

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 572 533**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/14** (2006.01)

**A61K 31/4545** (2006.01)

**C07D 213/30** (2006.01)

**A61P 37/08** (2006.01)

**A61P 11/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.07.2014 E 14176353 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.04.2016 EP 2824103**

54 Título: **Un proceso mejorado para la preparación de fumarato de rupatadina**

30 Prioridad:

**09.07.2013 IN MU23082013**

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

**01.06.2016**

73 Titular/es:

**CADILA PHARMACEUTICALS LIMITED (100.0%)  
Cadila Corporate Campus Sarkhej-Dholka Road  
Bhat, Ahmedabad 382 210, IN**

72 Inventor/es:

**MODI, RAJIV INDRAVADAN;  
GUDAPARTHI OMPRAKASH;  
CHOWDHARY ANIL SHANKAR;  
KUMAR NEERAJ;  
PATEL NILESH GOVINDBHAI y  
SONI SANJAY KANHAIYALAL**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**ES 2 572 533 T3**

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

**DESCRIPCIÓN**

Un proceso mejorado para la preparación de fumarato de rupatadina

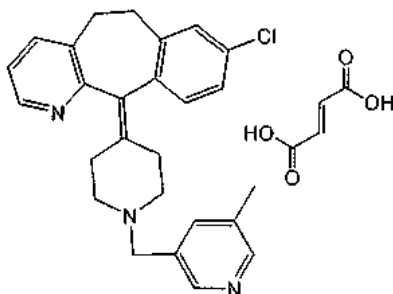
5 La siguiente memoria descriptiva describe la naturaleza de la invención, y la forma en que se lleva a cabo.

Campo de la invención

10 La presente invención proporciona un proceso mejorado por la preparación de Fumarato de Rupatadina que tiene la Fórmula estructural 1 y que está básicamente exento impurezas de dímeros y cuaternarias.

Antecedentes de la invención

15 El Fumarato de Rupatadina de Fórmula estructural-1 denominado químicamente sal de fumarato de 8-cloro-11-[1-(5-metil-piridin-3-ilmetil)-piperidin-4-iliden]-6,11-dihidro-5H-benzo[5,6]-ciclohepta[1,2-b]piridina es un potente antagonista doble activo por vía oral del factor activador de plaquetas (PAF) y tiene efecto a través de su interacción con el receptor de histamina (H1).

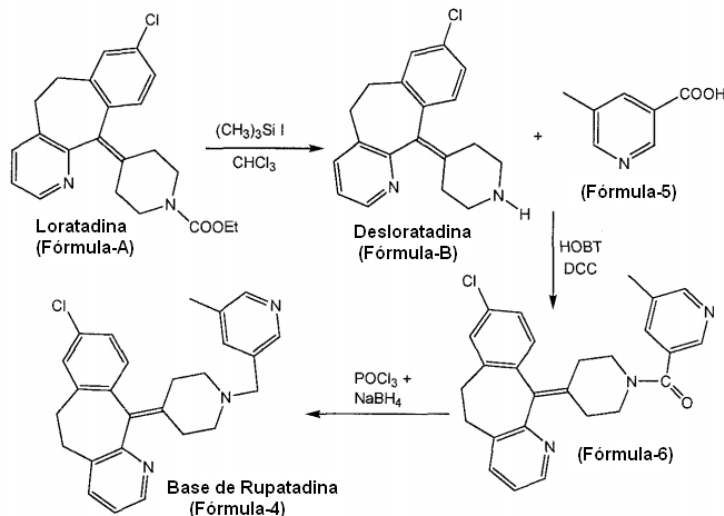


Fumarato de Rupatadina (Fórmula-1)

20 Se desvelan en la técnica anterior diversos procedimientos sintéticos por la preparación de Fumarato de Rupatadina.

25 El documento de Patente EP0577957B1 desvela tres procesos diferentes para la preparación de Rupatadina y su sal de fumarato. En uno de los procesos representado como Esquema-1, se desvela la retirada hidrolítica del grupo N-etoxicarbonilo de la Loratadina que tiene Fórmula estructural-A para dar Desloratadina que tiene Fórmula estructural-B, se N-acila con ácido 5-metilnicotínico usando 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) para dar un derivado de amida de Fórmula-6, que reacciona además con oxiclورو de fósforo (POCl<sub>3</sub>) y borohidruro sódico (NaBH<sub>4</sub>) para dar la Base de Rupatadina.

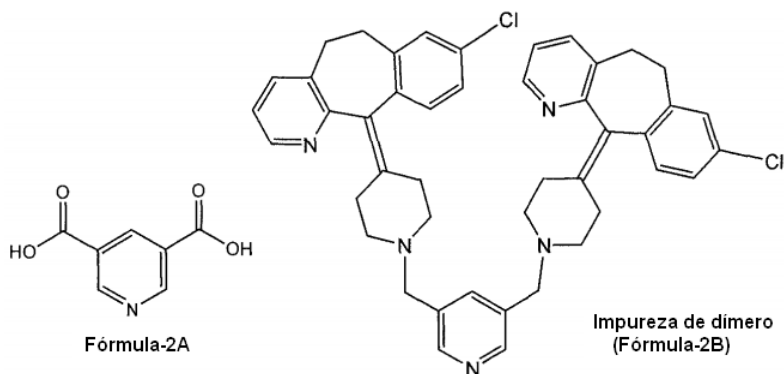
**Esquema-1: preparación de Base de Rupatadina (Fórmula- 4) a partir de Loratadina (Fórmula-A)**



30 La Base de Rupatadina preparada como en el esquema-1, da como resultado las siguientes desventajas:

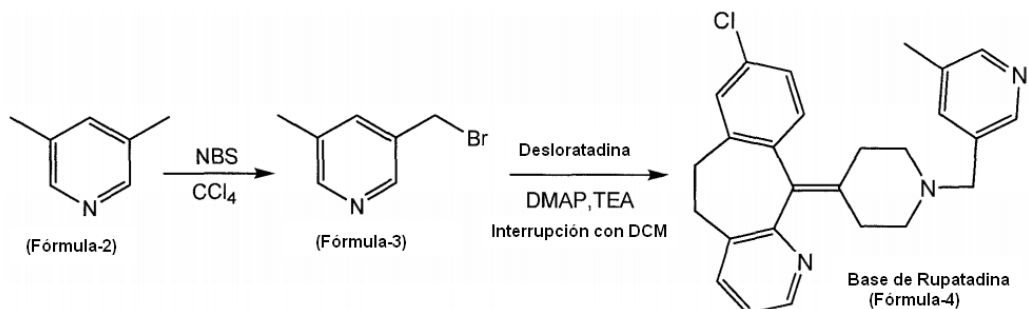
a) uso de 1,3-diciclohexilcabodiimida (DCC) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBT), que generan diciclohexilurea como producto secundario y la retirada de este producto secundario requiere purificación repetida que reduce el rendimiento global.

