



УКРАЇНА

(19) UA (11) 92770 (13) C2
(51) МПК
C07D 295/088 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

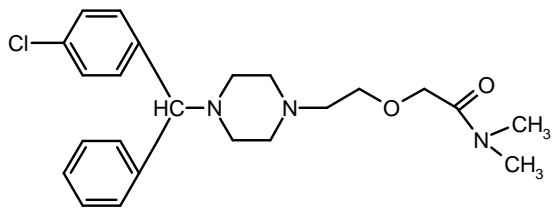
ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ОТРИМАННЯ {2-[4-(α -ФЕНІЛ- η -ХЛОРБЕНЗИЛ)-ПІПЕРАЗИН-1-ІЛ]-ЕТОКСІ}-ОЦТОВОЇ КИСЛОТИ N,N-ДИМЕТИЛАМІДУ АБО ЙОГО ЕНАНТІОМЕРІВ

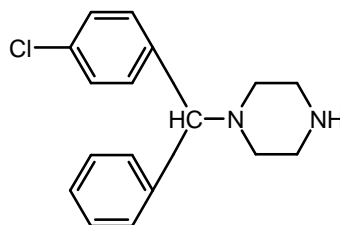
1

(21) а200808850
(22) 08.12.2006
(24) 10.12.2010
(86) РСТ/HU2006/000108, 08.12.2006
(31) Р 0501138
(32) 08.12.2005
(33) HU
(46) 10.12.2010, Бюл.№ 23, 2010 р.
(72) ТРІНКА ПЕТЕР, HU, МЕЗЕЙ ТІБОР, HU, РЕЙТЕР ЙОЖЕФ, HU, БАРТА ФЕРЕНЦ, HU, КАТОНА ЗОЛЬТАН, HU, ВЕРЕЦКЕЙНЕ ДОНАТ ДЬЙОРДІ, HU, НАДЬ КАЛМАН, HU, ПОНГО ЛАСЛО, HU
(73) ЕГІШ ДЬЙОДЬСЕРДЬЯР НІЛЬВАНОШАН МЮКЬОДО РЕСВЕНЬТАРШАШАГ, HU
(56) OPALKA S J ET AL: "A NOVEL SYNTHESIS OF THE ENANTIOMERS OF AN ANTIHISTAMINE DRUG BY PIPERAZINE FORMATION FROM A PRIMARY AMINE" SYNTHESIS, GEORG THIEME VERLAG, STUTTGART, DE, vol. 7, no. 7, July 1995 (1995-07), pages 766-768
WO 01/40211 A (EGYT GYOGYSZERVEGYESZETI GYAR [HU]; REITER JOZSEF [HU]; TRINKA PETER), 07.06.2001
GB 2225321 A (UCB SA [BE]), 30.05.1990
EP 0952153 A2 (CHEMAGIS LTD [IL]), 27.10.1999
(57) 1. Спосіб отримання {2-[4-(α -феніл- η -хлорбензил)-піперазин-1-іл]-етоксі}-оцтової кислоти N,N-диметиламиду Формули (I)

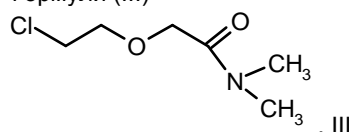


або його енантіомерів, при якому 1-(α -феніл- η -хлорбензил)-піперазин Формули (II)

2



II
або його енантіомер взаємодіє з β -хлоретоксіоцтової кислоти N,N-диметиламідом Формули (III)



у інертному розчиннику у присутності каталізатора і речовини, що зв'язує кислоту.

2. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що як розчинник застосовують аліфатичний спирт, що включає 1-4 атоми вуглецю, ацетонітрил, толуол, діоксан або ацетон, або їхню суміш.

3. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що як речовину, що зв'язує кислоту, застосовують неорганічну або органічну основу.

