

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

304 892

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

C07D 295/088 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2002-1712**

(22) Přihlášeno: **29.11.2000**

(30) Právo přednosti:
30.11.1999 HU 1999 9904439
30.11.1999 HU 1999 9904438

(40) Zveřejněno: **11.09.2002**
(Věstník č. 9/2002)

(47) Uděleno: **26.11.2014**

(24) Oznámení o udělení ve věstníku: **07.01.2015**
(Věstník č. 1/2015)

(86) PCT číslo: **PCT/HU2000/000123**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2001/040211**

(56) Relevantní dokumenty:

WO 97/37982; EP 0-058-146 A.

(73) Majitel patentu:

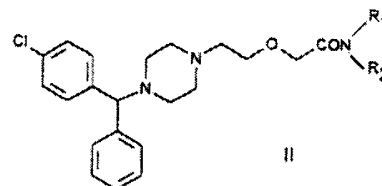
EGIS GYÓGYSZERGYÁR RT., 1106 Budapest,
HU

(72) Původce:

József Reiter, 1022 Budapest, HU
Péter Trinka, 1116 Budapest, HU
Ferenc Bartha, 4440 Tiszavasvári, HU
Gyula Simig, 1126 Budapest, HU
Kálman Nagy, 1025 Budapest, HU
Györgyi Vereczkeyné Donáth, 1034 Budapest, HU
Norbert Németh, 9400 Sopron, HU
György Clementis, 1118 Budapest, HU
Péter Tömpe, 1116 Budapest, HU
Pál Vágó, 1173 Budapest, HU

(74) Zástupce:

JUDr. Ing. Michal Guttman, Nad Štolou 12,
170 00 Praha 7



(54) Název vynálezu:

**Způsob přípravy {2-[4-(α-fenyl-p-chlorbenzyl)piperazin-1-yl]ethoxy}octové
kyseliny a nové meziproducty**

(57) Anotace:

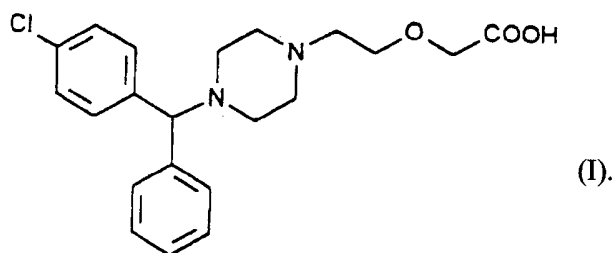
Předložené řešení se vztahuje na nový způsob přípravy cetirizinu vzorce I, jakož i na nové {2-[4-(α-fenyl-p-chlorbenzyl)piperazin-1-yl]ethoxy}acetamidy vzorce II, ve kterých substituenty R₁ a R₂ znamenají nezávisle C₁₋₄alkylovou skupinu případně substituovanou fenylovou skupinou, C₂₋₄alkenylovou skupinou nebo cyklohexylovou skupinou nebo substituenty R₁ a R₂ dohromady s přilehlým atomem dusíku tvoří morfolinoskupinu. Podle nového způsobu je acetamid vzorce II hydrolyzován, a pokud je třeba, tak v přítomnosti katalyzátoru fázového přenosu, za vzniku cetirizinu.

CZ 304892 B6

Způsob přípravy {2-[4-(α -fenyl-*p*-chlorbenzyl)piperazin-1-yl]ethoxy}octové kyseliny a nové meziproducty

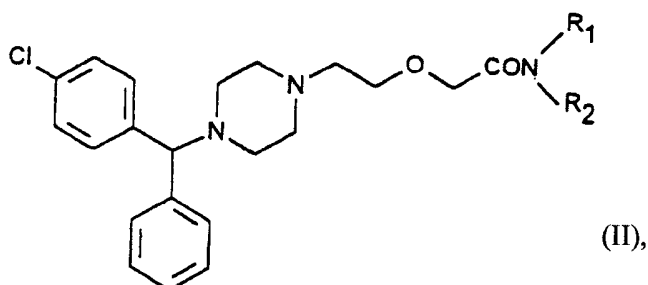
5 Oblast techniky

Předložený vynález se týká nového způsobu přípravy {2-[4-(α -fenyl-*p*-chlorbenzyl)piperazin-1-yl]ethoxy}octové kyseliny vzorce I,



{2-[4-(α -Fenyl-*p*-chlorbenzyl)piperazin-1-yl]ethoxy}octová kyselina známá pod mezinárodním generickým jménem cetirizin je velmi používanou složkou antialergenních farmaceutických prostředků.

Předložený vynález se také týká nových {2-[4-(α -fenyl-*p*-chlorbenzyl)piperazin-1-yl]ethoxy}-acetamidů obecného vzorce II,



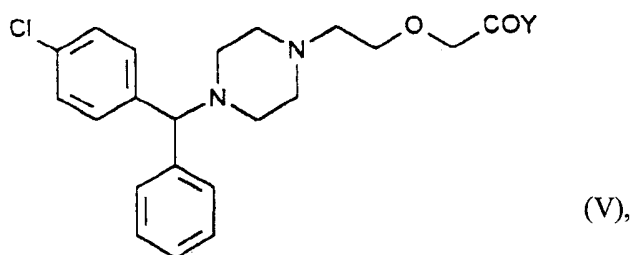
ve kterém

substituenty R_1 a R_2 znamenají nezávisle C_{1-4} alkylovou skupinu případně substituovanou fenylovou skupinou, C_{2-4} alkenylovou skupinu nebo cyklohexylovou skupinu nebo substituenty R_1 a R_2 dohromady s přilehlým atomem dusíku tvoří morfolinoskupinu,

a jejich adičních solí s kyselinou, které jsou použitelnými meziproducty při syntéze cetirizinu.

