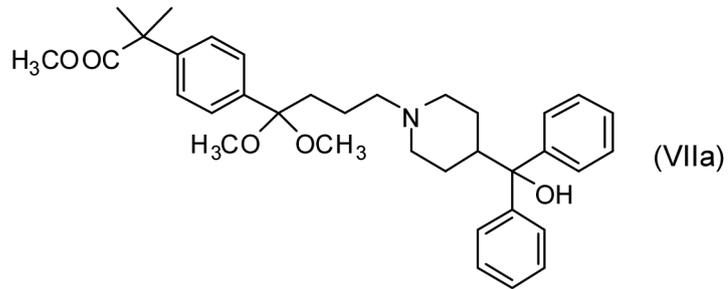


donde

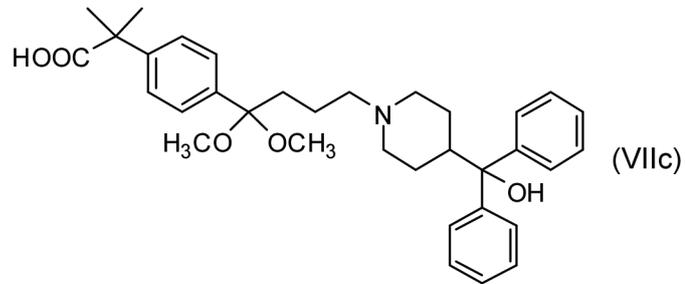
R₄' es un átomo de halógeno; mediante reacción con un trialquilortoformiato en un disolvente alcohólico en presencia de un catalizador ácido a una temperatura de 25 °C a la temperatura de reflujo del disolvente;

20 2) hacer reaccionar el compuesto resultante de fórmula (Vd) con azaciclónol en un disolvente adecuado en presencia de una base a una temperatura de 20 °C a la temperatura de reflujo del disolvente, seguido de la

saponificación opcional y del posterior tratamiento opcional con ácido acético para dar un compuesto de fórmula (VII)



- 5 3) saponificar el compuesto (VIIa) con una base en un disolvente alcohólico y, posteriormente, tratar con ácido acético para dar el compuesto de fórmula (VIIc)



- 10 4) desacetilar el compuesto de fórmula (VIIc) mediante el tratamiento con un ácido acuoso fuerte en un disolvente alcohólico a una temperatura de 20 °C a 40 °C;

donde R₁ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₂₀ lineal o ramificado;

5) transformar el compuesto resultante en fexofenadina.

23. Un compuesto de fórmula (VIIa).

24. Un compuesto de fórmula (VIIc).