4. Спосіб за п. 3, який відрізняється тим, що як речовину, що зв'язує кислоту, застосовують неорганічну основу, вибрану з карбонатів лужних металів або карбонатів лужноземельних металів.

5. Спосіб за п. 3, який відрізняється тим, що як речовину, що зв'язує кислоту, застосовують органічну основу, вибрану з триетиламіну або піридину.

6. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що як каталізатор застосовують йодид лужного металу або бромід лужного металу, переважно йодид калію.

7. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що реакцію проводять, нагріваючи реакційну суміш при температурі від 50 °C до температури кипіння розчинника, переважно від 80 °C до температури кипіння розчинника, найпереважніше при температурі кипіння розчинника.

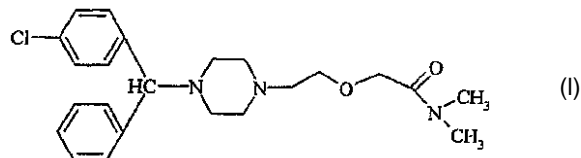
8. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що як початкову речовину застосовують (-)-1-(α -феніл- η -хлорбензил)-піперазин формули (II).

(13) C2

(11) 92770

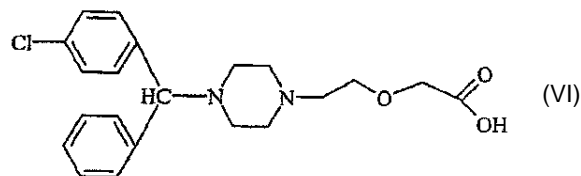
(19) UA

Даний винахід відноситься до отримання {2-[4-(феніл-п-хлорбензил)-піперазин-1-іл]-етоксі}-оцтової кислоти N,N-диметиламід Формули (I)



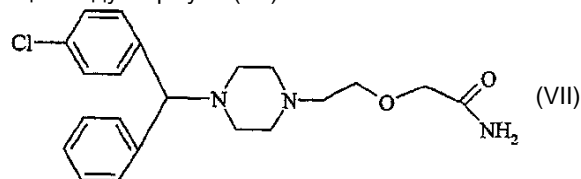
його оптичних ізомерів і солей. Сполуки Формули (I) є важливим проміжним сполуками для отримання фармацевтичного активного інгредієнта - {2-[4-(α-феніл-п-хлорбензил)-піперазин-1-іл]-етоксі}-оцтової кислоти, яка відома під міжнародною непатентованою назвою цетиризин. Цетиризин є фармацевтичним інгредієнтом неседативного антигістамінного типу.

Сполука (-)-{2-[4-(α-феніл-п-хлорбензил)-піперазин-1-іл]-етоксі}-оцтової кислоти N,N-диметиламід Формули (I) є початковою речовиною в способі отримання (-)-{2-[4-(α-феніл-п-хлорбензил)-піперазин-1-іл]-етоксі}-оцтової кислоти Формули (VI)



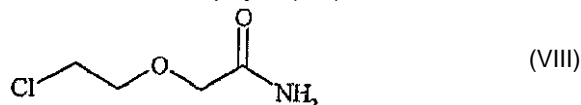
яка також є фармацевтично активним інгредієнтом, відомим під міжнародною непатентованою назвою левоцетиризин. Левоцетиризин відноситься до групи фармацевтично активних інгредієнтів неседативного антигістамінного типу. Цетиризин і левоцетиризин відомі з патентів Сполучених Штатів №5 627 083 і 5 698 558.

Вперше спосіб отримання цетиризину був розкритий в Європейському патенті №58146. Цетиризин був одержаний шляхом гідролізу {2-[4-(α-феніл-п-хлорбензил)-піперазин-1-іл]-етоксі}-ацетаміду Формули (VII).



