

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 901 786**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)
C07C 45/46 (2006.01)
C07C 49/233 (2006.01)
C07C 57/58 (2006.01)
C07C 51/09 (2006.01)
C07C 67/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.07.2019 PCT/EP2019/069772**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.01.2020 WO20020873**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.07.2019 E 19742604 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.11.2021 EP 3826997**

54 Título: **Procedimiento y productos intermedios para la preparación de bilastina**

30 Prioridad:

24.07.2018 EP 18382556

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

23.03.2022

73 Titular/es:

**FAES FARMA, S.A. (100.0%)
Avenida Autonomía, 10
48940 Leioa, Vizcaya, ES**

72 Inventor/es:

**HERNÁNDEZ HERRERO, GONZALO;
GARCÍA DOMÍNGUEZ, NEFTALÍ;
MORÁN POLADURA, PABLO;
GONZÁLEZ GARCÍA, TANIA;
GANZA GONZÁLEZ, ÁLVARO y
TATO CERDEIRAS, PALOMA**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 901 786 T3

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

DESCRIPCIÓN

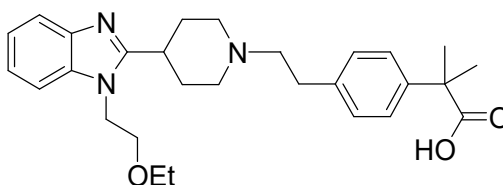
Procedimiento y productos intermedios para la preparación de bilastina

Campo de la invención

5 La invención se refiere a un procedimiento para la preparación de productos intermedios claves en la síntesis de bilastina y a nuevos productos intermedios en dicho procedimiento.

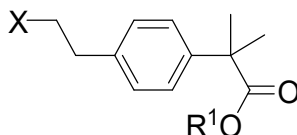
Antecedentes de la invención

La bilastina es un medicamento antihistamínico de segunda generación que se usa en el tratamiento de rinoconjuntivitis alérgica y urticaria.



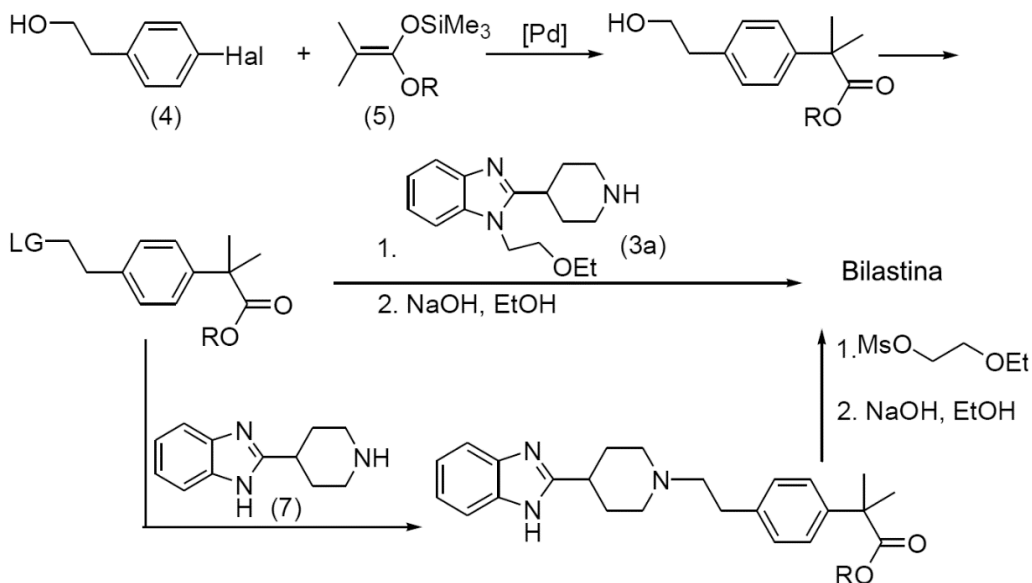
10 Bilastina

En los últimos años se han dado a conocer varias síntesis de bilastina usando un compuesto de fórmula (III) como producto intermedio clave ya que proporciona una ruta de síntesis directa para la bilastina, minimizando la química con grupos protectores.



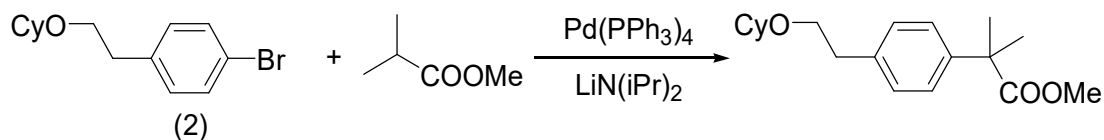
15 (III)

20 Por ejemplo, el documento WO 2009/102155 da a conocer la preparación de este producto intermedio clave haciendo reaccionar el compuesto 4 y metiltrimetilsilil dimetilcetena acetal (5) en presencia de un catalizador de paladio, t-Bu₃P y ZnF₂. Este producto intermedio clave se convierte luego en bilastina o bien mediante reacción con 1-(2-etoxietil)-2-piperidin-4-il-1H-benzoimidazol (3a) seguido por hidrólisis del grupo éster o bien mediante reacción con 2-(4-piperidinil)-1H-benzoimidazol (7) seguido por alquilación del nitrógeno del benzoimidazol e hidrólisis del grupo éster. Sin embargo, este enfoque de acoplamiento cruzado carece de interés industrial debido a la inestabilidad, la disponibilidad y el coste de la cetena acetal y la fosfina usadas en la etapa clave de la síntesis.



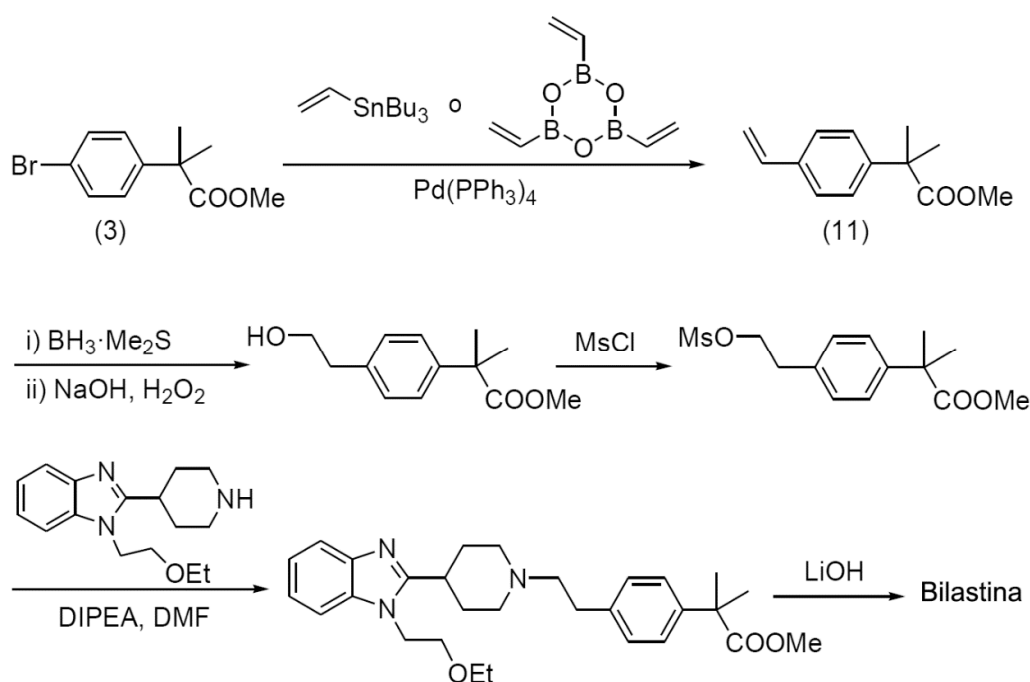
El documento CN 104151160 A se refiere a la síntesis de compuestos similares al producto intermedio clave (III), pero que carecen de un grupo saliente. El compuesto se sintetiza a través de la alquilación del compuesto de halobenceno (2) en presencia de un catalizador de paladio y una amida de litio. De nuevo, este enfoque usa reactivos organometálicos y una base de amida, que es muy inestable y cara.