5 b) el ácido 5-metilnicotínico (Fórmula-5) contiene generalmente cantidades considerables de ácido 3,5-piridinadicarboxílico (Fórmula-2A) que durante el transcurso de la reacción forma una impureza de dímero (Fórmula-2B), que debido a la similitud estructural es difícil de retirar.



10 Otro proceso para la preparación de Rupatadina se representa en el Esquema-2, y desvela la reacción de 3,5-lutidina con *N*-bromosuccinimida (NBS) en tetracloruro de carbono (CCl<sub>4</sub>) para dar 3-bromometil-5-metil-piridina - un compuesto intermedio que reacciona adicionalmente con Desloratadina en presencia de TEA y DMAP para dar la Base de Rupatadina de Fórmula-4.

**Esquema-2: preparación de Base de Rupatadina (Fórmula-4) a partir de 3,5-lutidina (Fórmula- 2)**



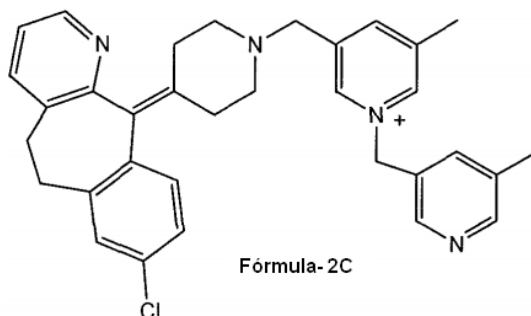
15

La Base de Rupatadina preparada como en el esquema-2, da como resultado las siguientes desventajas:

20 a) la bromación de 3,5-lutidina hace que se formen impurezas reactivas de dibromo, tribromo y tetrabromo, que posteriormente forman la impureza de dímero que es muy difícil de separar del Fumarato de Rupatadina.

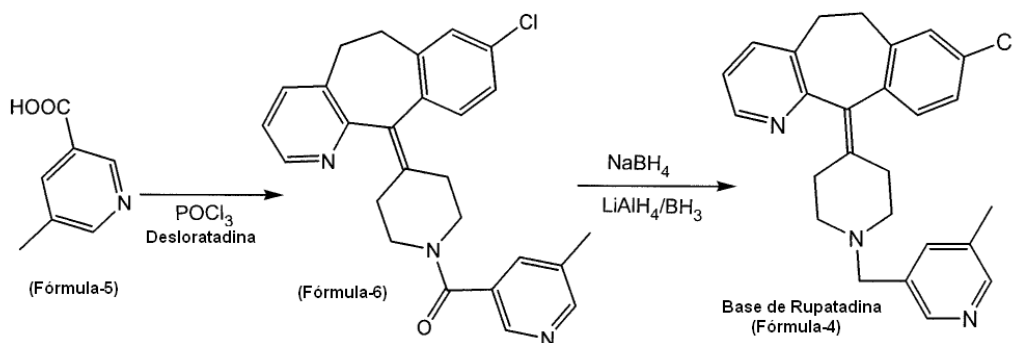
b) se conoce que el tetracloruro de carbono es un disolvente potencialmente carcinógeno y no se usa para la producción comercial.

25 c) en la etapa de condensación de la preparación de la base de Rupatadina, la 3-bromometil-5-metilpiridina reacciona adicionalmente con la base de Rupatadina y forma una impureza cuaternaria (Fórmula-2C). Su purificación conduce a una disminución considerable del rendimiento.



Otro proceso para la preparación de RUPATADINA se representa en el Esquema-3, el ácido 5-metil nicotínico de Fórmula-5 se clora con oxocloruro de fósforo ( $\text{POCl}_3$ ) y se condensa con Desloratadina para obtener el compuesto de Fórmula-6, que tras su reducción usando borohidruro sódico ( $\text{NaBH}_4$ ) da como resultado la base de RUPATADINA.

**Esquema-3: preparación de Base de RUPATADINA (Fórmula-4) a partir de ácido 5-metilnicotínico (Fórmula-5)**



5

La Base de RUPATADINA preparada como en el esquema-3, da como resultado las siguientes desventajas:

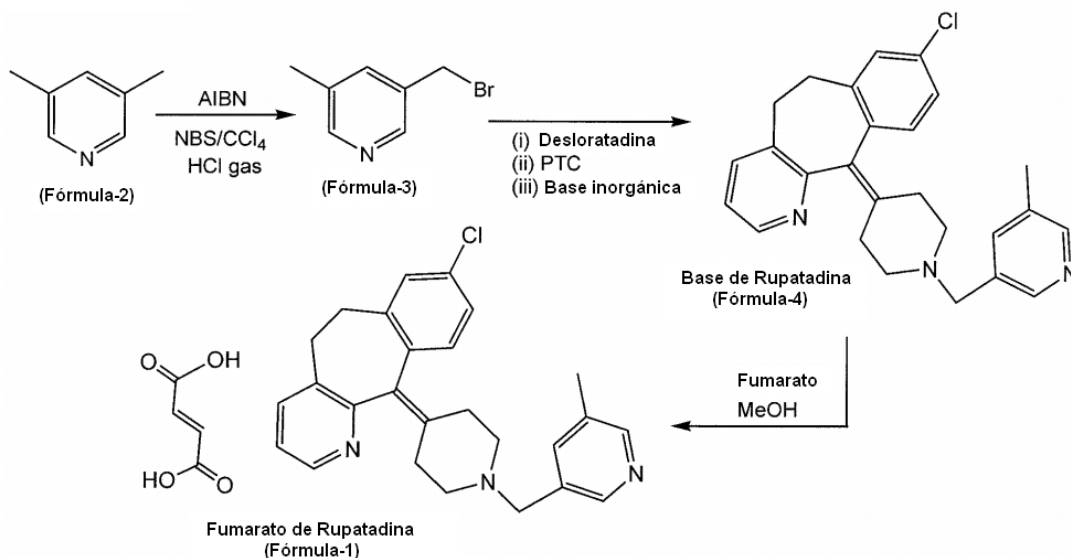
- a) no existe ningún control en la formación de impurezas cuaternarias y de dímero lo que conduce a una mala calidad del material.
- b) uso de  $\text{LiAlH}_4$  o diborano peligrosos.