Вказаний {2-[4-(α-феніл-п-хлорбензил)-піперазин-1-іл]-етоксі}-ацетамід

Формули (VII) одержували шляхом взаємодії 1-(α-феніл-п-хлорбензил)-піперазину Формули (II) з 2-ацетамідом Формули (VIII)

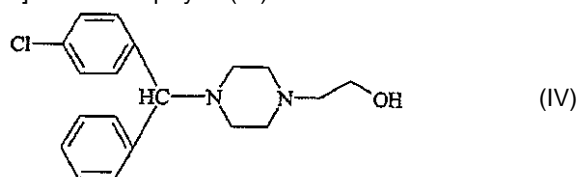


в ксилолі в якості розчинника у присутності безводного карбонату натрію.

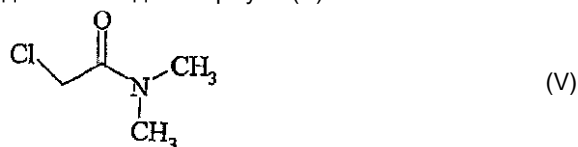
Недолік вищезазначеного способу полягає в тому, що протягом цієї реакції як побічна реакція

також відбувається алкілювання аміногрупи 2-ацетаміду. Побічні продукти, що утворюються у вищезазначеній реакції, не можна відокремити від продукту реакції яким-небудь простим способом. Видалення вказаних побічних продуктів і очищення продукту вимагають дорогого процесу очищення, який призводить також до істотного зниження виходу.

У міжнародній заявці на патент, номер публікації WO 01/40211, розкритий спосіб отримання {2-[4-(α-феніл-п-хлорбензил)-піперазин-1-іл]-етоксі}-оцтової кислоти N,N-диметиламід Формули (I) із сполуки 2-[4-(α-феніл-п-хлорбензил)-піперазин-1-іл]-етанол Формули (IV)



шляхом перетворення вказаного заміщеного похідного етанолу в сіль з лужним металом в інертному розчиннику і взаємодії одержаної таким чином солі з хлороцтової кислоти з N,N-диметиламідом Формули (V).



Продукт - {2-[4-(α-феніл-п-хлорбензил)-піперазин-1-іл]-етоксі}-оцтової кислоти N,N-диметиламід Формули (I) - одержують у вигляді дигідрохлориду, солі, яку безпосередньо використовують як початкову речовину в способі отримання цетиризину.

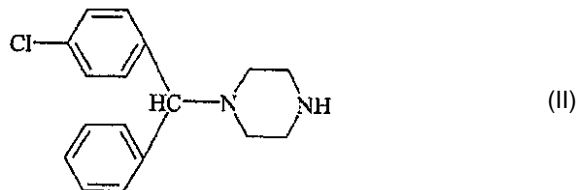
Недолік вищезазначеного способу полягає в тому, що О-алкілювання сполуки 2-[4-(α-феніл-п-хлорбензил)-піперазин-1-іл]-етанолу Формули (IV) може бути виконано тільки в розчині, що не містить води і спиртів, що вимагає використання спеціального устаткування, а також безводних реактивів.

Задача дослідницької роботи авторів даного винаходу полягала в розробці способу отримання {2-[4-(α-феніл-п-хлорбензил)-піперазин-1-іл]-етоксі}-оцтової кислоти N,N-диметиламід Формули (I), придатного для виробництва кінцевого продукту -цетиризину - фармакопейної якості без використання дорогих реагентів, складного і дорогого устаткування і без складних операцій (таких як, наприклад, обезводнення і видалення вологи, очищення продукту від побічних продуктів).

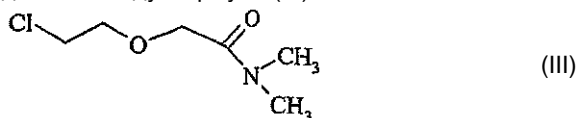
Вищезазначене завдання розв'язується завдяки способу згідно даному винаходу.