30 Dosavadní stav techniky

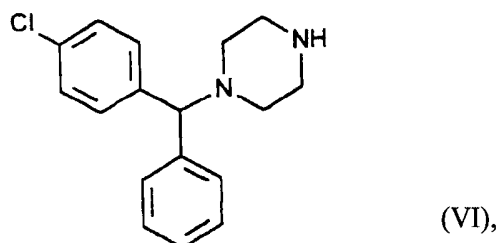
Je známo několik způsobů přípravy cetirizinu obecného vzorce I. Podle evropské patentové přihlášky č. 58,146 (*Chem. Abstr.*, 98, 34599r) je ester nebo amid obecného vzorce V,



kde Y znamená skupinu obecného vzorce $-OR^1$ nebo aminoskupinu, ve které substituent R^1 znamená alkylovou skupinu, hydrolyzován za vzniku sloučeniny vzorce I.

Při použití methylesteru obecného vzorce V a po hydrolyze hydroxidem draselným se získá draselná sůl cetirizinu ve výtěžku 59 %. Z příslušné draselné soli je odpovídající kyselina připravena ve výtěžku 81 % a požadovaný dihydrochlorid cetirizinu je získán ve výtěžku 80 %. To znamená, že celkový výtěžek známého způsobu činí 38,2 %. Další velkou nevýhodou tohoto způsobu je fakt, že estery obecného vzorce V používané jako výchozí látka mohou být připraveny pouze s velkými obtížemi a v nízkých výtěžcích.

1-[4-Chlor-fenyl]fenylmethyl]piperazin vzorce VI,



se nechá reagovat s methyl-2-chlorethoxyacetátem vzorce VII,



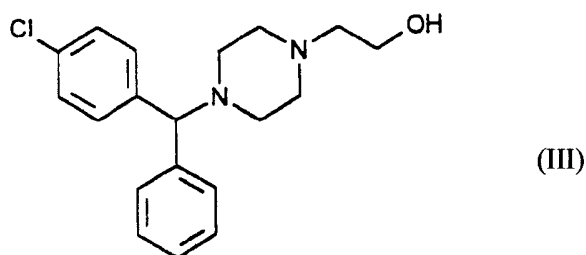
za vzniku odpovídajícího methylesteru obecného vzorce V, který se izoluje po chromatografii ve velmi nízkém výtěžku 10,6 %.

V evropské patentové přihlášce uvedené výše je zmíněno, že cetirizin může být připraven také z acetamidu obecného vzorce V hydrolyzou, přičemž Y znamená aminoskupinu. Nicméně pro hydrolyzu acetamidu obecného vzorce V nejsou uvedeny žádné příklady ani výtěžky. Podle poslední publikace (*Synthesis*, 1995, 766) je acetamid obecného vzorce V hydrolyzován v kyselině chlorovodíkové při teplotě 50 °C za vzniku cetirizinu ve výtěžku 71 %.

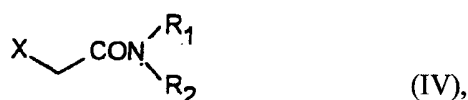
Pro přípravu acetamidu obecného vzorce V jsou známy tři způsoby. Například 1-[(4-chlor-fenyl)fenylmethyl]-piperazin vzorce VI se nechá reagovat s 2-chlorethoxy-acetamidem vzorce VIII,



v přítomnosti prostředku poutajícího kyselinu za vzniku acetamidu obecného vzorce V ve výtěžku 47 %. Podle druhého způsobu je {2-[4-(α -fenyl-*p*-chlorbenzyl)piperazin-1-yl]}-ethanol vzorce III,



konvertován na sodnou sůl hydridem sodným a sůl se nechá reagovat s chloracetamidem obecného vzorce IV,



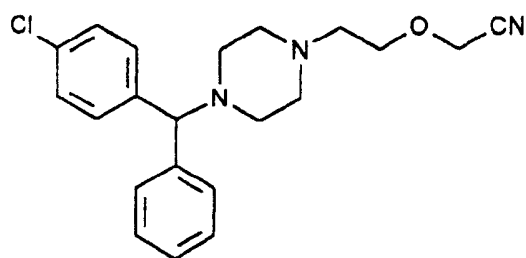
kde X reprezentuje atom chloru, substituenty R_1 a R_2 znamenají atom vodíku. Nicméně výtěžek reakce se pohybuje kolem 11 %. Podle třetího způsobu může být také acetamid obecného vzorce V připraven z odpovídajícího methylesteru obecného vzorce V, kde Y znamená methoxyskupinu, reakcí s amoniakem ve výtěžku 54 %. Pokud se vezme v úvahu nízký výtěžek (27,8 %) přípravy methylesteru, je celkový výtěžek dokonce 15 %. V důsledku toho je tato poslední zmiňovaná syntéza cetirizinu také neekonomická.

Způsob podle UK-P 2 225 320 (*Chem. Abstr.*, 113, 191395) zaměřený na eliminaci nevýhod výše zmiňovaných způsobů přípravy cetirizinu z {2-[4-(α -fenyl-*p*-chlorbenzyl)piperazin-1-yl]}-ethanolu obecného vzorce III, který je konvertován na draselnou sůl *tert*-butylátem draselným. Draselná sůl se nechá reagovat s chloracetátem sodným za vzniku dihydrochloridu cetirizinu ve výtěžku 48,8 %. Navíc se získá druhý podíl produktu. Také je popsán zlepšený způsob přípravy {2-[4-(α -fenyl-*p*-chlorbenzyl)piperazin-1-yl]}-ethanolu vzorce III, podle kterého je 1-[(4-chlorfenyl)fenyl-methyl]piperazin vzorce VI podroben reakci s ethylenchlorhydridem ve výtěžku 90,4 %, přičemž celkový výtěžek syntézy vztažený na derivát piperazinu vzorce VI činí 48,7 %.