5



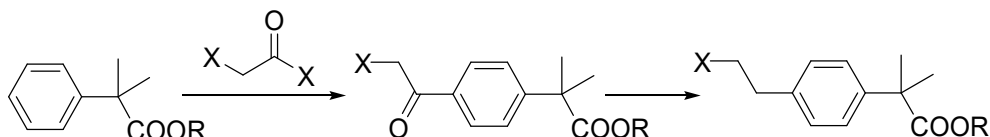
10

El procedimiento para preparar bilastina dado a conocer en Synthetic Communications 2011, 41(9), 1394-1402 incluye la vinilación catalizada por paladio del bromuro de arilo (3) con vinil tributilestannano o con anhídrido vinilborónico seguido por hidrobioración del estireno resultante (11). Este enfoque alternativo de acoplamiento cruzado usa en la primera etapa sintones de vinilo muy costosos y poco disponibles (y muy tóxico en el caso del compuesto de estaño). Además, la etapa de hidroxilación anti-Markovnikov se realiza usando el bien conocido e indeseable borano (gas muy tóxico e inflamable), que también socava su aplicabilidad industrial.



15

El documento CN 104326909 A y el documento CN 102675101 A se refieren a un procedimiento para la síntesis del producto intermedio clave (III), que comprende la acilación del ácido 2-metil-2-fenil-propanoico, o un éster del mismo, en presencia de un ácido de Lewis y la posterior reducción del grupo oxo. Este enfoque, aunque sea aplicable industrialmente, usa reactivos estequiométricos tanto en la etapa de acilación como de reducción e implica la generación de altas cantidades de residuos.



20

En general, los métodos dados a conocer en la técnica anterior para la preparación de compuestos de fórmula (III) según la presente invención requieren el uso de reactivos organometálicos, reactivos tóxicos, condiciones de reacción severas o tienen una baja productividad y, por tanto, no son adecuados para la producción industrial.

Por tanto, es necesario desarrollar un nuevo procedimiento para obtener compuestos de fórmula (III), que son productos intermedios clave en la síntesis de bilastina, que supere todos o parte de los problemas asociados con los procedimientos conocidos pertenecientes al estado de la técnica.

25

Sumario de la invención

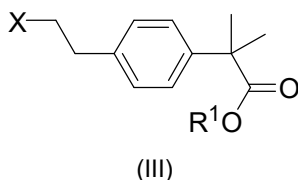
La invención afronta el problema de proporcionar un nuevo procedimiento para la preparación de la fórmula (III) y productos intermedios de la misma.

5 A diferencia de los procedimientos de la técnica anterior, el procedimiento de la invención satisface las necesidades de la producción industrial. Permite preparar compuestos de fórmula (III) en ausencia de reactivos organometálicos y tóxicos, en tiempos de reacción cortos, es un procedimiento sencillo y de bajo coste y da lugar al producto deseado con una productividad muy alta.

10 Los inventores han encontrado que pueden obtenerse compuestos de fórmula (III) de una manera muy directa mediante acilación y posterior transposición oxidativa de materiales de partida fácilmente disponibles y económicos. Tal como se muestra en la sección experimental, este procedimiento no sólo evita el uso de reactivos muy tóxicos, inestables y/o caros, sino que también conduce a los compuestos de fórmula (III) en tiempos de reacción más cortos y con una productividad mayor que los procedimientos de la técnica anterior. Todas estas características hacen que el procedimiento de la invención sea muy rentable y, por tanto, muy adecuado para la producción a escala industrial.

15 Los compuestos de fórmula (III) obtenidos mediante el procedimiento de la invención ya incluyen el grupo saliente necesario para la posterior reacción con el compuesto de piperidinilo y, por tanto, no requieren etapas de reacción adicionales para su uso en la preparación de bilastina.

Por tanto, en un primer aspecto la invención se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (III)

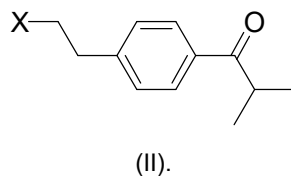


20 o un solvato del mismo, en la que

X es un grupo saliente; y

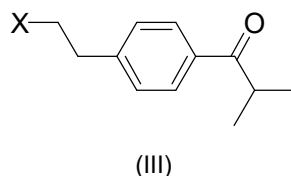
R¹ es alquilo C₁-C₆;

que comprende la transposición oxidativa de un compuesto de fórmula (II) o un solvato del mismo



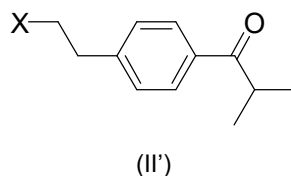
25

En un segundo aspecto, la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (II)



o un solvato del mismo, en la que X es un grupo saliente, como producto intermedio en la preparación de bilastina.

30 En un tercer aspecto, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (II')



o un solvato del mismo, en la que X se selecciona de Cl, I, OMs, OTs y OTf.

Descripción detallada de la invención

El término “alquilo” se refiere a un derivado de alcano lineal o ramificado que contiene desde 1 hasta 6 (“alquilo C₁-C₆”), preferiblemente desde 1 hasta 3 (“alquilo C₁-C₃”), átomos de carbono y que está unido a la parte restante de la molécula a través de un enlace sencillo. Los ejemplos ilustrativos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo, pentilo, hexilo. Preferiblemente, es metilo.

- 5 El término “arilo” se refiere a un grupo aromático que tiene entre 6 y 10 (“arilo C₆-C₁₀”), preferiblemente 6 ó 10, átomos de carbono, que comprende 1 ó 2 núcleos aromáticos condensados entre sí. Los ejemplos ilustrativos de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, indenilo, fenantrilo, etc. Preferiblemente, es fenilo.

- 10 El término “aril (C₆-C₁₀)-alquilo(C₁-C₆)” se refiere a un grupo alquilo, tal como se definió anteriormente, sustituido con un grupo arilo, tal como se definió anteriormente. Los ejemplos de tales grupos incluyen bencilo, feniletilo, fenilpropilo, naftilmetilo, etc. Preferiblemente, es bencilo.

El término “haloalquilo” se refiere a un grupo alquilo, tal como se definió anteriormente, que contiene desde 1 hasta 6 (“haloalquilo C₁-C₆”), preferiblemente desde 1 hasta 3 (“haloalquilo C₁-C₃”), átomos de carbono, en el que al menos un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por halógeno. Los ejemplos de grupos haloalquilo incluyen, pero no se limitan a, CF₃, CCl₃, CHF₂, CF₂CF₃. Preferiblemente, es -CF₃.

- 15 El término “halógeno” se refiere a bromo, cloro, yodo o flúor.

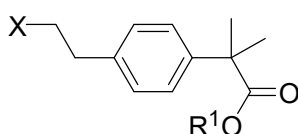
- 20 El término “grupo saliente” se refiere a un grupo funcional o a un átomo que puede desplazarse por otro grupo funcional en una reacción de sustitución, tal como una reacción de sustitución nucleófila. Los grupos salientes adecuados se conocen bien en la técnica. En una realización particular, el grupo saliente se selecciona de halógeno, alquil(C₁-C₆)-sulfonatos, haloalquil(C₁-C₆)-sulfonatos y alquil(C₁-C₆)-aril (C₆-C₁₀)-sulfonatos, tales como cloro, bromo, yodo, mesilato (OMs), triflato (OTf), tosilato (OTs) y similares.

- 25 La invención también se refiere a “sales” de los compuestos descritos en la presente descripción. A modo de ilustración, dichas sales pueden ser sales de adición de ácido, sales de adición de base o sales metálicas, y pueden sintetizarse a partir de los compuestos originales que contienen un resto básico o ácido por medio de procedimientos químicos convencionales conocidos en la técnica. Tales sales se preparan generalmente, por ejemplo, haciendo reaccionar las formas de ácido o base libre de dichos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o el ácido adecuado en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de los dos. Se prefieren generalmente medios no acuosos tales como éter, acetato de etilo, etanol, acetona, isopropanol o acetonitrilo. Los ejemplos ilustrativos de dichas sales de adición de ácido incluyen sales de adición de ácido inorgánico tales como, por ejemplo, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, nitrato, fosfato, etc., sales de adición de ácido orgánico tales como, por ejemplo, acetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, malato, mandelato, metanosulfonato, *p*-toluenosulfonato, trifluoroacetato, alcanforsulfonato, etc. Los ejemplos ilustrativos de sales de adición de base incluyen sales de base inorgánica tales como, por ejemplo, sales de amonio, y sales de base orgánica tales como, por ejemplo, etilendiamina, etanolamina, *N,N*-dialquilenetanolamina, trietanolamina, glutamina, sales básicas de aminoácidos, etc. Los ejemplos ilustrativos de sales metálicas incluyen, por ejemplo, sales de sodio, potasio, calcio, magnesio, aluminio y litio. En una realización particular, la sal es una sal de adición de ácido, tal como clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, nitrato, fosfato, acetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, malato, mandelato, metanosulfonato, *p*-toluenosulfonato, trifluoroacetato o alcanforsulfonato. Preferiblemente, se selecciona de sal de HCl, HBr, H₃PO₄, H₂SO₄, MsOH, pTsOH, TFA, citrato y fumarato.