10

El documento de publicación PCT WO2006114676 desvela un proceso para la preparación de Fumarato de RUPATADINA (representado como el Esquema-4), que desvela la *N*-alquilación de Desloratadina con 3-bromometil-5-metil piridina (Fórmula-3) usando una base inorgánica y un catalizador de transferencia de fase en un sistema de disolventes bifásico. El Fumarato de RUPATADINA se prepara a partir de la base de RUPATADINA usando ácido fumárico en una mezcla de metanol y disolvente cetónico.

15

**Esquema-4: preparación de Fumarato de RUPATADINA (Fórmula-1) a partir de 3,5-lutidina (Fórmula-2)**



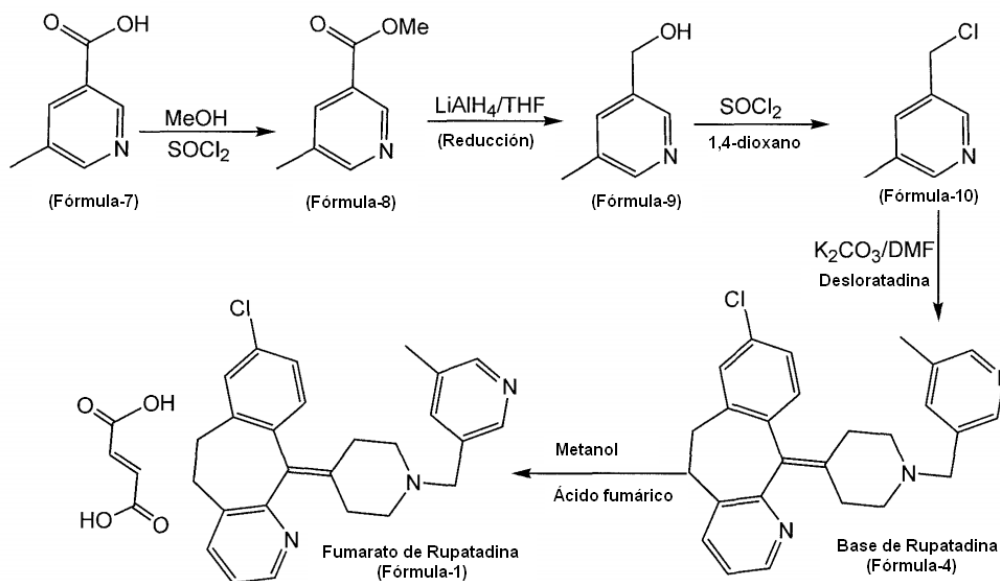
La Base de RUPATADINA preparada como en el esquema-4, da como resultado las siguientes desventajas:

- a) el compuesto intermedio de Fórmula-3 se prepara a través de reacción por radicales libres con solo una conversión de un 19 %. Además, se forman diversos productos bromados, por ejemplo dibromo, tribromo y tetrabromo, que conducen a la formación de impureza de dímero en el transcurso de las etapas adicionales. La retirada de la impureza de dímero no es posible mediante cristalización sencilla.
- b) el aislamiento del compuesto intermedio de Fórmula-3, que es de naturaleza lacrimógena e irritante para la piel.

25

5 El documento de solicitud de patente India IN2102MUM2006 desvela un proceso para la preparación de Fumarato de RUPATADINA como se representa en el Esquema-5, incluyendo el proceso la esterificación de ácido 5-metilnicotínico de Fórmula-7 seguido de reducción que se reduce además a 5-metilpiridina-3-metanol de Fórmula-9 usando  $\text{LiAlH}_4$ . El compuesto intermedio resultante se hace reaccionar además con cloruro de tionilo para formar cloruro de 5-metil-3-piridilmetilo de Fórmula-10 en forma de la sal de clorhidrato. A continuación, se trata con Desloratadina en presencia de una base y dimetilformamida (DMF) para dar la Base de RUPATADINA (Fórmula-4). La Base de RUPATADINA se hace reaccionar además con ácido fumárico para dar Fumarato de RUPATADINA de Fórmula-1.