Posledně zmiňovaný způsob má další nevýhodu. Reakce derivátu ethanolu vzorce III s chloracetátem sodným může být provedena v relativně přijatelném výtěžku, pokud jsou reaktanty přidávány do roztoku derivátu ethanolu vzorce III v několika dávkách. Přidání reaktantů může být naprogramováno na bázi kontinuálního monitorování složení reakční směsi. Tato technologie je dosti komplikovaná, zejména v průmyslovém měřítku.

Posledně zmiňovaný způsob byl vylepšován způsobem popsáním v PL-P 163 415 (*Chem. Abstr.*, 123, 55923s), ve kterém je reakce provedena v systému sestávajícím se ze dvou fází v přítomnosti inertním organickém rozpouštědle a vodném roztoku hydroxidu sodného za vzniku dihydrochloridu cetirizinu ve výtěžku 60 %. Ačkoliv je tento způsob méně komplikovaný než způsob podle UK-P 2 225 320, pohybují se celkové výtěžky pouze kolem 54 %, přičemž tyto výtěžky jsou vypočteny pro derivát ethanolu vzorce III připravený nejlepším způsobem.

Další způsob přípravy cetirizinu je znám z UK-P 2 225 321 (*Chem. Abstr.*, 113, 191396t), ve kterém 1-[(4-chlorfenyl)fenylmethyl]-piperazin vzorce VI je podroben reakci s chlorethoxy-acetonitrilem za vzniku nitrilového derivátu vzorce IX,



(IX),

který je hydrolyzován v kyselém nebo alkalickém prostředí na cetirizin. Tímto způsobem je dihydrochlorid cetirizinu získán z nitrilového derivátu vzorce IX v celkovém výtěžku 60,5 % v případě kyselých hydrolyz a v celkovém výtěžku 65,6 % v případě alkalické hydrolyzy.

Nicméně reakcí 1-[(4-chlorfenyl)fenylmethyl]-piperazinu vzorce VI s chlorethoxyacetonitrilem vzniká nitrilový derivát ve výtěžku 86,4 %, čímž je celkový výtěžek syntézy snížen na 52,2 %, resp. 56,6 %.

Dále by mělo být bráno v úvahu fakt, že podle literatury [E. J. Salmi, R. Leimu a H. Kallio, Suomen Kemistilehti, 17B, 17–19 (1944)], může být chlorethoxyacetonitril připraven z ethylenchlorhydrinu ve dvou krocích pomocí velmi jedovatého kyanidu měďného v celkovém výtěžku 58 %.

Na závěr by mělo být řečeno, že jednoduchý způsob přípravy je dosažen způsobem publikovaným v evropské patentové přihlášce č. 801,064, ve které je cetirizin připraven z 1-[(4-chlorfenyl)fenylmethyl]-piperazinu vzorce VI s 2-chlorethoxyoctovou kyselinou v inertním rozpouštědle v přítomnosti prostředku poutajícího kyselinu. V publikaci je uveden pouze jeden příklad, který neobsahuje buď výtěžek, nebo charakterizaci produktu. Další nevýhodou tohoto způsobu je nedostupnost 2-chlorethoxyoctové kyseliny v průmyslovém měřítku.

Záměrem předloženého vynálezu je poskytnout ekonomický způsob přípravy cetirizinu, který uspokojuje nepřísnejší požadavky na kvalitu.

Podstata vynálezu

Bylo zjištěno, že výše uvedený záměr je dosažen, pokud je ve způsobu přípravy {2-[4-(α -fenyl-*p*-chlorbenzyl)piperazin-1-yl]ethoxy}octové kyseliny vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinou nebo soli s kovem zahrnující hydrolyzou odpovídajícího acetamidu v alkalickém nebo kyselém prostředí, a pokud je třeba, tak konvertování vzniklého produktu na adiční sůl s kyselinou nebo sůl s kovem a/nebo uvolnění báze z adiční soli s kyselinou nebo soli s kovem, používána sloučenina obecného vzorce II nebo její adiční sůl s kyselinou jako acetamid, a pokud je třeba, pak hydrolyza je prováděna v přítomnosti katalyzátoru fázového přenosu.

Předložený vynález zahrnuje {2-[4-(α -fenyl-*p*-chlorbenzyl)piperazin-1-yl]ethoxy}acetamidy obecného vzorce II, které jsou nové sloučeniny.

Popis výhodných provedení

Ve způsobu podle předloženého vynálezu je výchozí sloučenina acetamid obecného vzorce II nebo její adiční sůl s kyselinou vytvořená s organickou nebo anorganickou kyselinou a výchozí sloučenina je podrobena alkalické nebo kyselých hydrolyze standardním způsobem, pokud je třeba pak v přítomnosti katalyzátoru fázového přenosu.

Pokud je třeba, pak vytvořený produkt je konvertován na farmaceuticky vhodnou adiční sůl s kyselinou nebo sůl s kovem a/nebo je báze uvolněna z její adiční soli s kyselinou nebo soli s kovem standardním způsobem.