- 40 Del mismo modo, los compuestos descritos en la presente descripción pueden obtenerse o usarse como compuestos libres o como solvatos (por ejemplo, hidratos, alcoholatos, etc.), incluyéndose ambas formas dentro del alcance de la presente invención. Los métodos de solvatación se conocen generalmente en el estado de la técnica. Preferiblemente, el solvato es un hidrato.

- 45 El término “disolvente orgánico” incluye, por ejemplo, éteres cíclicos y acíclicos (por ejemplo, Et₂O, iPr₂O, tBu₂O, MeOtBu, 1,4-dioxano, tetrahydrofurano, metiltetrahydrofurano), disolventes hidrocarbonados (por ejemplo, pentano, hexano, heptano), disolventes halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, clorobenceno), disolventes aromáticos (por ejemplo, tolueno, xileno), cetonas (por ejemplo, acetona, butanona, pentanona, metil etil cetona, etil isopropil cetona), ésteres (por ejemplo, EtOAc, iPrOAc), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo, benzonitrilo), amidas (por ejemplo, DMF, DMA, HMPA, NMP), alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, propanol, isopropanol, sec-butanol, t-butanol), sulfóxidos (DMSO) y mezclas de los mismos.

- 50 En un primer aspecto, la invención se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (III)

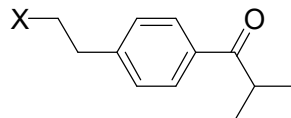


o un solvato del mismo, en la que

X es un grupo saliente; y

R¹ es alquilo C₁-C₆;

que comprende la transposición oxidativa de un compuesto de fórmula (II) o un solvato del mismo



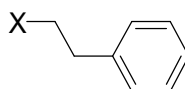
5 (II).

En una realización, X se selecciona de Cl, Br, I, OMs, OTs y OTf. Preferiblemente, X se selecciona de Cl, Br e I; más preferiblemente de Cl y Br; incluso más preferiblemente X es Cl.

En otra realización preferida, R¹ es alquilo C₁-C₃; preferiblemente Me o Et; incluso más preferiblemente R¹ es Me.

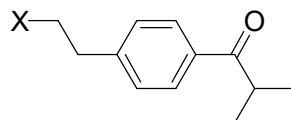
En una realización particular, el procedimiento de la invención comprende:

10 (a) acilación de un compuesto de fórmula (I)



(I)

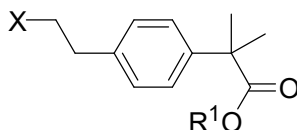
o un solvato del mismo, en la que X es un grupo saliente, para proporcionar un compuesto de fórmula (II)



15 (II)

o un solvato del mismo, y

(b) transposición oxidativa de un compuesto de fórmula (II), o un solvato del mismo, para proporcionar un compuesto de fórmula (III)



20 (III)

o un solvato del mismo, en la que R¹ es alquilo C₁-C₆.

En una realización, X se selecciona de Cl, Br e I y R¹ es alquilo C₁-C₃.

25 Aunque los compuestos de fórmula (II) contienen un grupo saliente en la posición beta con respecto al anillo aromático, los inventores han encontrado que la transposición oxidativa de estos compuestos tiene lugar de manera muy eficiente (por ejemplo, Olah *et al.*, J. Am. Chem. Soc. 1982, 104, 5168-5172, notifican la inestabilidad de este tipo de compuestos en condiciones ácidas). Por consiguiente, este procedimiento permite preparar compuestos de fórmula (III) de una manera muy directa.

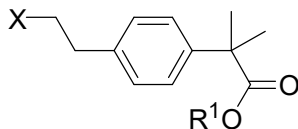
30 Además, los inventores han encontrado que el procedimiento de la invención conduce a compuestos de fórmula (III) con alto rendimiento y tiempos de reacción cortos. No requiere el uso de reactivos organometálicos o tóxicos, es sencillo y de bajo coste y da lugar al producto deseado con una productividad muy alta. Por consiguiente, este procedimiento es muy adecuado para la producción a escala industrial.

En una realización particular, el procedimiento de la invención comprende además convertir el compuesto de fórmula (III), o un solvato del mismo, en bilastina, o una sal o un solvato de la misma.

Los compuestos de fórmula (III) pueden convertirse en bilastina a través de procedimientos conocidos de la técnica anterior (por ejemplo, documento WO 2009/102155, documento CN 104326909 A, documento CN 102675101 A, Synthetic Communications 2011, 41(9), 1394-1402).

5 En una realización particular, convertir el compuesto de fórmula (III), o un solvato del mismo, en bilastina, o una sal o un solvato de la misma, comprende:

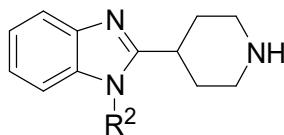
(c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III)



(III)

o un solvato del mismo, en la que X y R¹ son tal como se definieron anteriormente,

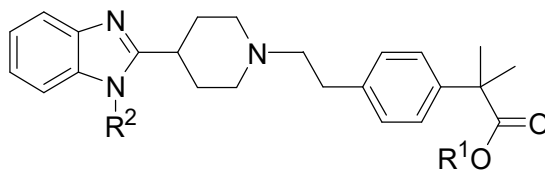
10 con un compuesto de fórmula (IV)



(IV)

o una sal o un solvato del mismo, en la que R² se selecciona de H y -CH₂CH₂OEt;

para proporcionar un compuesto de fórmula (V)



(V)

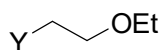
o una sal o un solvato del mismo; y

(d) convertir el compuesto de fórmula (V), o una sal o un solvato del mismo, en bilastina, o una sal o un solvato de la misma.

20 Cuando R² en el compuesto de fórmula (IV), o una sal o un solvato del mismo, es CH₂CH₂OEt, se obtiene un compuesto de fórmula (V), en la que R² es CH₂CH₂OEt, después de la etapa (c). En este caso, la etapa (d) comprende la hidrólisis del grupo éster en el compuesto de fórmula (V), en la que R² es CH₂CH₂OEt, o una sal o un solvato del mismo, para proporcionar bilastina, o una sal o un solvato de la misma.

25 Cuando R² en el compuesto de fórmula (IV), o una sal o un solvato del mismo, es H, se obtiene un compuesto de fórmula (V), en la que R² es H, después de la etapa (c). En este caso, la etapa (d) comprende:

(d1) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V), o una sal o un solvato del mismo, en la que R² es H, con un compuesto de fórmula (VI)



(VI)

30 en la que Y es un grupo saliente,

para proporcionar un compuesto de fórmula (V), o una sal o un solvato del mismo, en la que R² es -CH₂CH₂OEt; y

(d2) someter a hidrólisis el grupo éster en el compuesto de fórmula (V), o una sal o un solvato del mismo, en la que R² es -CH₂CH₂OEt, para proporcionar bilastina, o una sal o un solvato de la misma.

En una realización, Y se selecciona de Cl, Br, I, OMs, OTs y OTf.

Los inventores han encontrado sorprendentemente que la reacción del compuesto de fórmula (V), o una sal o un solvato del mismo, en la que R^2 es H, con un compuesto de fórmula (VI), tal como se definió anteriormente, puede llevarse a cabo en condiciones de reacción que también hidrolizan el grupo éster, dando lugar directamente de ese modo a bilastina, o una sal o un solvato de la misma, a partir del compuesto de fórmula (V), o una sal o un solvato del mismo, en la que R^2 es H.