**Esquema-5: preparación Fumarato de RUPATADINA (Fórmula-1) a partir de ácido 5-metilnicotínico (Fórmula-7)**



10

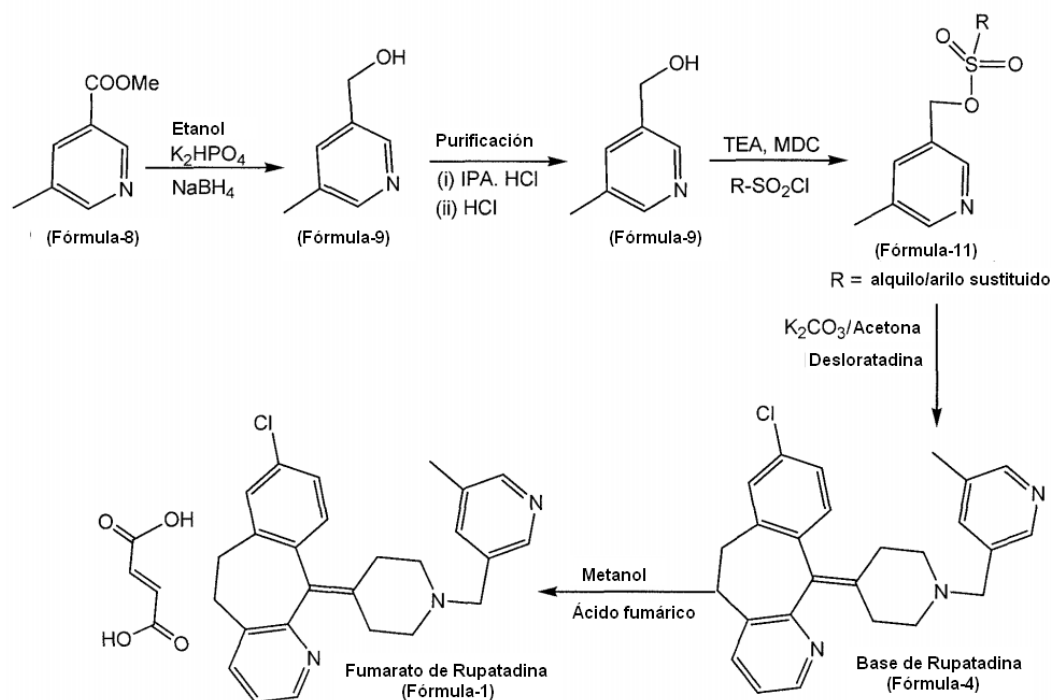
La Base de RUPATADINA preparada mediante el esquema-5 da como resultado las siguientes desventajas:

- 15 a) uso de  $\text{LiAlH}_4$ .  
 b) no existe ningún control sobre la formación de impurezas de dímero y cuaternarias.  
 c) el aislamiento del compuesto intermedio de Fórmula-10, que es de naturaleza lacrimógena e irritante para la piel.

20 El documento de solicitud de patente India IN864/MUM/2006 desvela un proceso para la preparación de Fumarato de RUPATADINA que implica la reacción de éster de metilo del ácido 5-metilnicotínico de Fórmula-8 con fosfato dipotásico ( $\text{K}_2\text{HPO}_4$ ) y  $\text{NaBH}_4$  en etanol para proporcionar 5-metilpiridina-3-metanol de Fórmula-9 que se purifica adicionalmente usando IPA.HCl para obtener 5-metilpiridina-3-metanol puro en la siguiente etapa. A continuación, se hace reaccionar con cloruro de para-toluenosulfonilo en presencia de una base en dicloruro de metileno (MDC) para dar como resultado el compuesto intermedio de Fórmula-11. El compuesto intermedio de Fórmula-11 se hace reaccionar con Desloratadina en presencia de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  y acetona para dar la base de RUPATADINA que tras tratamiento adicional con ácido fumárico en metanol da Fumarato de RUPATADINA de Fórmula-1.

25

Esquema-6: preparación de Fumarato de Rupatadina (Fórmula-1) a partir de éster de metilo del ácido 5-metilnicotínico (Fórmula-8)



La Base de Rupatadina preparada mediante el esquema-6 tiene las siguientes desventajas:

- 5 a) durante el proceso, no existe ningún control sobre la formación de impurezas de dímero y cuaternarias.

Los procesos pertinentes de la técnica anterior no son eficaces para producir Fumarato de Rupatadina con la pureza y rendimiento deseados. Todos los procesos informados carecen de control sobre la formación de impurezas y su purificación.

10 Sumario de la invención

Un objetivo principal de la presente invención es proporcionar un proceso mejorado para la preparación de Fumarato de Rupatadina con niveles reducidos de impurezas.

15 Otro objetivo de la presente invención es proporcionar un proceso para la preparación de Fumarato de Rupatadina con nivel reducido de impureza de dímero.

20 Otro objetivo más de la presente invención es proporcionar un proceso para la preparación de Fumarato de Rupatadina con nivel reducido de impureza cuaternaria.

Otro objetivo más de la presente invención es proporcionar un proceso mejorado para la preparación de Fumarato de Rupatadina que está básicamente exento de impurezas de dímero y cuaternarias.

25 Otro objetivo más de la presente invención es preparar Rupatadina por conversión en un solo paso de una solución de 3-clorometil-5-metilpiridina.

Otro objetivo más de la presente invención es preparar Rupatadina por condensación de 3-cloro-5-metil-piridina con Desloratadina usando un catalizador de transferencia de fase y un álcali acuoso en un sistema bifásico.

30 Otro objetivo más es preparar 5-metilpiridina-3-metanol, básicamente exento de 3,5-piridinadimetanol.

Descripción detallada de la invención

35 De acuerdo con el objetivo de la presente invención se proporciona un proceso mejorado para la preparación de Fumarato de Rupatadina que tiene niveles reducidos de impurezas (impurezas de dímero y cuaternarias) que a su vez da como resultado un mayor rendimiento del producto final. El proceso para la preparación de Fumarato de Rupatadina comprende:

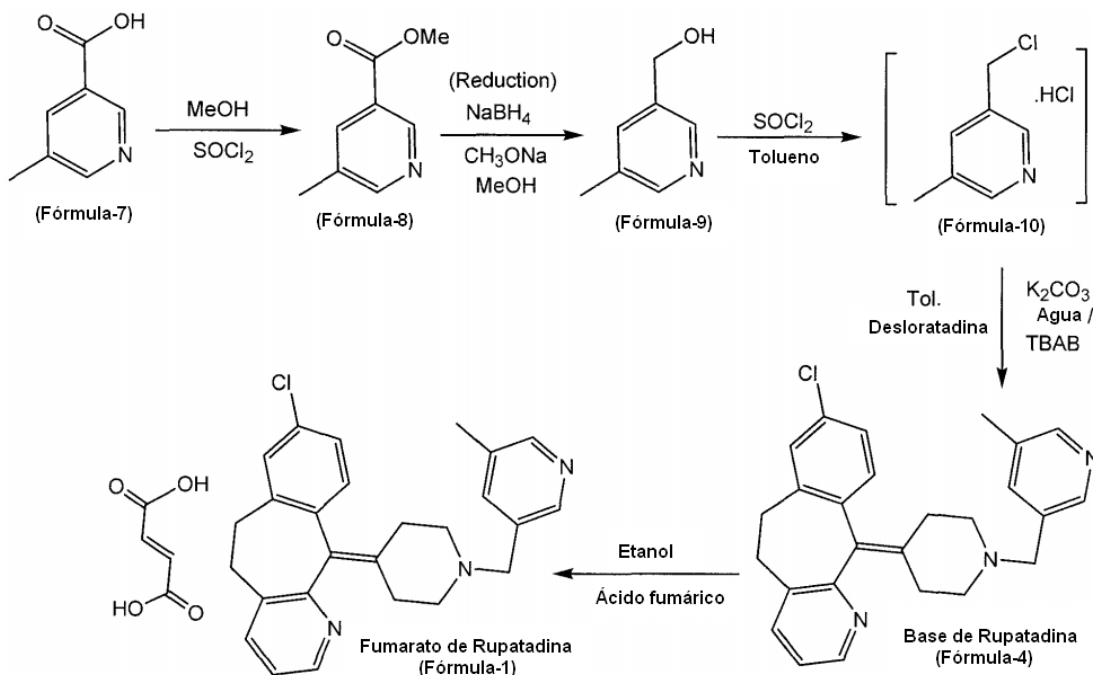
un proceso para la preparación de 5-metilpiridina-3-metanol que comprende las etapas de:

- 5 a) reducir éster de alquilo del ácido 5-metil nicotínico que contiene ésteres de ácido 3,5-piridinadicarboxílico, usando borohidruro de metal alcalino y alcóxido de metal alcalino para dar 5-metilpiridina-3-metanol y 3,5-piridinadimetanol;
- b) lavar con solución salina saturada seguido de separación de fase para dar 5-metil-piridina-3-metanol en la fase orgánica;
- 10 c) separar la fase orgánica y retirar el disolvente orgánico para obtener 5-metilpiridina-3-metanol, básicamente exento de 3,5-piridinadimetanol.

Preferentemente, el producto intermedio obtenido en la etapa c se hace reaccionar adicionalmente para obtener Fumarato de RUPATADINA como producto final, que comprende las etapas de:

- 15 d) clorar 5-metilpiridina-3-metanol para dar cloruro de 5-metil-3-piridinilmetilo en hidrocarburos aromáticos o éter;
- e) hacer reaccionar una solución de cloruro de 5-metil-3-piridinilmetilo con desloratadina usando una base inorgánica y un catalizador de transferencia de fase para dar RUPATADINA.

20 Las etapas implicadas en la síntesis de Fumarato de RUPATADINA (Fórmula-1) de acuerdo con una realización preferente del proceso de la presente invención se representan en el esquema-7:



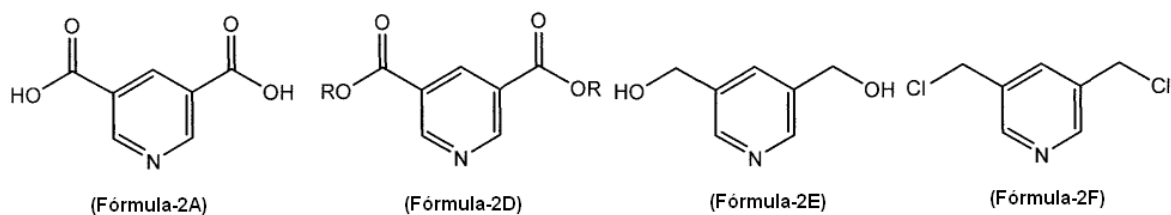
25 En una realización preferente, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de base de RUPATADINA o Fumarato de RUPATADINA que está básicamente exento de impurezas de dímero y cuaternarias. La esterificación del ácido (Fórmula-7) se lleva a cabo preferentemente con un alcohol inferior en presencia de cloruro de tionilo para producir éster del ácido 5-metil-nicotínico (Fórmula-8). El alcohol inferior se selecciona preferentemente entre el grupo que consiste en metanol, etanol y propanol. Este proceso se lleva a cabo

30 preferentemente en atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se calienta preferentemente, lo más preferentemente a 60-65 °C, preferentemente durante 2-3 horas. Después de la finalización, que se puede monitorizar mediante TLC, el alcohol se puede retirar, preferentemente por evaporación a presión reducida. Se puede añadir agua y se puede ajustar el pH a aproximadamente 7 usando, por ejemplo, amoníaco. La masa de reacción se puede extraer usando MDC. Las fases orgánicas se pueden combinar y se lavan con solución salina saturada, se secan y se filtran. El éster (Fórmula-8) también se puede obtener mediante diversos métodos conocidos en la técnica. De ese modo, el proceso de la invención puede incluir opcionalmente la provisión de la Fórmula-8 a través de las etapas discutidas anteriormente.

35 El ácido 5-metil-3-piridinacarboxílico (Fórmula-7) contiene suficiente cantidad de ácido piridina-3,5-dicarboxílico (Fórmula-2A) que se produce generalmente por oxidación de 3,5-lutidina (Fórmula-2), que contiene de un 0,5 a un 7 % de ácido 3,5-dicarboxílico, y por lo tanto no es posible preparar la forma libre del ácido 5-metil-3-piridinacarboxílico a partir de ácido piridina-3,5-dicarboxílico. El ácido piridina-3,5-dicarboxílico es una impureza

40

reactiva y genera los correspondientes derivados tales como el derivado de diéster (Fórmula-2D), dialcohol (Fórmula-2E) y diclorometil (Fórmula-2F) piridina durante la síntesis de la Rupatadina.



5 El derivado de diclorometilpiridina (Fórmula-2F) es muy reactivo y reacciona con 2 moléculas de Desloratadina para formar la correspondiente impureza de dímero (Fórmula-2B), que no solo es una impureza no deseada sino que reacciona con Desloratadina y reduce su disponibilidad para la reacción. La purificación de la impureza de dímero a partir de la base de Rupatadina o el Fumarato de Rupatadina no es posible debido a su baja solubilidad. Por lo tanto, es importante retirar esta impureza en una etapa temprana.

10 La expresión "básicamente exento de impurezas" significa menos de un 0,2 % de impurezas totales según se mide mediante el porcentaje de área de HPLC, preferentemente menos de un 0,1 % de impurezas totales según se mide mediante el porcentaje de área de HPLC, lo más preferentemente menos que el nivel detectable de impurezas según se mide mediante el porcentaje de área de HPLC.