Hydrolyza {2-[4-(α -fenyl-*p*-chlorbenzyl)piperazin-1-yl]ethoxy}acetamidů obecného vzorce II probíhá překvapivě rychle a úplně bez tvorby vedlejších produktů, v průběhu 1 až 8 hodiny v závislosti na charakteru substituentu R₁ a R₂. Z reakční směsi může být cetirizin nebo jeho dihydrochlorid jednoduše separován ve velmi čisté formě, která je dostatečná z hlediska velmi přísných požadavků (měření na HPLC) na kvalitu uvedených v *European Pharmacopoeia*, 3,(1997) na str. 1084.

Z teoretického hlediska je překvapivé, že hydrolyza {2-[4-(α -fenyl-*p*-chlorbenzyl)piperazin-1-yl]ethoxy}acetamidů obecného vzorce II probíhá tak rychle, poněvadž je známo z literatury, že dialkylacetamidy jsou stabilní sloučeniny, hydrolyza probíhá velmi pomalu a vyžaduje extrémní reakční podmínky. Například *N,N,N',N'*-tetraethyl-5,5-dimethyl-3,7-dioxandiamid byl hydrolyzován v 3N vodném roztoku hydroxidu sodného za varu po dobu 5 dnů za vzniku odpovídající dikarboxylové kyseliny ve výtěžku 91,5 % [*J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.*, 1981, 741-745, *Chem. Abstr.*, 95, 42286q (1981)]. Nicméně po 5 denním varu bylo pouze 39,8 % odpovídajícího *N,N,N',N'*-tetramethylového derivátu konvertováno na odpovídající dikarboxylovou kyselinou, která byla separována jako methylester. Dále, pokud například threo-10,11-dihydroxy-*N,N*-dimethyl-nonadekanamid byl zahříván v ethanolu s 2N vodným roztokem hydroxidu sodného po dobu 1 hodiny, nebyl pozorován rozklad za vzniku odpovídající karboxylové kyseliny (*J. Chem. Soc.*, 1961, 351-356, *Chem. Abstr.*, 55, 12276g (1961)), což je příčinou zpracování, podle kterého jsou amidy karboxylových kyselin hydrolyzovány na karboxylové kyseliny v koncentrovaném alkalickém nebo spíše v koncentrovaném kyselém prostředí v přítomnosti nitritů (Houben-Weyl: *Methoden der Organischen Chemie*, Vol. 8.432; A. R. Katritzky *et al.*, *Comprehensive Organic Functional Group Transformation*, Vol. 5,34-36 (1995)).

Výhodně je *N,N*-dimethyl-{2-[4-(α -fenyl-*p*-chlorbenzyl)piperazin-1-yl]ethoxy}acetamid používán jako acetamid obecného vzorce II.

Podle výhodného způsobu předloženého vynálezu je hydrolyza {2-[4-(α -fenyl-*p*-chlorbenzyl)piperazin-1-yl]ethoxy}acetamidů obecného vzorce II provedena ve vodném roztoku hydroxidu alkalického kovu, výhodně hydroxid sodný nebo draselný, kde koncentrace báze v roztoku se pohybuje v rozmezí 2 až 25 % hmotn., výhodně 6 až 16 % hmotn., výhodně kolem 12 % hmotn., obecně při teplotě 40 až 110 °C, výhodně při teplotě 70 až 110 °C, výhodně za varu roztoku. Po alkalické hydrolyze je produkt separován následovně: reakční směs se zředí vodou, okyselí kyselinou chlorovodíkovou na pH 3,8 až 4,0, cetirizované báze se rozpustí v organickém rozpouštědle nemísitelném s vodou, výhodně dichlormethanem, organický roztok se zahustí do sucha za sníženého tlaku a zbývající medovitý zbytek se rozpustí v 5 až 36%, výhodně 10 až 20%, výhodně 16% chlorovodíkové kyselině. Pak se do roztoku kvůli krystalizaci dihydrochloridu přidá organické rozpouštědlo mísitelné s vodou, výhodně aceton, methylethylketon nebo tetrahydrofuran nebo roztok kyseliny chlorovodíkové se koncentruje za sníženého tlaku, dokud obsah vody není 20 až 25 % hmotn. vody a ke koncentrovanému roztoku se přidá výše uvedené organické rozpouštědlo rozpustné ve vodě a medovitý dihydrochlorid cetirizinu se rekrystalizuje.

Další možností je po hydrolyze a upravení pH na 3,8 až 4,0 roztok cetirizinové báze v dichlormethanu extrahovat výhodně 5 až 30% kyselinou chlorovodíkovou, pak vodný roztok koncentrovat za redukováného tlaku, čímž se sníží obsah vody na 20 až 25 % hmotn. a poté postupovat podle způsobu uvedeného výše, čímž se získá dihydrochlorid cetirizinu.

Po zahuštění roztoku cetirizinové báze v dichlormethanu může být vzniklý medovitý zbytek rozpuštěn v organickém rozpouštědle mísitelném s vodou, výhodně acetonu, methylketonu nebo tetrahydrofuranu, a poté takto získaný roztok cetirizinové báze v organickém rozpouštědle může být podroben reakci s kyselinou chlorovodíkovou. Kyselý roztok je zpracováván jakýmkoliv výše uvedeným způsobem, čímž se získá dihydrochlorid cetirizinu.

Podle dalšího výhodného způsobu předloženého vynálezu je hydrolyza acetamidu obecného vzorce II provedena vodným roztokem anorganické kyseliny, výhodně kyseliny chlorovodíkové nebo sírové při teplotě 40 až 110 °C, výhodně 70 až 110 °C, výhodně při varu roztoku. Obecně je používáno 2 až 25 % hmotn., výhodně 10 až 20 % hmotn., výhodně okolo 15 % hmotn. roztoku anorganické kyseliny. Kvůli separaci produktu je získaný kyselý hydrolyzát zředěn vodou, pH je upraveno na 3,8 až 4,0 přidáním vodného roztoku hydroxidu sodného a dále se postupuje podle způsobu uvedeného u alkalické hydrolyzy.