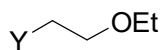
De este modo, cuando la hidrólisis del grupo éster en el compuesto de fórmula (V), o una sal o un solvato del mismo, tiene lugar en las condiciones de reacción usadas para la etapa (d1), se obtiene la bilastina de una manera muy directa: sólo 4 etapas de síntesis desde el compuesto de partida de fórmula (I).

Sorprendentemente, dicho procedimiento tiene lugar de un modo muy eficiente, conduciendo directamente a bilastina con rendimiento y pureza altos y evitando la necesidad de una etapa de hidrólisis adicional, a diferencia de otros procedimientos de la técnica anterior.

En una realización particular, las etapas (d1) y (d2) se llevan a cabo en un procedimiento en un solo recipiente. Es decir, ambas etapas se llevan a cabo en el mismo recipiente de reacción o el mismo reactor sin el aislamiento del producto intermedio de fórmula (V), en la que R^2 es $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OEt}$. Esto evita la necesidad de un largo procedimiento de separación y la purificación del producto intermedio. Por consiguiente, dicho procedimiento en un solo recipiente acorta el número de etapas de reacción necesarias en total para obtener bilastina, y ahorra tiempo y recursos.

En una realización adicional, la hidrólisis del grupo éster en el compuesto de fórmula (V), o una sal o un solvato del mismo, tiene lugar en las condiciones de reacción usadas para la etapa (d1). En este caso, se obtiene directamente bilastina, o una sal o un solvato de la misma, a partir de un compuesto de fórmula (V), o una sal o un solvato del mismo, en la que R^2 es H.

Por tanto, en una realización adicional de la invención, la etapa (d) comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V), o una sal o un solvato del mismo, en la que R^2 es H, con un compuesto de fórmula (VI)



(VI)

en la que Y es un grupo saliente,

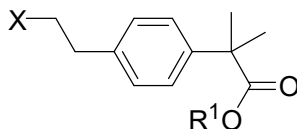
y someter a hidrólisis el grupo éster en un compuesto de fórmula (V), o una sal o un solvato del mismo, para proporcionar bilastina, o una sal o un solvato de la misma.

En este caso, tanto la reacción con el compuesto de fórmula (VI) como la hidrólisis del grupo éster tienen lugar en una sola etapa de reacción.

En otra realización, se aísla el compuesto obtenido después de la etapa (d1), y opcionalmente se purifica, antes de realizar la etapa (d2).

Según otra realización de la invención, convertir el compuesto de fórmula (III), o un solvato del mismo, en bilastina, o una sal o un solvato de la misma, comprende:

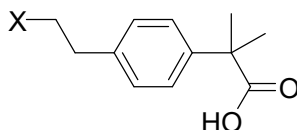
(c') someter a hidrólisis un compuesto de fórmula (III)



(III)

o un solvato del mismo, en la que X y R^1 son tal como se definieron anteriormente,

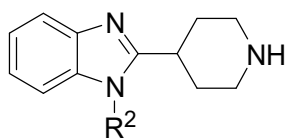
para proporcionar un compuesto de fórmula (III')



(III')

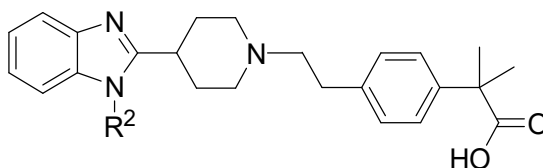
o una sal o un solvato del mismo;

(d') hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III'), o una sal o un solvato del mismo, con un compuesto de fórmula (IV)



(IV)

5 o una sal o un solvato del mismo, en la que R² se selecciona de H y -CH₂CH₂OEt; para proporcionar un compuesto de fórmula (V')



(V')

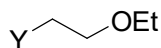
o una sal o un solvato del mismo; y

10 (e') si fuese necesario, convertir el compuesto de fórmula (V'), o una sal o un solvato del mismo, en bilastina, o una sal o un solvato de la misma.

La etapa (e') es necesaria si R² en el compuesto de fórmula (IV) es H.

De lo contrario, cuando R² en el compuesto de fórmula (IV) es -CH₂CH₂OEt, se obtiene la bilastina después de la etapa (d'). En este caso, el procedimiento mencionado anteriormente para convertir el compuesto de fórmula (III) en bilastina sólo comprende las etapas (c') y (d').

15 Cuando R² en el compuesto de fórmula (IV), o una sal o un solvato del mismo, es H, se obtiene un compuesto de fórmula (V'), en la que R² es H, después de la etapa (d'). En este caso, la etapa (e') comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V'), o una sal o un solvato del mismo, en la que R² es H, con un compuesto de fórmula (VI)



(VI)

20

en la que Y es un grupo saliente, para proporcionar bilastina, o una sal o un solvato de la misma.

En una realización, Y se selecciona de Cl, Br, I, OMs, OTs y OTf.

25 Preferiblemente, los procedimientos para preparar bilastina según la invención comprenden las etapas dadas a conocer anteriormente (etapas (a) a (d) o etapas (a) a (e')) en un orden secuencial sin etapas de reacción adicionales (por ejemplo, protección o desprotección de grupos funcionales). Es decir, en una realización preferida, los procedimientos para preparar bilastina según la invención consisten en las etapas de reacción dadas a conocer anteriormente (etapas (a) a (d) o etapas (a) a (e')). A menos que se especifique de otro modo, el procedimiento puede incluir etapas de aislamiento y purificación después de alguna o todas de estas etapas de reacción.

Transposición oxidativa de un compuesto de fórmula (II)

30 En una realización, la transposición oxidativa de un compuesto de fórmula (II), o un solvato del mismo, para proporcionar un compuesto de fórmula (III), o un solvato del mismo, se lleva a cabo en presencia de un agente oxidante y un ortoéster de trialquilo C₁-C₆, o un alcohol C₁-C₆, o una mezcla de los mismos.

En una realización, el ortoéster de trialquilo C₁-C₆ se selecciona de ortoéster de trimetilo y trietilo.

En una realización particular, el ortoéster de trietilo-trimetilo se selecciona de ortoformiato de trietilo-trimetilo.

35 En una realización, el alcohol C₁-C₆ se selecciona de MeOH y EtOH.

Preferiblemente, el ortoéster de trialquilo C₁-C₆, el alcohol C₁-C₆ o la mezcla de los mismos se usa como disolvente de la reacción.

Los agentes oxidantes adecuados incluyen agentes oxidantes de yodo, tales como I₂, ICl, ICl₃, HIO₃, PhI(OAc)₂, PhI(OCOCF₃)₂, PhI(OTf)₂, PhI(OH)OTs, PhIO, NIS, IBX, DMP. En una realización, el agente oxidante se selecciona de I₂, ICl, HIO₃ y PhI(OAc)₂.

5 En una realización particular, el agente oxidante está presente en una cantidad de desde 1,0 hasta 10,0 equivalentes molares con respecto al compuesto de fórmula (II); preferiblemente desde 1,0 hasta 5,0, más preferiblemente desde 1,0 hasta 3,0 equivalentes molares.

10 En una realización preferida, la reacción se lleva a cabo en presencia de un ácido. Los ácidos adecuados que pueden usarse como catalizar incluyen ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos, tales como, por ejemplo, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido alcanforsulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido tartárico y ácido málico. En una realización particular, el ácido se selecciona de HCl, HBr, H₃PO₄, H₂SO₄, MsOH, pTsOH y TFA. Preferiblemente, es H₂SO₄ o HCl.

15 Preferiblemente, el catalizador ácido se genera *in situ* a partir de un precursor de ácido. Por tanto, en una realización preferida, la reacción se lleva a cabo en presencia de un precursor de ácido. Los precursores de ácido adecuados se conocen bien por el experto e incluyen cloruro de alquil-ácido o cloroformiato de alquilo, tal como, por ejemplo, cloruro de 2,2-dimetilpropionilo, cloruro de acetilo, cloruro de propionilo, cloroformiato de etilo, cloroformiato de metilo, cloroformiato de propilo, cloroformiato de bencilo, cloroformiato de triclorometilo. En una realización, la reacción se lleva a cabo en presencia de un precursor de ácido clorhídrico, tal como cloruro de 2,2-dimetilpropionilo o cloroformiato de etilo.