Основою даного винаходу є несподіване відкриття, що вищезазначені недоліки можуть бути усунені, коли сполуки {2-[4-(α-феніл-п-хлорбензил)-піперазин-1-іл]-етоксі}-оцтової кислоти N,N-диметиламід Формули (I) одержують шля-

хом взаємодії 1-(α -феніл-*n*-хлорбензил) - піперазину Формули (II)



і (2-хлоретоксі)-оцтової кислоти N,N-диметиламід Формули (III)



у інертному розчиннику і у присутності речовини, що зв'язує кислоту, і каталізатора. {2-[4-(α -феніл-*n*-хлорбензил)-піперазин-1-іл]-етоксі}-оцтової кислоти N,N-диметиламід Формули (I), одержаний вказаним способом, придатний для прямого перетворення в цетиризин. Додаткова перевага способу полягає в тому, що шляхом використання єдиного енантіомеру початкової сполуки (-)-1-(α -феніл-*n*-хлорбензил)-піперазину Формули (II), може бути одержаний левоцетиризин.

У вищезазначеному способі за даним винаходом утворюється тільки невелика кількість побічних продуктів, і не потрібно, щоб умови роботи були безводними.

Особливо несподіваною особливістю способу є те, що при лужному гідролізі (-)-{2-[4-(α -феніл-*n*-хлорбензил)-піперазин-1-іл]-етоксі}-оцтової кислоти N,N-диметиламід не відбувається рацемізація, тому вказаний лужний гідроліз дає оптично чисту (-)-{2-[4-(α -феніл-*n*-хлорбензил)-піперазин-1-іл]-етоксі}-оцтову кислоту [левоцетиризин], що не містить (+)-ізомера.

Згідно даному винаходу, алкілування 1-(α -феніл-*n*-хлорбензил)-піперазину Формули (II) за допомогою (2-хлоретоксі)-оцтової кислоти N,N-диметиламід Формули (III) проводять в протонному або апротонному, полярному або неполярному розчиннику, наприклад, аліфатичних спиртах, що включають 1-4 атоми вуглецю, ацетонітрилі, толуолі, діоксані, ацетоні, переважно в толуолі.

Для нейтралізації кислоти, що утворюється в реакції, можна застосовувати слабку органічну або неорганічну основу, наприклад, карбонат або гідрокарбонат лужного металу або лужноземельного металу, переважно карбонат натрію, піридин або третинний аліфатичний амін, де алкільна група включає 2-6 атомів вуглецю, переважно, триетиламін.

Як каталізатор можна застосовувати галогенід лужного металу, наприклад, йодид літію, натрію або калію, переважно, йодид калію.

Реакцію проводять при температурі від 50°C до температури кипіння розчинника, переважно, від 80°C до температури кипіння розчинника, найпереважніше при температурі кипіння розчинника.

Продукт може бути виділений способами, відомими як такі з рівня техніки. Особливо переважний спосіб полягає в отриманні продукту у вигляді його дигідрохлориду.

Початкова речовина для способу за даним винаходом, 1-(α -феніл-*n*-хлорбензил)-піперазин Формули (II), і його оптичні ізомери є відомими сполуками (Yakugaku Zasshi, 74, 1954, 1049; Chem. Abstr., 1955, 11666; патент Великобританії, публікація №2 225 321).

Друга початкова речовина для способу за даним винаходом, 2-хлоретоксіоцтової кислоти N,N-диметиламід, відома з патенту Німеччини №2 150 075.

Додаткові деталі даного винаходу представлені в наступних прикладах, проте об'єм охорони не обмежується вказаними прикладами.

Приклад 1

(\pm)-{2-[4-(α -феніл-*n*-хлорбензил)-піперазин-1-іл]-етоксі}-оцтової кислоти N,N-диметиламід 14,4г (0,05моль) (\pm)-1-(α -феніл-*n*-хлорбензил)-піперазину розчиняють в 120мл толуолу і додають 15г безводного карбонату натрію і 0,7г йодиду калію. Реакційну суміш нагрівають приблизно до 110°C при перемішуванні, і при цій температурі протягом однієї години додають по краплі 8,8г (0,053моль) неочищеного 2-хлоретоксіоцтової кислоти N,N-диметиламід. Після додавання реакційну суміш нагрівають і перемішують при вищезгаданій температурі протягом 24 годин.