15 La preparación del alcohol (Fórmula-9) se puede conseguir preferentemente por reducción del éster (Fórmula-8) mediante el uso de agentes reductores tales como borohidruro de metal alcalino tal como borohidruro sódico, borohidruro potásico, borohidruro de litio y/o borohidruro de cinc. Preferentemente, es borohidruro sódico. El borohidruro de metal alcalino se usa preferentemente en presencia de una base como catalizador tal como alcóxido de metal alcalino tal como metóxido sódico, metóxido potásico, etóxido sódico y/o etóxido potásico. Preferentemente, es metóxido sódico. La base está preferentemente en un disolvente, lo más preferentemente en alcohol o éter como disolvente. Es particularmente preferente borohidruro sódico en presencia de una base como catalizador. También es preferente metóxido sódico en alcohol o éter como disolvente.

20 La reducción se lleva a cabo preferentemente mediante la formación de  $\text{NaBH}_3(\text{OCH}_3)$ , preferentemente usando  $\text{CH}_3\text{ONa}$  y  $\text{NaBH}_4$ . La cantidad preferente de borohidruro de metal alcalino (preferentemente  $\text{NaBH}_4$ ) es 1 a 3 equivalentes molares, más preferentemente 2 equivalentes molares, y lo más preferentemente es 1,7 equivalentes molares. Las bases preferentes son alcóxidos metálicos y la base más preferente es  $\text{CH}_3\text{ONa}$ . La cantidad preferente de base es de 0,1 a 1 equivalentes molares, más preferentemente 0,5 moles, y es lo más preferentemente 0,2 moles. Preferentemente, están presentes disolventes y el disolvente preferente para la reacción se selecciona entre alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol, n-butanol y éteres tales como tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano. El disolvente más preferente es alcohol, lo más preferentemente metanol.

25 Preferentemente, tras completarse la reacción, el disolvente, por ejemplo metanol, se puede retirar por destilación. Se pueden añadir agua y MDC. El pH de la mezcla de reacción se puede ajustar, preferentemente a  $< 3$ , más preferentemente a  $< 2,5$ , usando por ejemplo HCl. A continuación se puede separar la fase acuosa y se puede ajustar el pH, preferentemente a 9-10, usando por ejemplo NaOH, y los productos se pueden extraer usando un disolvente adecuado, preferentemente un hidrocarburo clorado tal como MDC.

30 Durante la reducción del éster de metilo del ácido 5-metilnicotínico usando cualquier agente reductor, se forman de un 0,5 a un 5 % de impurezas de dialcohol (Fórmula-2E). Y la retirada de esta impureza reactiva no es posible por cristalización. Sorprendentemente, los presentes inventores han descubierto que la impureza del producto del compuesto 3,5-piridina-dimetanol (dialcohol) se puede retirar selectivamente de la solución de éster de metilo del ácido 5-metil nicotínico con solución salina saturada, preferentemente una solución saturada de NaCl. Por lo tanto, los métodos de la presente invención incluyen la etapa b) de lavado con solución salina saturada. La solución salina saturada puede ser preferentemente cualquier solución de sal en agua. La sal es preferentemente cloruro sódico (NaCl) pero alternativamente puede ser cloruro potásico (KCl), cloruro de litio (LiCl), cloruro de calcio ( $\text{CaCl}_2$ ), cloruro de magnesio ( $\text{MgCl}_2$ ). Lo más preferentemente, la solución está saturada con sal, comprendiendo, por ejemplo, aproximadamente 360 gramos de sal en un litro de agua. Sin embargo, también se contemplan soluciones que comprenden menos sal, por ejemplo hasta 360 y no menos de 100, 150, 200, 250, 300 o 320 gramos de sal por litro de agua. Visto alternativamente, la solución comprende preferentemente al menos un 10, 15, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 % de sal. La etapa de lavado puede implicar la adición de la solución salina saturada con agitación.

35 Después del lavado, se puede separar la fase de disolvente (preferentemente MDC), y a continuación el disolvente se puede retirar completamente, preferentemente por destilación.



El disolvente preferente es hidrocarburo clorado, hidrocarburo, preferentemente dicloruro de metileno.

Tabla-1: resultados de HPLC para el nivel de impureza de diol:

S. n.º	Impureza de diol antes del lavado con NaCl		Impureza de diol después del lavado con NaCl	
	Área Rel. (%)	RRT	Área Rel. (%)	RRT
1	0,80	0,37	0,02	0,40
2	0,67	0,37	0,02	0,40
3	0,58	0,37	ND	0,40

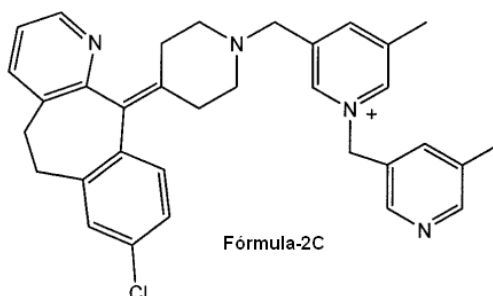
5 A partir de los datos de HPLC mencionados anteriormente en la tabla-1, se observa que después del lavado con solución saturada de NaCl, el nivel de impureza de diol disminuye desde un nivel de 0,02 hasta por debajo del límite de detección, es decir, en S. n.º 1 y 2, el área relativa máxima de impureza de diol antes del lavado con NaCl saturado es un 0,80 % a 0,37 RRT, mientras que después del lavado, el área relativa de la impureza de diol es un 0,02 % a 0,40 RRT. En S. n.º 3, el área relativa de la impureza de diol antes del lavado con NaCl saturado es un 0,58 % a 0,37 RRT, mientras que después del lavado el área relativa de la impureza de diol está por debajo del límite de detección (ND) % a 0,40 RRT.