Bud' alkalická, nebo kyselá hydrolyza může být provedena v přítomnosti katalyzátoru s fázovým přenosem, a pokud je třeba, také spoluterpouštědla. Jako katalyzátor fázového přenosu může být používán tetraalkyl-amoniumhalogenid, výhodně tetrabutylamonium-chlorid, triethylbenzyl-amonium-chlorid nebo trioktylmethylamonium-chlorid (Aliquat 336) nebo Crown-ether, výhodně 15-crown-5 nebo 18-crown-6. Spoluterpouštědlo může být organické rozpouštědlo mísitelné s vodou, např. ethanol, butanol, ethylenglykol nebo dioxan.

Pokud je ve způsobu podle předloženého vynálezu jako výchozí látka používána adiční sůl s kyselinou acetamidu obecného vzorce II připravená s organickou kyselinou, pak tato organická kyselina krystalizuje z reakční směsi po precipitaci produktu s kyselinou. V tomto případě může být precipitovaná organická kyselina před extrakcí produktu dichlormethanem separována filtrací, čímž se dosáhne snazší separace fází. Nicméně reakční směs může být také zpracovávána bez separace organické kyseliny.

Tudíž způsob podle předloženého vynálezu je ekonomický, je snadno proveditelný a poskytuje cetirizin nebo její adiční sůl s kyselinou ve velmi čisté formě.

Druhý aspekt předloženého vynálezu se týká nových meziproduktů obecného vzorce II, ve kterých substituenty R_1 a R_2 mají shora definovaný význam, a jejich adiční soli s kyselinou vytvořených s anorganickými nebo organickými kyselinami. Předložený vynález zahrnuje izomery {2-[4-(α -fenyl-*p*-chlorbenzyl)piperazin-1-yl]ethoxy}acetamidů obecného vzorce II a jejich směsi.

V obecném vzorci II při definici substituentů R_1 a R_2 může C_{1-4} alkylová skupina případně substituovaná fenylovou skupinou mít lineární nebo rozvětvený řetězec, např. methyl, ethyl, izopropyl, *tert*-butyl nebo benzyl, atd. C_{2-4} alkenylová skupina je např. allylová nebo methallylová skupina.

Výhodná sloučenina obecného vzorce II je (RS)-*N,N*-dimethyl-{2-[4-(α -fenyl-*p*-chlorbenzyl)piperazin-1-yl]ethoxy}acetamid.

{2-[4-(α -fenyl-*p*-chlorbenzyl)piperazin-1-yl]ethoxy}acetamid obecného vzorce II je připraven reakcí soli {2-[4-(α -fenyl-*p*-chlorbenzyl)piperazin-1-yl]ethoxy}ethanolu vzorce III s alkalickým kovem s 2-halogenacetamidem obecného vzorce IV, ve kterém substituenty R_1 a R_2 jsou definovány v souvislosti s obecným vzorcem II, kde X znamená atom halogenu, výhodně atom chloru, v organickém aprotickém rozpouštědle, a pokud je třeba, konvertováním získané báze obecného vzorce II na adiční sůl s anorganickou kyselinou nebo organickou kyselinou nebo uvolněním báze z její adiční soli s kyselinou.

Reakce je provedena při teplotě nepřesahující 120 °C, výhodně 60 až 90 °C.

Sůl {2-[4-(α -fenyl-*p*-chlorbenzyl)piperazin-1-yl]ethoxy}ethanolu vzorce III s alkalickým kovem je připravena v inertním aprotickém rozpouštědle pomocí hydridu alkalického kovu, amidu nebo alkoholátu, výhodně hydridu sodného, amidu sodného nebo methylátu sodného. Neutrální aprotické rozpouštědlo je organické aprotické rozpouštědlo inertní z hlediska reakce, výhodně benzen, toluen, xylen nebo *N,N*-dimethylformamid.

Nové {2-[4-(α -fenyl-*p*-chlorbenzyl)piperazin-1-yl]ethoxy}acetamidy obecného vzorce II jsou separovány z reakční směsi standardním způsobem. Podle výhodného způsobu je sloučenina obecného vzorce II rozdělena mezi vodu a organické rozpouštědlo nemísitelné s vodou, fáze jsou separovány a organická fáze obsahující sloučeninu obecného vzorce II je odpařena.

5

Podle zejména výhodného způsobu separace jsou při výše uvedeném dělení sloučeniny obecného vzorce II mezi vodu a organické rozpouštědlo kontaminanty odstraněny z organického roztoku upravením pH na 6,2 až 6,7, výhodně 6,4, vodným roztokem anorganické nebo organické kyseliny, výhodně chlorovodíkové kyseliny, provedením extrakce a separace fází. Poté se do organického rozpouštědla přidá další podíl vody, pH se upraví na 4 přidáním vodné kyseliny, čímž se produkt konvertuje na svou adiční sůl s kyselinou, která se následně rozpustí ve vodné fázi. Po separaci fází se báze uvolní alkálií (zásadou), výhodně vodným roztokem hydroxidu sodného, a znovu extrahuje organickým rozpouštědlem nerozpustným ve vodě, výhodně dichlormethanem. Po zahuštění roztoku se zbytek rozpustí v nižším alkanolu, výhodně izopropanolu, a vzniklý roztok se nechá reagovat s alkanolem obsahujícím chlorovodík, výhodně izopropanol obsahující chlorovodík za vzniku dihydrochloridu, který se precipituje v krystalické formě přidáním rozpouštědla, které nerozpouští produkt, výhodně di(nižší alkyl)keton, výhodně aceton.