20 En una realización particular, el ácido está presente en una cantidad de desde 0,01 hasta 0,9 equivalentes molares con respecto al compuesto de fórmula (II); preferiblemente desde 0,05 hasta 0,6, más preferiblemente desde 0,1 hasta 0,5 equivalentes molares.

En una realización, la reacción se realiza a una temperatura de entre -20°C y 150°C, preferiblemente a una temperatura de entre 20°C y 130°C, preferiblemente entre 20°C y 100°C.

25 En una realización de la invención, la transposición oxidativa se lleva a cabo en presencia de un ortoéster de trialquilo C₁-C₆, un alcohol C₁-C₆ o una mezcla de los mismos, un agente oxidante y un catalizador ácido.

En una realización particular, la transposición oxidativa se lleva a cabo en presencia de un ortoéster de trialquilo C₁-C₆, un agente oxidante de yodo y un catalizador ácido.

30 En una realización particular, la reacción se lleva a cabo en ausencia de disolvente (distinto de los reactivos usados para la reacción). Preferiblemente, se usa el ortoéster de trialquilo C₁-C₆ como disolvente de la reacción.

35 En otra realización, la transposición oxidativa se lleva a cabo en presencia de un disolvente orgánico. En una realización, el disolvente orgánico se selecciona de éteres cíclicos y acíclicos (por ejemplo, Et₂O, iPr₂O, tBu₂O, MeOtBu, 1,4-dioxano, THF, 2-metil-THF), disolventes hidrocarbonados (por ejemplo, pentano, hexano, heptano), disolventes halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, clorobenceno), disolventes aromáticos (por ejemplo, tolueno, xileno), alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, propanol, isopropanol, sec-butanol, t-butanol) y mezclas de los mismos. Preferiblemente, el disolvente orgánico es un alcohol; más preferiblemente un alcohol C₁₋₆, tal como metanol, etanol, propanol, isopropanol, sec-butanol, t-butanol; incluso más preferiblemente es metanol.

En una realización, la transposición oxidativa se lleva a cabo en presencia de ortoformiato de trimetilo (TMOF), un agente oxidante de yodo y un catalizador ácido.

40 En otra realización, la transposición oxidativa se lleva a cabo en presencia de ortoformiato de trimetilo (TMOF), un agente oxidante de yodo, un catalizador ácido y un disolvente orgánico.

En otra realización, la transposición oxidativa se lleva a cabo en presencia de ortoformiato de trimetilo (TMOF), un agente oxidante de yodo seleccionado de I₂, ICl, HIO₃ y PhI(OAc)₂, y un ácido seleccionado de HCl, HBr, H₃PO₄, H₂SO₄, MsOH, pTsOH y TFA.

45 En una realización adicional, la transposición oxidativa se lleva a cabo en presencia de ortoformiato de trimetilo (TMOF), un agente oxidante de yodo seleccionado de I₂, ICl, HIO₃ y PhI(OAc)₂, un ácido seleccionado de HCl, HBr, H₃PO₄, H₂SO₄, MsOH, pTsOH y TFA, y un disolvente orgánico.

50 En una realización adicional, la transposición oxidativa se lleva a cabo en presencia de ortoformiato de trimetilo (TMOF), un agente oxidante de yodo seleccionado de I₂, ICl, HIO₃ y PhI(OAc)₂, un ácido seleccionado de H₂SO₄ y HCl.

En otra realización, la transposición oxidativa se lleva a cabo en presencia de ortoformiato de trimetilo (TMOF), un agente oxidante de yodo seleccionado de I₂, ICl, HIO₃ y PhI(OAc)₂, un ácido seleccionado de H₂SO₄ y HCl, y un disolvente orgánico.

Acilación de un compuesto de fórmula (I)

La acilación de un compuesto de fórmula (I), o un solvato del mismo, se lleva a cabo en presencia de un agente acilante adecuado. En una realización, el agente acilante se selecciona de $(iPrCO)_2O$ y un compuesto de fórmula $iPrCO-Z$, en la que Z se selecciona de OH, Cl, Br e I. Preferiblemente, el agente acilante es $iPrCO-Cl$.

- 5 En una realización particular, el agente acilante está presente en una cantidad de desde 1,0 hasta 10,0 equivalentes molares con respecto al compuesto de fórmula (I); preferiblemente desde 1,0 hasta 5,0, más preferiblemente desde 1,0 hasta 3,0 equivalentes molares.

En una realización, la reacción se lleva a cabo en presencia de un ácido prótico y/o un ácido de Lewis. El ácido prótico y de Lewis adecuados para la acilación de Friedel Crafts se conocen en la técnica anterior. En una realización, el ácido se selecciona de $AlCl_3$, $AlBr_3$, $FeCl_3$, $FeBr_3$, BF_3 , BBr_3 , BCl_3 , ZnO , $ZnCl_2$, $ZnBr_2$, $TiCl_4$, $SnCl_4$, $SiCl_4$, $POCl_3$, $FeSO_4$ e hidratos o solvato del mismo, HCl , H_2SO_4 , H_3PO_4 , $HClO_4$, HBf_4 , $ClSO_3H$, $MsOH$ y $TfOH$. Preferiblemente, el ácido es $AlCl_3$.

10

En una realización particular, el ácido está presente en una cantidad de desde 0,1 hasta 10,0 equivalentes molares con respecto al compuesto de fórmula (I); preferiblemente desde 0,1 hasta 5,0, más preferiblemente desde 0,5 hasta 3,0 equivalentes molares.

15

En una realización particular, la reacción de acilación se lleva a cabo en presencia de un disolvente orgánico. Los disolventes adecuados incluyen, por ejemplo, éteres, disolventes hidrocarbonados, disolventes halogenados, disolventes aromáticos, cetonas, ésteres y mezclas de los mismos. En una realización, el disolvente es un disolvente hidrocarbonado, tal como pentano, hexano o heptano. En una realización, la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente orgánico apolar, tal como un éter (por ejemplo, Et_2O , iPr_2O , tBu_2O , $MeOtBu$, 1,4-dioxano), un disolvente hidrocarbonado (por ejemplo, pentano, hexano, heptano), un disolvente halogenado (por ejemplo, diclorometano, cloroformo) o un disolvente aromático (por ejemplo, tolueno, xileno).

20

En otra realización preferida, la reacción se lleva a cabo sin disolvente, es decir, en ausencia de un disolvente.

Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo sin disolvente o en presencia de un disolvente orgánico apolar.

- 25 En una realización, la reacción se realiza a una temperatura de entre $-78^\circ C$ y $100^\circ C$, preferiblemente a una temperatura de entre $-20^\circ C$ y $60^\circ C$, preferiblemente entre $0^\circ C$ y $40^\circ C$.

En una realización particular, la reacción de acilación se lleva a cabo en presencia de un agente acilante adecuado y un ácido.

- 30 En otra realización, la reacción de acilación se lleva a cabo en presencia de un agente acilante que se selecciona de $(iPrCO)_2O$ y un compuesto de fórmula $iPrCO-Z$, en la que Z se selecciona de OH, Cl, Br e I, y un ácido prótico y/o un ácido de Lewis.

En una realización preferida, la reacción de acilación se lleva a cabo en presencia de $iPrCO-Cl$ y $AlCl_3$.

Reacción de un compuesto de fórmula (III) o (III') con un compuesto de fórmula (IV)

- 35 La reacción de un compuesto de fórmula (III) o (III') con un compuesto de fórmula (IV) para proporcionar un compuesto de fórmula (V) o (V'), respectivamente, puede llevarse a cabo tal como se dio a conocer previamente en la técnica anterior.

En una realización particular de la invención, la reacción se lleva a cabo en presencia de una base y un disolvente orgánico.