15 La cloración de 5-metilpiridina-3-metanol (Fórmula-9) se lleva a cabo preferentemente usando un hidrocarburo aromático y un agente de cloración adecuado para producir clorhidrato de 3-clorometil-5-metil-piridina (Fórmula-10). Puede estar presente un disolvente adecuado y el disolvente más preferente para la reacción es tolueno o xileno. El agente de cloración se selecciona preferentemente entre  $\text{PCl}_5$ ,  $\text{PCl}_3$ ,  $\text{POCl}_3$  y/o  $\text{SOCl}_2$ , lo más preferentemente  $\text{SOCl}_2$ . La reacción se puede llevar a cabo preferentemente a 20-40 °C y a continuación calentarse a reflujo a aproximadamente 60 °C durante aproximadamente 2 horas. El clorhidrato de 3-clorometil-5-metil-piridina (Fórmula-10) se usa preferentemente *in situ* en la preparación de la base de Rupatadina (Fórmula-4). El clorhidrato de 3-clorometil-5-metil-piridina (Fórmula-10) se convierte preferentemente en la base libre usando una base en el medio de reacción y se toma la fase orgánica para la siguiente etapa sin aislar el clorhidrato de 3-clorometil-5-metil-piridina (Fórmula-10).

25 La base de Rupatadina (Fórmula-4) se prepara preferentemente partir de la reacción de clorhidrato de 3-clorometil-5-metil-piridina (Fórmula-10) con Desloratadina en presencia de un catalizador transferencia de fase y una base en hidrocarburo aromático y agua como disolvente. El hidrocarburo más preferente para la reacción es tolueno o xileno. El catalizador de transferencia de fase usado puede ser, por ejemplo, cloruro de trietilbencilamonio, bromuro de tetrabutilamonio, hidrogenosulfato de tetrabutilamonio, preferentemente bromuro de tetrabutilamonio. La base usada en la reacción es preferentemente NaOH, KOH, LiOH,  $\text{Ca}(\text{OH})_2$ ,  $\text{Ba}(\text{OH})_2$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Li}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{CaCO}_3$ ,  $\text{KHCO}_3$ ,  $\text{NaHCO}_3$  y similar, y es más preferente  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . Preferentemente, la reacción se puede calentar a reflujo a aproximadamente 65-70 °C durante aproximadamente 2 horas.

30 Durante la preparación de la base de Rupatadina, la base de Rupatadina reacciona además con clorhidrato de 3-clorometil-5-metil-piridina (Fórmula-10) para generar impureza cuaternaria (Fórmula-2C). Sorprendentemente, se ha observado que la impureza cuaternaria (Fórmula-2C) es insoluble en hidrocarburo aromático.

35 De ese modo, en una realización preferente, tras completar la reacción, se pueden retirar la fase acuosa inferior y la capa de impureza usando, por ejemplo, un disolvente adecuado tal como tolueno. Se puede añadir dihidrogenofosfato potásico, por ejemplo, con agitación durante 1 h. Se puede permitir que se separen las fases seguido de la adición de carbón vegetal a la masa de reacción y la masa de reacción se puede calentar, por ejemplo a 40-45 °C durante aproximadamente 2 h. A continuación, el producto de reacción se puede filtrar, por ejemplo a través de un lecho de Hyflow y se puede retirar el disolvente, por ejemplo, por evaporación a presión reducida. La masa aceitosa se puede disolver a continuación en SDS.



El Fumarato de Rupatadina (Fórmula-1) se produce preferentemente partir de la Base de Rupatadina (Fórmula-4) usando ácido fumárico en etanol. A continuación, el producto se puede filtrar, se lava con etanol, se seca y se recristaliza usando, por ejemplo, etanol. La presente invención se ilustra con los siguientes ejemplos.

5 Ejemplo-1: síntesis de éster de metilo del ácido 5-metil-nicotínico (Fórmula-8) a partir de ácido 5-metil-nicotínico (Fórmula-7):

10 En atmósfera de nitrógeno, se añade gota a gota cloruro de tionilo (110,0 ml; 1,50 moles) a 20-25 °C a una suspensión de ácido 5-metilnicotínico (100,0 g; 0,73 moles) en metanol (500,0 ml) mantenido en atmósfera de nitrógeno a 20-25 °C y se calienta la mezcla de reacción a 60-65 °C durante 2-3 h. La finalización de la reacción se monitoriza por TLC. Después de la finalización de la reacción se evapora el metanol a presión reducida para obtener un residuo. Se añade agua fría (150,0 ml) al residuo y se ajusta el pH de la masa de reacción a 7,0 usando amoníaco. La masa de reacción se extrae usando MDC (250,0 ml x 2). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con solución salina saturada (150,0 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se evapora a presión reducida para obtener el compuesto intermedio del título (150,0 g; rendimiento = 96 %). Pureza por HPLC - 99,00 %.

20 Ejemplo-2: síntesis de 5-metilpiridina-3-metanol (Fórmula-9) a partir de éster de metilo del ácido 5-metil-nicotínico (Fórmula-8):

25 Éster de metilo del ácido 5-metilnicotínico (Fórmula-8) (100,0 g, 0,66 moles) en metanol (400 ml) y se agita la masa de reacción. A continuación se añaden borohidruro sódico (36,72 g, 0,96 moles) y metóxido sódico (10,68 g, 0,2 moles) con agitación continua. Tras la finalización de la reacción, se destila el metanol y a continuación MDC y agua a la mezcla de reacción. El pH de la mezcla de reacción se ajusta a < 2,5 mediante el uso de HCl, se separa la fase acuosa y se ajusta el pH a 9-10 usando NaOH y a continuación el producto se extrae usando MDC. Se añade solución salina saturada con agitación seguido de separación de la fase de MDC. Se destila completamente el MDC para obtener el compuesto intermedio del título. (64-68,0 g; rendimiento = 79-84 %).

30 Ejemplo-3: síntesis de base de Rupatadina (Fórmula-4) a partir de 5-metilpiridina-3-metanol (Fórmula-9):

35 Se toma 5-metilpiridina-3-metanol (Fórmula-9, 51 g) en tolueno (255 ml) y se añade lentamente cloruro de tionilo (36,5 ml) entre 20-40 °C. Tras la finalización de la adición de cloruro de tionilo, se calienta a reflujo la mezcla de reacción a 60 °C durante 2 h. Tras la finalización de la reacción, se destila el tolueno al vacío. Se añaden tolueno (250 ml) y agua (25 ml) a la mezcla de reacción. Se agita a una temperatura inferior a 20 °C. Se ajusta el pH mediante el uso de una solución al 35 % de NaOH y se agita de nuevo la reacción para separar las fases. Se añade Desloratadina (95 g) a las fases orgánicas separadas a 25-30 °C. A continuación se añaden carbonato potásico (100 g), TBAB (5 g) y agua (200 ml) a la masa de reacción seguido de calentamiento reflujo a 65-70 °C durante 2 h.