Реакційну суміш охолоджують, до неї додають 20г подрібненого льоду, і значення pH суміші доводять до 6,4 додаванням приблизно 1,5мл концентрованої соляної кислоти. Шари розділяють, до шару толуолу додають 25г подрібненого льоду, і значення pH шару толуолу доводять до 3,8, додаючи приблизно 3мл концентрованої соляної кислоти. Шари розділяють, до водного шару додають 50мл дихлорметану, і значення pH водного шару доводять до 7-8, додаючи приблизно 4,5мл розчину гідроксиду натрію з концентрацією 40мас.%. Шар дихлорметану відокремлюють, висушують над безводним сульфатом натрію, фільтрують і розчинник випаровують у вакуумі.

Згідно даному способу одержують 18,4г (88,2%) в'язкого, маслянистого продукту (температура плавлення 183-190°C). Чистота продукту складає більше 98мас.%, як визначено за допомогою високоефективної рідинної хроматографії. Продукт придатний як початкова речовина для виготовлення цетиризину фармакопейної якості, що задовольняє специфікації, приведені в Європейській Фармакопеї 1997:1084.

Згідно вищезазначеним специфікаціям, сумарна кількість домішок не повинна перевищувати 0,5мас.%, і кількість будь-якої окремої домішки повинна бути менше 0,1мас.%.

Якщо бажано, вільна основа може бути перетворена в дигідрохлорид з використанням у якості розчинника 2-пропанолу шляхом взаємодії вільної основи з ізопропанольним розчином соляної кислоти з концентрацією 25мас.%.

Приклад 2

(\pm)-{2-[4-(α -феніл-*n*-хлорбензил)-піперазин-1-іл]-етоксі}-оцтової кислоти дигідрохлорид 48,9г (0,1моль) (\pm)-{2-[4-(α -феніл-*n*-хлорбензил)-піперазин-1-іл]-етоксі}-оцтової кислоти N,N-диметиламід дигідрохлориду, одержаного згідно способу з Прикладу 1, розчиняють в 170мл води, і розчин, що виходить, змішують з 100мл

водного розчину гідроксиду натрію з концентрацією 40мас.%. Суспензію, що виходить, нагрівають при кипінні протягом трьох годин при безперервному барботуванні азоту. Одержаній реакційній суміші дають охолонитися до 40°C, розбавляють 250мл води і підкислюють з допомогою приблизно 60мл концентрованої соляної кислоти до значення pH3,8. Кислий розчин екстрагують 200мл і 100мл дихлорметану, відповідно. Шари дихлорметану об'єднують, розчинник випаровують, і залишок розчиняють в 25мл води. Водний розчин змішують з 12мл концентрованої соляної кислоти і випаровують у вакуумі насухо. Густий маслянистий залишок розчиняють в 25мл ацетону, розчин змішують з додатковою порцією ацетону об'ємом 300мл і перемішують протягом однієї години. Кристалічний продукт, що випав в осад, фільтрують, промивають ацетоном та діетиловим ефіром і висушують у вакуумі. Таким чином одержують 39,4г (85,5%) чистої сполуки, вказаної в заголовку, температура плавлення 225,5-228°C. Одержаний таким чином продукт відповідає всім вимогам Європейської Фармакопеї 3, 1997:1084.