- 40 Las bases adecuadas incluyen bases inorgánicas y orgánicas, tales como un carbonato o bicarbonato de metal alcalino (por ejemplo, Na_2CO_3 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , Li_2CO_3 , $NaHCO_3$, $KHCO_3$, $CsHCO_3$, $LiHCO_3$), un fosfato de metal alcalino (por ejemplo, Na_3PO_4 , K_3PO_4 , Na_2HPO_4 , K_2HPO_4 , NaH_2PO_4 , KH_2PO_4), un alcóxido de metal alcalino (por ejemplo, $NaOMe$, $KOMe$, $NaOEt$, $KOEt$, $NaOtBu$, $KOtBu$), un hidróxido de metal alcalino (por ejemplo, $NaOH$, KOH , $LiOH$, $CsOH$), una amina alifática o aromática (por ejemplo, Me_2NH , Et_2NH , iPr_2NH , Bu_2NH , Me_3N , Et_3N , Bu_3N , iPr_2EtN , N-metilmorfolina, piridina, DMAP, anilina, N,N-dimetilanilina). Preferiblemente, la base es una base inorgánica, más preferiblemente es un carbonato, bicarbonato o fosfato de metal alcalino.
- 45

- En una realización, el disolvente orgánico es un disolvente orgánico polar, tal como THF, una cetona (por ejemplo, acetona, butanona, pentanona, metil etil cetona, etil isopropil cetona), un éster (por ejemplo, $EtOAc$, $iPrOAc$), un nitrilo (por ejemplo, acetónitrilo, benzonitrilo), una amida (por ejemplo, DMF, DMA, HMPA, NMP), un sulfóxido (DMSO), alcohol (por ejemplo, metanol, etanol, propanol, isopropanol, sec-butanol, t-butanol) o mezclas de los mismos. En una realización adicional, el disolvente orgánico es un disolvente orgánico aprótico polar, tal como THF, una cetona (por ejemplo, acetona, butanona, pentanona, metil etil cetona, etil isopropil cetona), un éster (por ejemplo, $EtOAc$, $iPrOAc$), un nitrilo (por ejemplo, acetónitrilo, benzonitrilo), una amida (por ejemplo, DMF, DMA, HMPA, NMP), un sulfóxido (DMSO) o mezclas de los mismos.
- 50

En una realización preferida, la reacción se lleva a cabo en presencia de una base inorgánica y un disolvente orgánico aprótico polar.

En una realización, la reacción se realiza a una temperatura de entre 20°C y 180°C, preferiblemente a una temperatura de entre 20°C y 160°C, preferiblemente entre 50°C y 150°C.

5 Reacción de un compuesto de fórmula (V) o (V'), en la que R² es H, con un compuesto de fórmula (VI)

La reacción de un compuesto de fórmula (V) o (V'), en la que R² es H, con un compuesto de fórmula (VI) para proporcionar un compuesto de fórmula (V), en la que R² es -CH₂CH₂OEt, o bilastina, respectivamente, puede llevarse a cabo tal como se dio a conocer previamente en la técnica anterior.

10 En una realización particular de la invención, la reacción se lleva a cabo en presencia de una base y un disolvente orgánico.

Las bases adecuadas incluyen bases inorgánicas y orgánicas, tales como un carbonato o bicarbonato de metal alcalino (por ejemplo, Na₂CO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃, Li₂CO₃, NaHCO₃, KHCO₃, CsHCO₃, LiHCO₃), un fosfato de metal alcalino (por ejemplo, Na₃PO₄, K₃PO₄, Na₂HPO₄, K₂HPO₄, NaH₂PO₄, KH₂PO₄), un alcóxido de metal alcalino (por ejemplo, NaOMe, KOMe, NaOEt, KOEt, NaOtBu, KOtBu), un hidróxido de metal alcalino (por ejemplo, NaOH, KOH, LiOH, CsOH), una amina alifática o aromática (por ejemplo, Me₂NH, Et₂NH, iPr₂NH, Bu₂NH, Me₃N, Et₃N, Bu₃N, iPr₂EtN, N-metilmorfolina, piridina, DMAP, anilina, N,N-dimetilanilina). Preferiblemente, la base es una base inorgánica; más preferiblemente un hidróxido o alcóxido de metal alcalino; incluso más preferiblemente un hidróxido de metal alcalino, tal como NaOH, KOH, LiOH o CsOH.

20 En una realización, el disolvente orgánico es un disolvente orgánico polar, tal como THF, una cetona (por ejemplo acetona, butanona, pentanona, metil etil cetona, etil isopropil cetona), un éster (por ejemplo, EtOAc, iPrOAc), un nitrilo (por ejemplo, acetonitrilo, benzonitrilo), una amida (por ejemplo, DMF, DMA, HMPA, NMP), un sulfóxido (DMSO), alcohol (por ejemplo, metanol, etanol, propanol, isopropanol, sec-butanol, t-butanol) o mezclas de los mismos. En una realización adicional, el disolvente orgánico es un disolvente orgánico aprótico polar, tal como THF, una cetona (por ejemplo, acetona, butanona, pentanona, metil etil cetona, etil isopropil cetona), un éster (por ejemplo, EtOAc, iPrOAc), un nitrilo (por ejemplo, acetonitrilo, benzonitrilo), una amida (por ejemplo, DMF, DMA, HMPA, NMP), un sulfóxido (DMSO) o mezclas de los mismos.

25 En una realización preferida, la reacción se lleva a cabo en presencia de una base inorgánica, preferiblemente un hidróxido de metal alcalino, y un disolvente orgánico polar.

30 En una realización, la reacción se realiza a una temperatura de entre 0°C y 180°C, preferiblemente a una temperatura de entre 20°C y 160°C, preferiblemente entre 30°C y 100°C.

En una realización preferida de la invención, la hidrólisis del grupo éster para dar el ácido carboxílico tiene lugar en las condiciones de reacción para hacer reaccionar el compuesto de fórmula (V) en la que R² es H con un compuesto de fórmula (VI). En este caso, se obtiene directamente la bilastina, o una sal o un solvato de la misma, sin la necesidad de ninguna etapa de reacción adicional. En una realización particular, esto se lleva a cabo en presencia de una base inorgánica, preferiblemente un hidróxido de metal alcalino (por ejemplo, KOH o NaOH), y un disolvente orgánico polar (por ejemplo, DMSO).

Hidrólisis del grupo éster

40 La hidrólisis del grupo éster en un compuesto de fórmula (V) en la que R² es -CH₂CH₂OEt o en un compuesto de fórmula (III) para proporcionar bilastina o un compuesto de fórmula (III'), respectivamente, puede llevarse a cabo tal como se dio a conocer previamente en la técnica anterior.

En una realización, la reacción se lleva a cabo mediante hidrólisis ácida o básica. En una realización particular, la hidrólisis se lleva a cabo con un ácido o una base calentando. Los ácidos adecuados incluyen ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, HCl, HBr, HF, HClO₄, H₂SO₄, HNO₃, H₃PO₄, ácido fórmico, ácido propiónico, ácido butírico, ácido málico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido p-toluenosulfónico, ácido oxálico y ácido succínico, preferiblemente HCl, HBr y H₂SO₄. Las bases adecuadas incluyen carbonatos o bicarbonatos de metal alcalino (por ejemplo, Na₂CO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃, Li₂CO₃, NaHCO₃, KHCO₃, CsHCO₃, LiHCO₃), fosfatos de metal alcalino (por ejemplo, Na₃PO₄, K₃PO₄, Na₂HPO₄, K₂HPO₄, NaH₂PO₄, KH₂PO₄), alcóxidos de metal alcalino (por ejemplo, NaOMe, KOMe, NaOEt, KOEt, NaOtBu, KOtBu) e hidróxidos de metal alcalino (por ejemplo, NaOH, KOH, LiOH, CsOH). Preferiblemente, la base es un hidróxido o alcóxido de metal alcalino; más preferiblemente un hidróxido de metal alcalino, tal como NaOH, KOH, LiOH o CsOH.

50 En una realización, la reacción se lleva a cabo en presencia de agua, un disolvente orgánico o mezclas de los mismos.

En una realización particular, la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente orgánico, preferiblemente un disolvente orgánico polar tal como THF, una cetona (por ejemplo, acetona, butanona, pentanona, metil etil cetona,

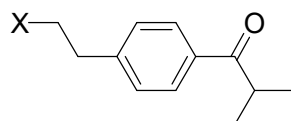
etil isopropil cetona), un éster (por ejemplo, EtOAc, iPrOAc), un nitrilo (por ejemplo, acetonitrilo, benzonitrilo), una amida (por ejemplo, DMF, DMA, HMPA, NMP), un sulfóxido (DMSO), alcohol (por ejemplo, metanol, etanol, propanol, isopropanol, sec-butanol, t-butanol) o mezclas de los mismos.

5 En una realización preferida, la reacción se lleva a cabo en presencia de una base inorgánica, preferiblemente un hidróxido de metal alcalino, y un disolvente orgánico polar.