40 Tras la finalización de la reacción, se separan la fase acuosa inferior y la fase de impureza usando tolueno. Se añade una solución al 10 % de dihidrogenofosfato potásico (100 ml) con agitación durante 1 h. Se permite que las fases se separen seguido de la adición de carbón vegetal a la masa la reacción y calentamiento de la masa de reacción a 40-45 °C durante 2 h. A continuación se filtra a través de un lecho de Hyflow y se evapora el disolvente presión reducida. Se sigue de la disolución de la masa aceitosa en SDS (300 ml).

45 Ejemplo 4: síntesis de Fumarato de Rupatadina (Fórmula-1) a partir de base de Rupatadina (Fórmula-4):

50 Se toma etanol (300 ml) en RBF y se añade lentamente ácido fumárico al mismo con agitación de la mezcla de reacción. Se permite que la mezcla de reacción se caliente a reflujo a 70-80 °C durante 1 h. Se añade la solución de la base de Rupatadina de Fórmula-4 en SDS a la mezcla de reacción durante 30 minutos. La temperatura de la mezcla de reacción se mantiene durante 3 h. Tras la finalización de la reacción, se filtra el producto y se lava con etanol. Se seca el sólido y se recristaliza el producto usando etanol.

A continuación se exponen realizaciones adicionales de la invención.

55 1. Un proceso para la preparación de 5-metilpiridina-3-metanol que comprende las etapas:

- 60 a) reducir éster de alquilo del ácido 5-metilnicotínico que contiene ésteres de ácido 3,5-piridinadicarboxílico, usando borohidruro de metal alcalino, alcóxido de metal alcalino para dar 5-metil-piridina-3-metanol y 3,5-piridinadimetanol;  
 b) lavar con solución salina saturada seguido de separación de fases para dar 5-metil-piridina-3-metanol en la fase orgánica;  
 c) separar la fase orgánica y retirar el disolvente orgánico para obtener 5-metilpiridina-3-metanol, básicamente exento de 3,5-piridinadimetanol.

65 2. El proceso que se describe en la realización 1, en el que el borohidruro de metal alcalino es borohidruro sódico, borohidruro potásico o borohidruro de litio y el alcóxido de metal alcalino es metóxido sódico, metóxido potásico, metóxido sódico y etóxido potásico.

3. El proceso para preparar Rupatadina por reacción del producto obtenido en la realización 1 en las etapas,
- a) clorar 5-metilpiridina-3-metanol para dar cloruro de 5-metil-3-piridinilmetilo en hidrocarburos aromáticos o éter;  
b) hacer reaccionar la solución de cloruro de 5-metil-3-piridinilmetilo con desloratadina usando una base inorgánica y un catalizador de transferencia de fase para dar Rupatadina.
- 5
4. El proceso que se describe en la realización 3, en el que la base inorgánica se selecciona entre hidróxido alcalino, carbonatos alcalinos o bicarbonato alcalino.
5. El proceso que se describe en la realización 3, en el que el catalizador de transferencia de fase es bromuro de tetrabutilamonio, cloruro de tetrabutilamonio.
- 10
6. El proceso que se describe en la realización 3, en el que el hidrocarburo aromático se selecciona entre tolueno o xileno, el éter es metil terc-butil éter o diisopropil éter.
7. El proceso que se describe en la realización 3, en el que la reacción produce Rupatadina exenta de impureza cuaternaria.
- 15
8. La Rupatadina preparada en el proceso reivindicado en la realización 3 en el que la Rupatadina contiene un porcentaje de área real de impureza de dímero o cuaternaria menor de un 0,1 % o no detectable.

**REIVINDICACIONES**

1. Un proceso para la preparación de 5-metilpiridina-3-metanol que comprende las etapas:
- 5 a) reducir éster de alquilo de ácido 5-metilnicotínico que contiene ésteres de ácido 3,5-piridinadicarboxílico, usando borohidruro de metal alcalino, alcóxido de metal alcalino para dar 5-metilpiridina-3-metanol y 3,5-piridinadimetanol;  
b) lavado con solución salina saturada seguido de separación de fase para dar 5-metilpiridina-3-metanol en la fase orgánica;  
10 c) separar la fase orgánica y retirar el disolvente orgánico para obtener 5-metilpiridina-3-metanol, básicamente exento de 3,5-piridinadimetanol.
2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el borohidruro de metal alcalino se selecciona entre borohidruro sódico, borohidruro potásico y/o borohidruro de litio y el alcóxido de metal alcalino se selecciona entre metóxido sódico, metóxido potásico, etóxido sódico y/o etóxido potásico.
- 15 3. Un proceso para preparar rupatadina, que comprende preparar 5-metilpiridina-3-metanol a través del proceso de la reivindicación 1 o 2 y además
- 20 i) clorar dicho 5-metilpiridina-3-metanol para dar cloruro de 5-metil-3-piridinilmetilo en hidrocarburos aromáticos o éter; y  
ii) hacer reaccionar dicha solución de cloruro de 5-metil-3-piridinilmetilo con desloratadina usando una base inorgánica y un catalizador de transferencia de fase para dar rupatadina.
- 25 4. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 3, en el que la base inorgánica se selecciona entre hidróxido alcalino, carbonatos alcalinos o bicarbonato alcalino.
5. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 4, en el que el catalizador de transferencia de fase es bromuro de tetrabutilamonio o cloruro de tetrabutilamonio.
- 30 6. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, en el que el hidrocarburo aromático se selecciona entre tolueno o xileno, o el éter es metil terc-butil éter o diisopropil éter.
7. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 6, en el que la reacción proporciona rupatadina exenta de impureza cuaternaria.