Приклад 3

(±)-{2-[4-(α-феніл-п-хлорбензил)-піперазин-1-іл]-етоксі}-оцтової кислоти дигідрохлорид

Відтворюють спосіб з Прикладу 2 з тією відмінністю, що замість 48,9г (0,1моль) (±)-{2-[4-(α-феніл-п-хлорбензил)-піперазин-1-іл]-етоксі}-оцтової кислоти N,N-диметиламід дигідрохлориду застосовують 41,7г (0,1моль) (±)-{2-[4-(α-феніл-п-хлорбензил)-піперазин-1-іл]-етоксі}-оцтової кислоти N,N-диметиламід. Вихід: 38,1г (82,1%) чистої сполуки, вказаної в заголовку (температура плавлення 226-228°C), яка відповідає всім вимогам щодо якості, приведеним в Європейській Фармакопеї 3, 1997:1084.

Приклад 4

(-)-{2-[4-(α-феніл-п-хлорбензил)-піперазин-1-іл]-етоксі}-оцтової кислоти N,N-диметиламід

Відтворюють спосіб з Прикладу 1 з тією відмінністю, що замість (±)-1-(α-феніл-п-хлорбензил)-піперазину застосовують (-)-1-(α-феніл-п-хлорбензил)-піперазин, що має енантіомерну чистоту більше 99%. Вихід 18,2г (87,3%) в'язкого маслянистого продукту, що має чистоту вище 98%, що визначено за допомогою високоефективної рідинної хроматографії. Оптична чистота продукту, визначена за допомогою хіральної високоефективної рідинної хроматографії, складає більше 99%. Оптичне обертання $[\alpha]_D^{20} = -6,4^\circ$ (с=0,8г/10см³ етанолу).

Чистоту продукту визначають за допомогою високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ), з використанням колонки Chiralpak AD і рухомої фази, що включає 2-пропанол - гексан 25:75 (об./об.).

Приклад 5

(+)-{2-[4-(α-феніл-п-хлорбензил)-піперазин-1-іл]-етоксі}-оцтової кислоти дигідрохлорид

Проводять спосіб з Прикладу 2 з тією відмінністю, що замість (±)-{2-[4-(α-феніл-п-хлорбензил)-піперазин-1-іл]-етоксі}-оцтової кислоти N,N-диметиламід дигідрохлориду застосовують (-)-{2-[4-(α-феніл-п-хлорбензил)-піперазин-1-іл]-етоксі}-оцтової кислоти N,N-диметиламід, що має оптичну

чистоту більше 99%, і реакцію проводять в масштабі 0,02моль. Вихід: 7,3г (79,4%) сполуки, вказаної в заголовку, що має оптичне обертання $[\alpha]_{365}^{20} = +12,2^\circ$. Чистота продукту, визначена за допомогою високоефективної рідинної хроматографії, складає більше 98%. Оптична чистота продукту, визначена за допомогою хіральної високоефективної рідинної хроматографії, складає більше 99%.

Оптичну чистоту продукту визначають за допомогою ВЕРХ, з використанням колонки Chiralcell OD-R і рухомої фази, що включає 2-пропанол - гексан 32:68 (об./об.) і ацетонітрил - 0,5М розчин перхлорат натрію.

Приклад 6

(+)-{2-[4-(α-феніл-п-хлорбензил)-піперазин-1-іл]-етоксі}-оцтової кислоти N,N-диметиламід

Відтворюють спосіб з Прикладу 1 з тією відмінністю, що замість (±)-1-(α-феніл-п-хлорбензил)-піперазину застосовують (+)-1-(α-феніл-п-хлорбензил)-піперазин з енантіомерною чистотою більше 99%. Вихід: 17,5г (83,8%) в'язкого маслянистого продукту, чистота якого складає більше 98%, як визначено за допомогою високоефективної рідинної хроматографії. Оптична чистота продукту, визначена за допомогою хіральної високоефективної рідинної хроматографії, складає більше 99%. Оптичне обертання $[\alpha]_D^{20} = +6,3^\circ$ (с=0,8г/10 см³ етанолу).