En una realización, la reacción se realiza a una temperatura de entre 0°C y 180°C, preferiblemente a una temperatura de entre 20°C y 160°C, preferiblemente entre 30°C y 100°C.

10 En una realización preferida, la hidrólisis del grupo éster tiene lugar en las condiciones básicas usadas en la reacción del compuesto de fórmula (V), en la que R² es H, con un compuesto de fórmula (VI), de modo que se obtiene directamente la bilastina, o una sal o un solvato de la misma, en una sola etapa de reacción a partir del compuesto de fórmula (V), en la que R² es H, o una sal o un solvato del mismo.

En otro aspecto, la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (II)

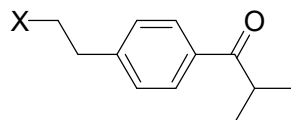


(III)

15 o un solvato del mismo, en la que X es un grupo saliente, como producto intermedio en la preparación de bilastina.

En una realización, X se selecciona de Cl, Br, I, OMs, OTs y OTf; preferiblemente X es Cl o Br; más preferiblemente X es Cl.

En un aspecto adicional, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (II')



(II')

20

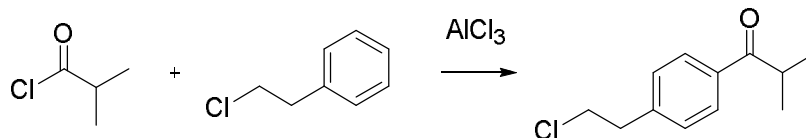
o un solvato del mismo, en la que X se selecciona de Cl, I, OMs, OTs y OTf.

En una realización preferida, X es Cl.

Debe entenderse que el alcance de la presente divulgación incluye todas las posibles combinaciones de realizaciones dadas a conocer en el presente documento.

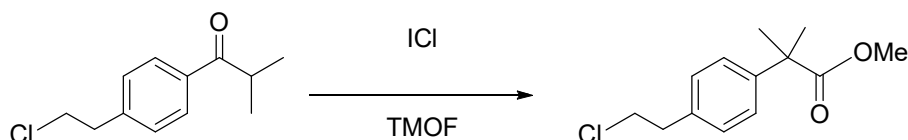
25 **EJEMPLOS**

Ejemplo 1: Preparación de 1-(4-(2-cloroetil)fenil)-2-metilpropan-1-ona



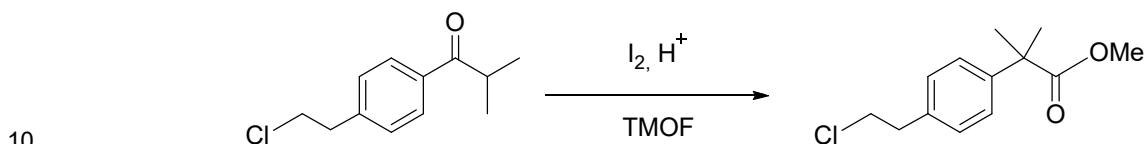
30 En un recipiente de reacción se enfrió iPrCOCl (8,2 g) hasta 9°C y se mezcló con AlCl₃ (5,2 g). Se añadió gota a gota 2-cloroetilbenceno (4,3 g) y se agitó la mezcla durante 60 minutos, se vertió sobre HCl 1 M (50 mL) a 0°C. Se añadió TBME (10 mL) y se agitó la mezcla. Se lavó la fase orgánica con NaOH 1 M (25 mL), se separó, se deshidrató con sulfato de sodio anhidro y luego se condensó, y se retiró el disolvente a vacío. Se obtuvieron 7,4 g de 1-(4-(2-cloroetil)fenil)-2-metilpropan-1-ona con un rendimiento del 100% y una pureza del 90%.

Ejemplo 2: Preparación de éster metílico de ácido 2-[4-(2-cloro-etil)-fenil]-2-metil-propiónico



En un matraz de fondo redondo con un condensador de reflujo, se añadió ICl (9,6 mL) a una disolución de 1-[4-(2-cloro-etil)-fenil]-2-metil-propan-1-ona (13,42 g) en TMOF (55 mL). Se hizo reaccionar la mezcla con bastante vigorosidad en una reacción exotérmica. Después de unos pocos minutos, cuando se detuvo el burbujeo y el reflujo, se enfrió la mezcla y se realizó el tratamiento final de la siguiente manera: se extinguió con una disolución saturada de bicarbonato de sodio (120 mL) y se extrajo con diclorometano (80 mL x 3). Se lavó la fase orgánica con una disolución de Na₂S₂O₃ (10%, 150 mL), se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró. Se obtuvieron 15,03 g de éster metílico de ácido 2-[4-(2-cloro-etil)-fenil]-2-metil-propiónico con un rendimiento del 98% y una pureza del 85%.

Ejemplo 3: Preparación de éster metílico de ácido 2-[4-(2-cloro-etil)-fenil]-2-metil-propiónico



Se añadió I₂ (794 mg) a un matraz de fondo redondo con 1-[4-(2-cloro-etil)-fenil]-2-metil-propan-1-ona (200 mg) en TMOF (913 µL). Se agitó la mezcla durante cinco minutos antes de añadir ácido sulfúrico (22 µL). En este momento, se calentó el recipiente a 80°C. Después de 1 hora, se logró el tratamiento final mediante la adición de una disolución de NaHCO₃ (5 mL) y luego extracción con diclorometano (5 mL x 3). Se lavó la fase orgánica con una disolución de Na₂S₂O₃ (20 mL), se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se obtuvieron 0,226 g de éster metílico de ácido 2-[4-(2-cloro-etil)-fenil]-2-metil-propiónico con un rendimiento del 99% y una pureza del 86%.

Ejemplo 4: Preparación de éster metílico de ácido 2-[4-(2-cloro-etil)-fenil]-2-metil-propiónico

Se disolvió I₂ (290 mg) en 1,65 ml de una disolución 0,23 M de HCl en MeOH. Se mezcló con 1-[4-(2-cloro-etil)-fenil]-2-metil-propan-1-ona (200 mg) y con TMOF (400 mg). Se calentó la mezcla a 100°C durante 10 minutos, se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió sobre 5 mL de una disolución de Na₂S₂O₃. Se extrajo la mezcla con DCM (2 x 5 mL). Se lavó la fase orgánica con una disolución de Na₂S₂O₃ (5 mL), se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se obtuvieron 0,220 g de éster metílico de ácido 2-[4-(2-cloro-etil)-fenil]-2-metil-propiónico con un rendimiento del 96% y una pureza del 70%.

Alternativamente, también se obtuvo éster metílico de ácido [4-(2-cloro-etil)-fenil]-2-metil-propiónico como en el ejemplo 4 pero usando cloroformiato de etilo como la fuente de ácido en lugar de la disolución de HCl en MeOH.

Comparación de productividad

En la siguiente tabla se compara la productividad y los tiempos de ciclo de procedimiento del procedimiento de la invención con aquellos de los ejemplos mejores o más similares de la técnica anterior. La productividad se refiere a la cantidad de producto de fórmula (III) obtenida en base a la cantidad total de materiales de partida, reactivos y disolventes usados en el procedimiento. Esto es una medición de la rentabilidad de un procedimiento y, por tanto, es de gran importancia para la producción a escala industrial.

Referencia ^[a]	Ejemplos	Productividad kg _{salida} /kg _{entrada} ^[b]	Tiempo de ciclo de procedimiento ^[c]	Observación
Documento WO2009/102155	Ej. 1 y Ej. 5	0,062	20 h	Mejores resultados Producto -OMs
Documento WO2009/102155	Ej. 1 y Ej. 7	0,017	20 h	Producto -Cl
Documento CN104151160A	Ej. 1	0,094 ^[d]	1 h	Mejores resultados Producto -OEt (no es un grupo saliente)
Synth. Comm. 2011, 41, 1394.	Mediante acoplamiento de Stille	0,010	21 h	Producto -OMs
Documento CN104326909A	Ej. 1 y Ej. 4	0,063	24 h	Mejores resultados Producto -Br
Invención	Ej. 1 y Ej. 2	0,106	2 h	Producto -Cl

[a] La patente CN 102675101 A no contiene un procedimiento experimental detallado.