10

15

Podle dalšího výhodného provedení separace dihydrochloridu acetamidu obecného vzorce II, po odpaření roztoku báze v organickém rozpouštědle, je zbytek rozpuštěn ve studené kyselině chlorovodíkové, voda je oddestilována za sníženého tlaku, a do zbytku se přidá di(nižší alkyl)keton, výhodně aceton, kvůli krystalizaci dihydrochloridu.

20

To znamená, že acetamid obecného vzorce II se získá ve velmi čisté formě, která je vhodná pro přípravu čistého cetirizinu.

25

Dlouhou dobu byla v literatuře (H. Morren *et al.*, *Belg. Chem. Industrie*, XIX, 1176–1185 (1954), *Chem. Abstr.*, 53, 2240e (1959)) pro přípravu acetamidu obecného vzorce II jako výchozí látka uvedena {2-[4-(α -fenyl-*p*-chlorbenzyl)piperazin-1-yl]}ethanol vzorce III. Pro přípravu velmi čistého cetirizinu je velmi výhodné použít monohydrát dihydrochloridu {2-[4-(α -fenyl-*p*-chlorbenzyl)piperazin-1-yl]}ethanolu (t.t. 196 až 205 °C (po rozl.), obsah vody (metodou Karla Fischera) 4,6 %).

30

Z literatury jsou známy také 2-halogenacetamidy obecného vzorce IV (W. E. Weaver and W. M. Whaley, *J. Amer. Chem. Soc.*, 69, 516 (1947); J. Kasprzyk *et al.*, *J. Heterocycl. Chem.*, 30, 119 (1993)) a mohou být snadno připraveny způsobem popsáním ve výše uvedených odkazech.

35

Příklady provedení vynálezu

40

Příprava {2-[4-(α -fenyl-*p*-chlorbenzyl)piperazin-1-yl]ethoxy}acetamidů obecného vzorce II

Příklad 1

45

(RS)-*N,N*-Dimethyl-{2-[4-(α -fenyl-*p*-chlorbenzyl)piperazin-1-yl]ethoxy}acetamid-dihydrochlorid

50

Do roztoku 99,3 g (0,3 mol) (RS)-{2-[4-(α -fenyl-*p*-chlorbenzyl)piperazin-1-yl]}ethanolu v 500 ml toluenu, se přidá 25,8 g (0,33 mol) 50% suspenze amidu sodného v toluenu při teplotě 25 °C pod proudem dusíku. Reakční směs se umístí do olejové lázně zahřáté na teplotu 105 °C a nechá reagovat po dobu 3 hodin. Během reakce se teplota reakční směsi udržuje při 80 až 85 °C, pak se reakční směs ochladí na teplotu 40 °C, po kapkách se přidá 40,1 g (0,33 mol) *N,N*-dimethyl-2-chlor-acetamidu a míchá při teplotě 50 °C po další 2 hodiny. Do reakční směsi se

přidá 120 g nasekaného ledu a pH se upraví na 6,4 přidáním 8 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Fáze se separují a do toluenové fáze se přidá 150 ml vody a pH směsi se upraví na 4 přidáním asi 21 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Fáze se separují a do toluenové fáze se přidá 150 ml vody a pH směsi se upraví na 4 přidáním asi 21 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Vodná fáze se separuje, přidá se 300 ml dichlormethanu a pH se upraví na 7 až 8 přidáním 28 ml (0,28 mol) 40 % vodného roztoku hydroxidu sodného. Organická fáze se separuje, extrahuje 40 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného, suší nad bezvodým síranem hořečnatým, filtruje a odpařuje za sníženého tlaku. Medovitý zbytek (124 g, 99 %) se rozpustí v 50 ml izopropanolu a do vzniklého roztoku se za stálého míchání při pokojové teplotě přidá po kapkách 90 ml izopropanolu obsahujícího 25 % hmotn. chlorovodíku. Do reakční směsi se za stálého míchání přidá 1000 ml acetonu a směs se míchá další hodinu. Precipitované krystaly se filtrují, promývají 50 ml aceton (3x), pak 100 ml diizopropyletheru.

Tímto způsobem se získá 120 g (81,8 %) (RS)-*N,N*-dimethyl- $\{2-[4-(\alpha\text{-fenyl-}p\text{-chlorbenzyl})\text{-piperazin-1-yl}]ethoxy\}$ acetamid-dihydrochloridu. Teplota tání: 182 až 190 °C.

Spektrální data báze:

IČ (KBr): ν C=O 1658 cm^{-1} , pmr (CDCl_3): δ ppm 2,41 (bs, 4H, piperazin 3,5- NCH_2), 2,53 (t, $J=5,8$ Hz, 4H, piperazin 2,6- NCH_2), 2,62 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H, ethoxy NCH_2), 2,92 a 2,98 (dvojité s, 2x3H, NCH_3), 3,63 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H, ethoxy OCH_2), 4,14 (s, 2H, COCH_2), 4,20 (s, 1H, CH), 7,15 – 7,37 (m, 9H, ArH).