Приклад 7

(-)-{2-[4-(α-феніл-п-хлорбензил)-піперазин-1-іл]-етоксі}-оцтової кислоти дигідрохлорид

Сполуку, вказану в заголовку, одержують способом з Прикладу 2 з тією відмінністю, що замість (±)-{2-[4-(α-феніл-п-хлорбензил)-піперазин-1-іл]-етоксі}-оцтової кислоти N,N-диметиламід дигідрохлориду як початкову речовину застосовують (+)-{2-[4-(α-феніл-п-хлорбензил)-піперазин-1-іл]-етоксі}-оцтової кислоти N,N-диметиламід, що має оптичну чистоту більше 99%, і реакцію проводять в масштабі 0,02моль. Вихід: 6,9г (75,0%), оптичне обертання $[\alpha]_{365}^{20} = -12,4^\circ$, чистота, визначена за допомогою високоефективної рідинної хроматографії, складає більше 98%. Оптична чистота, визначена за допомогою хіральної високоефективної рідинної хроматографії, складає більше 99%.

Приклад 8

(±)-{2-[4-(α-феніл-п-хлорбензил)-піперазин-1-іл]-етоксі}-оцтової кислоти N,N-диметиламід

Сполуку, вказану в заголовку, одержують згідно способу з Прикладу 1 з тією відмінністю, що замість 120мл толуолу в якості розчинника застосовують 100мл ацетонітрилу, і реакцію проводять при температурі кипіння ацетонітрилу протягом 24 годин. Вихід: 10,2г (48,9%) в'язкого, сиропоподібного продукту, з чистотою більше 98%, як визначено за допомогою високоефективної рідинної хроматографії, який придатний для прямого перетворення в цетиризин, відповідний специфікації, приведений в Європейській Фармакопеї.

Приклад 9

(±)-{2-[4-(α-феніл-п-хлорбензил)-піперазин-1-іл]-етоксі}-оцтової кислоти N,N-диметиламід

Сполуку, вказану в заголовку, одержують згідно способу з Прикладу 1 з тією відмінністю, що замість 120мл толуолу в якості розчинника засто-

совують 150мл ацетону, і реакцію проводять шляхом нагрівання реакційної суміші протягом 48 годин при температурі кипіння ацетону. Вихід: 9,4г (45,1%) сироподібного продукту, що має чистоту більше 95%, як визначено на основі аналізу за допомогою високоефективної рідинної хроматографії, який придатний для прямого перетворення в цетиризин, відповідний специфікації Європейської Фармакопеї.

Приклад 10

(±)-{2-[4-(α-феніл-п-хлорбензил)-піперазин-1-іл]-етоксі}-оцтової кислоти N,N-диметиламід

Сполуку, вказану в заголовку, одержують згідно способу з Прикладу 1 з тією відмінністю, що замість 120мл толуолу в якості розчинника застосовують 120мл діоксану, і реакцію проводять шляхом нагрівання реакційної суміші до кипіння протягом 24 годин при температурі кипіння діоксану. Вихід: 10,8г в'язкого, сироподібного продукту, що має чистоту, визначену за допомогою високо-

ефективної рідинної хроматографії, більше 98%, який придатний для прямого перетворення в цетиризин фармакопейної якості.

Приклад 11

(±)-{2-[4-(α-феніл-п-хлорбензил)-піперазин-1-іл]-етоксі}-оцтової кислоти N,N-диметиламід

Сполуку, вказану в заголовку, одержують згідно способу з Прикладу 1 з тією відмінністю, що замість 120мл толуолу в якості розчинника застосовують 100мл ацетонітрилу, і замість безводного карбонату натрію в якості речовини, що зв'язує кислоту, застосовують 10мл триетиламіну, і цю реакцію проводять шляхом нагрівання реакційної суміші при 80°C протягом 72 годин. Вихід 8,2г (39,3%) сироподібного продукту, що має чистоту, визначену за допомогою високоефективної рідинної хроматографії, більше 98%, який придатний для перетворення в цетиризин, відповідний вимогам Європейської Фармакопеї.