[b] Medición de la suma de las cantidades de materiales de partida, reactivos y disolventes usados en las etapas de reacción. Los disolventes y las disoluciones usados durante el tratamiento final no se tienen en cuenta.

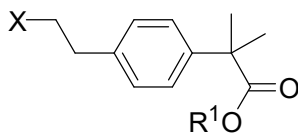
[c] Considerando los tiempos de reacción, sin tratamiento final.

5 [d] Considerando una concentración 1 M en tolueno (presentación comercial típica) ya que no hay datos de volumen de disolvente.

10 Tal como se muestra anteriormente, el procedimiento de la invención permite la preparación de compuestos de fórmula (III) con una productividad muy alta y tiempos de reacción cortos. Por consiguiente, este procedimiento es muy rentable y, por tanto, muy adecuado para la producción industrial. Además, el procedimiento no requiere el uso de reactivos organometálicos o muy tóxicos, tal como en otros procedimientos de la técnica anterior. Finalmente, los compuestos de fórmula (III) resultantes ya incluyen el grupo saliente necesario para la posterior reacción con el compuesto de piperidinilo y, por tanto, no requiere etapas de reacción adicionales para su uso en la preparación de bilastina.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (III)



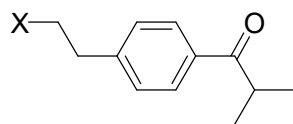
(III)

5 o un solvato del mismo, en la que

X es un grupo saliente; y

R¹ es alquilo C₁-C₆;

que comprende la transposición oxidativa de un compuesto de fórmula (II) o un solvato del mismo

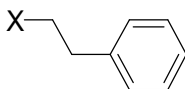


(II).

10

2. Procedimiento según la reivindicación 1, que comprende:

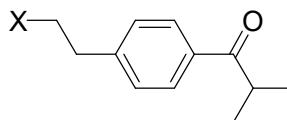
(a) acilación de un compuesto de fórmula (I)



(I)

15

o un solvato del mismo, en la que X es un grupo saliente, para proporcionar un compuesto de fórmula (II)

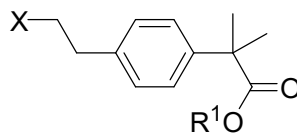


(II)

o un solvato del mismo, y

20

(b) transposición oxidativa de un compuesto de fórmula (II), o un solvato del mismo, para proporcionar un compuesto de fórmula (III)



(III)

o un solvato del mismo, en la que R¹ es alquilo C₁-C₆.

3. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que X se selecciona de Cl, Br, I, OMs, OTs y OTf.

25

4. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la transposición oxidativa se lleva a cabo en presencia de un ortoéster de trialquilo C₁-C₆, un alcohol C₁-C₆ o una mezcla de los mismos, un agente oxidante y un catalizador ácido.

5. Procedimiento según la reivindicación 4, en el que el agente oxidante es un agente oxidante de yodo, tal como I₂, ICl, ICl₃, HIO₃, PhI(OAc)₂, PhI(OCOCF₃)₂, PhI(OTf)₂, PhI(OH)OTs, PhIO, NIS, IBX o DMP.

6. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 4 ó 5, en el que el catalizador ácido se selecciona de ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido alcanforsulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido tartárico y ácido málico.

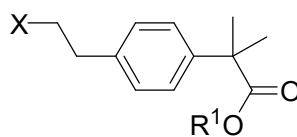
5 7. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6, en el que la acilación se lleva a cabo en presencia de un agente acilante seleccionado de (iPrCO)₂O y un compuesto de fórmula iPrCO-Z, en la que Z se selecciona de OH, Cl, Br e I.

8. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7, en el que la acilación se lleva a cabo en presencia de un ácido prótico y/o un ácido de Lewis.

10 9. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende convertir el compuesto de fórmula (III), o un solvato del mismo, en bilastina, o una sal o un solvato de la misma.

10. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que comprende además:

(c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III)



15

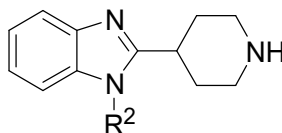
(III)

o un solvato del mismo, en la que

X es un grupo saliente; y

R¹ es alquilo C₁-C₆;

con un compuesto de fórmula (IV)

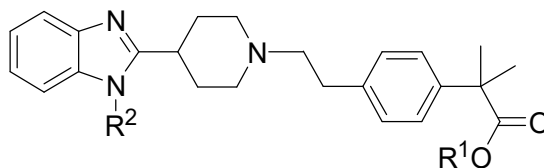


20

(IV)

o una sal o un solvato del mismo, en la que R² se selecciona de H y -CH₂CH₂OEt;

para proporcionar un compuesto de fórmula (V)



25

(V)

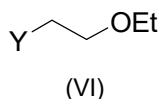
o una sal o un solvato del mismo; y

(d) convertir el compuesto de fórmula (V), o una sal o un solvato del mismo, en bilastina, o una sal o un solvato de la misma.

30 11. Procedimiento según la reivindicación 10, en el que R² en los compuestos de fórmula (IV) y (V) es -CH₂CH₂OEt y la etapa (d) comprende la hidrólisis del grupo éster en el compuesto de fórmula (V), o una sal o un solvato del mismo, para proporcionar bilastina, o una sal o un solvato de la misma.

12. Procedimiento según la reivindicación 10, en el que R² en los compuestos de fórmula (IV) y (V) es H y la etapa (d) comprende:

35 (d1) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V), o una sal o un solvato del mismo, en la que R² es H, con un compuesto de fórmula (VI)

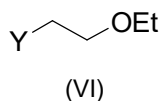


en la que Y es un grupo saliente,

5 para proporcionar un compuesto de fórmula (V), o una sal o un solvato del mismo, en la que R² es -CH₂CH₂OEt; y

(d2) someter a hidrólisis el grupo éster en el compuesto de fórmula (V), o una sal o un solvato del mismo, en la que R² es -CH₂CH₂OEt, para proporcionar bilastina, o una sal o un solvato de la misma.

10 13. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 10 ó 12, en el que la etapa (d) comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V), o una sal o un solvato del mismo, en la que R² es H, con un compuesto de fórmula (VI)

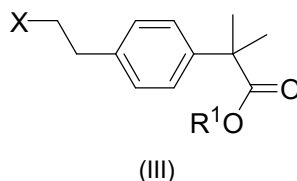


en la que Y es un grupo saliente,

15 y someter a hidrólisis el grupo éster en un compuesto de fórmula (V), o una sal o un solvato del mismo, para proporcionar bilastina, o una sal o un solvato de la misma, en una sola etapa de reacción.

14. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que comprende además:

(c') someter a hidrólisis un compuesto de fórmula (III)

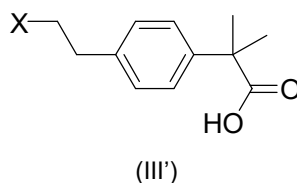


20 o un solvato del mismo, en la que

X es un grupo saliente; y

R¹ es alquilo C₁-C₆;

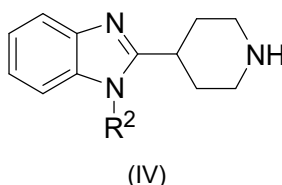
para proporcionar un compuesto de fórmula (III')



25

o una sal o un solvato del mismo;

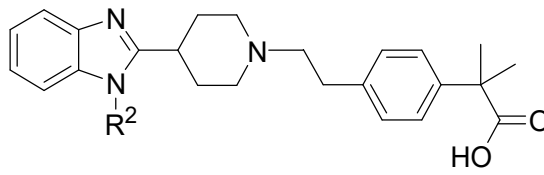
(d') hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III'), o una sal o un solvato del mismo, con un compuesto de fórmula (IV)



30

o una sal o un solvato del mismo, en la que R² se selecciona de H y -CH₂CH₂OEt;

para proporcionar un compuesto de fórmula (V')

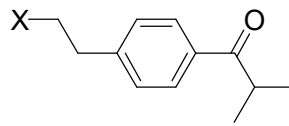


(V')

o una sal o un solvato del mismo; y

- 5 (e') si fuese necesario, convertir el compuesto de fórmula (V'), o una sal o un solvato del mismo, en bilastina, o una sal o un solvato de la misma.

15. Compuesto de fórmula (II')



(II')

- 10 o un solvato del mismo, en la que X se selecciona de Cl, I, OMs, OTs y OTf.