Příklad 2

(RS)-*N,N*-Dimethyl- $\{2-[4-(\alpha\text{-fenyl-}p\text{-chlorbenzyl})\text{-piperazin-1-yl}]ethoxy\}$ acetamid-dihydrochlorid

Postupuje se podle způsobu z příkladu 1 s tím rozdílem, že báze ve formě medovitého zbytku se rozpustí v 100 ml 20% kyseliny chlorovodíkové. Získaný roztok se koncentruje při teplotě 10 až 20 °C za sníženého tlaku, dokud se obsah vody nesníží na asi 5 %. Zbytek se rozpustí ve 100 ml izopropanolu, a do vzniklého roztoku se přidá 1000 ml acetonu a dále se postupuje podle způsobu z příkladu 1. Tímto způsobem se získá 110 g (76,4 %) požadované sloučeniny. Teplota tání: 184 až 189 °C.

Příklad 3

(RS)-*N,N*-Dimethyl- $\{2-[4-(\alpha\text{-fenyl-}p\text{-chlorbenzyl})\text{-piperazin-1-yl}]ethoxy\}$ acetamid-dihydrochlorid

Postupuje se podle způsobu z příkladu 1 s tím rozdílem, že medovitý zbytek se rozpustí v 30 ml methanolu a do vzniklého roztoku se přidá 80 ml methanolu obsahujícího 27 % chlorovodíku, pak se dihydrochlorid separuje podle způsobu z příkladu 1. Tímto způsobem se získá 108,9 g (75,6 %) požadované sloučeniny. Teplota tání: 185 až 190 °C.

Příklad 4

(RS)-*N,N*-Dimethyl- $\{2-[4-(\alpha\text{-fenyl-}p\text{-chlorbenzyl})\text{piperazin-1-yl}]\text{ethoxy}\}$ acetamid-
 5 dihydrochlorid

Monohydrát (RS)- $\{2-[4-(\alpha\text{-fenyl-}p\text{-chlorbenzyl})\text{piperazin-1-yl}]\}$ ethanol-dihydrochloridu
 (126,8 g, 0,3 mol) se rozpustí v 300 ml vody a do vzniklého roztoku se přidá 100 g nasekaného
 ledu. Do vzniklého roztoku se přidá 200 ml toluenu a pH se upraví na 8 přidáním 60 ml 40 %
 10 hmotn. vodného roztoku hydroxidu sodného. Fáze se separují, vodná fáze se extrahuje 50 ml
 toluenu. Spojené toluenové roztoky se promývají 50 ml nasyceného vodného roztoku chloridu
 sodného, suší nad bezvodým síranem hořečnatým, filtrují a dále se postupuje podle způsobu
 z příkladu 1. Tímto způsobem se získá 129,2 g (88,1 %) požadované sloučeniny. Teplota tání:
 185 až 190 °C. Čistota: více než 99,6 % podle HPLC.

15

Příklad 5

(RS)-*N,N*-Dimethyl- $\{2-[4-(\alpha\text{-fenyl-}p\text{-chlorbenzyl})\text{piperazin-1-yl}]\text{ethoxy}\}$ acetamid-fumarát
 20

Postupuje se podle způsobu z příkladu 1 s tím rozdílem, že reakce se provádí v měřítku
 0,025 molů a medovitá báze (10,3 g, 98 %) se rozpustí v 10 ml izopropanolu, do vzniklého rozto-
 ku se přidá 2,9 g (0,024 mol) fumarové kyseliny a směs se zahřívá, dokud se nerozpustí. Do hor-
 kého roztoku se přidá 40 ml ethylacetátu, a produkt se nechá krystalizovat. Po ochlazení se
 25 krystaly filtrují a promyjí ethylacetátem. Tímto způsobem se získá 11,2 g (84,0 %) požadované
 sloučeniny. Teplota tání: 138 až 141 °C.

Příklad 6

30

(RS)-*N,N*-Diethyl- $\{2-[4-(\alpha\text{-fenyl-}p\text{-chlorbenzyl})\text{piperazin-1-yl}]\text{ethoxy}\}$ acetamid

Postupuje se podle způsobu z příkladu 1 s tím rozdílem, že reakce se provádí v měřítku
 0,025 molů a místo *N,N*-dimethyl-2-chloracetamidu se používá 4,11 g (0,0275 mol) *N,N*-
 35 diethyl-2-chloracetamidu. Při zpracování reakční směsi se medovitá báze (9,98 g, 89,9 %) ne-
 konvertuje na dihydrochlorid, ale čistí chromatografií na sloupci silikagelu v mobilní fázi chloro-
 formu obsahujícího 1 až 10 % methanolu kontinuálním zvyšováním polaritty směsi.

Tímto způsobem se získá 9,16 g (82,5 %) požadované sloučeniny jako světle žlutého medovitého
 40 produktu. $R_f=0,45$ (silikagelová destička – Kieselgel Merck, chloroform:methanol = 9 : 1).

IČ (KBr): ν C=O 1646 cm^{-1} , pmr (CDCl_3): δ ppm 1,10 a 1,15 (dvojitě t, $J = 7,0$ Hz, $2 \times 3\text{H}$, CH_3),
 2,42 (bs, 4H, piperazin 3,5- NCH_2), 2,54 (bs, 4H, piperazin 2,6- NCH_2), 3,30 a 3,33 (dvojitě m,
 2 $\times$ 2H, ethyl NCH_2), 3,65 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H, ethoxy OCH_2), 4,14 (s, 2H, COCH_2), 4,20 (s, 1H,
 45 CH), 7,17 – 7,37 (m, 9H, ArH).

Příklad 7

(RS)-*N,N*-Diallyl- $\{2-[4-(\alpha\text{-fenyl-}p\text{-chlorbenzyl})\text{piperazin-1-yl}]\text{ethoxy}\}$ acetamid
 50

Postupuje se podle způsobu z příkladu 3 s tím rozdílem, že místo *N,N*-diethyl-2-chloracetamidu
 se používá 4,77 g (0,0275 mol) *N,N*-diallyl-2-chloracetamidu a na konci zpracování se získá
 medovitá báze (10,5 g, 89 %), která se čistí chromatografií na sloupci silikagelu v mobilní fázi

chloroformu a 2 % methanolu. Tímto způsobem se získá 9,45 g (80,1 %) požadované sloučeniny jako světle žlutého medovitého produktu. $R_f = 0,5$ (silikagelová destička Kieselgel Merck, chloroform: methanol = 9 : 1).

- 5 IČ (KBr): ν C=O 1657 cm^{-1} , pmr (CDCl_3): δ 2,42 (bs, 4H, piperazin 3,5-NCH₂), 2,53 (bs, 4H, piperazin 2,6-NCH₂), 2,62 (t, $J = 5,8\text{ Hz}$), 2H, ethoxy NCH₂), 3,65 (t, $J = 5,8\text{ Hz}$, 2H, ethoxy OCH₂), 3,86 (t, $J = 5,8\text{ Hz}$), 2H, NCH₂), 3,96 (t, $J = 5,8\text{ Hz}$), 2H, NCH₂), 4,15 (s, 2H, COCH₂), 4,20 (s, 1H, CH), 5,16 (m, 4H, CCH₂), 5,72 (m, 2H, CH), 7,17 – 7,38 (m, 9H, ArH).

10

Příklad 8

(RS)-{2-[4-(α -fenyl-*p*-chlorbenzyl)piperazin-1-yl]ethoxy}acetylmorfolid

- 15 Postupuje se podle způsobu z příkladu 1 s tím rozdílem, že reakce se provádí v měřítku 0,05 mol a místo *N,N*-dimethyl-2-chloracetamidu se používá 8,9 g (0,05 mol) chloracetylmorfolidu. Medovitá báze (10,4 g, 45,4 %) získaná na konci zpracování reakční směsi se čistí chromatografií na sloupci silikagelu v mobilní fázi ethylacetátu a 10 % methanolu.

- 20 Tímto způsobem se získá 8,3 g (36,2 %) požadované sloučeniny ve formě olejovitého produktu. $R_f = 0,35$ (silikagelová destička Kieselgel Merck, chloroform: methanol = 9 : 1).

- 25 IČ (KBr): ν C=O 1655 cm^{-1} , pmr (CDCl_3): δ 2,41 (bs, 4H, piperazin 3,5-NCH₂), 2,53 (bs, 4H, piperazin 2,6-NCH₂), 2,61 (t, $J = 5,6\text{ Hz}$, 2H, ethoxy NCH₂), 3,50 (m, 4H, morfolino NCH₂), 3,57 (m, 4H, morfolino OCH₂), 3,62 (t, $J = 5,6\text{ Hz}$, 2H, ethoxy OCH₂), 4,13 (s, 2H, COCH₂), 4,20 (s, 1H, CH), 7,16 – 7,36 (m, 9H, ArH).

ms (CI): $(M+1)^+ = 458$.

30

Příklad 9

(RS)-*N,N*-Dicyklohexyl-{2-[4-(α -fenyl-*p*-chlorbenzyl)piperazin-1-yl]ethoxy}acetamid

- 35 Postupuje se podle způsobu z příkladu 1 s tím rozdílem, že reakce se provádí v měřítku 0,02 mol a místo *N,N*-dimethyl-2-chloracetamidu se používá 5,2 g (0,02 mol) *N,N*-dicyklohexyl-2-chloracetamid. Tímto způsobem se získá 9,8 g (88,0 %) požadované sloučeniny ve formě medovitého produktu. Čistota: 99 % podle HPLC.

- 40 IČ (KBr): ν C=O 1656 cm^{-1} , pmr (CDCl_3): δ 1,23 (m, 4H, cyklohexyl 4-CH₂), 1,46 – 1,78 (m, 16H, cyklohexyl, 2,3,5,6-CH₂), 2,45 (bs, 4H, piperazin 3,5-NCH₂), 2,59 (bs, 4H, piperazin 2,6-NCH₂), 2,67 (m, 2H, ethoxy NCH₂), 3,48 (m, 2H, cyklohexyl CH), 3,67 (m, 2H, ethoxy OCH₂), 4,08 (s, 2H, COCH₂), 4,21 (s, 1H, CH), 7,17 – 7,36 (m, 9H, ArH).

45

Příklad 10

(RS)-*N,N*-Dicyklohexyl-{2-[4-(α -fenyl-*p*-chlorbenzyl)piperazin-1-yl]ethoxy}acetamid-dimaleinát

50

1,1 g Medovité báze připravené podle způsobu z příkladu 9 se rozpustí v 3 ml izopropanolu a do vzniklého roztoku se při pokojové teplotě přidá roztok 0,23 g maleinové kyseliny v 2 ml izopropanolu a reakční směs se míchá při pokojové teplotě po dobu 14 hodin. Precipitované krystaly se filtrují a promývají izopropanolem.

Tímto způsobem se získá 0,81 g (60,8 %) požadované sloučeniny. Teplota tání: 149 až 152 °C. Čistota: 99,6 % podle HPLC.

5

Příklad 11

(RS)-*N,N*-Dibenzyl- $\{2-[4-(\alpha\text{-fenyl-}p\text{-chlorbenzyl})\text{piperazin-1-yl}]ethoxy\}$ acetamid

- 10 Postupuje se podle způsobu z příkladu 1 s tím rozdílem, že reakce se provádí v měřítku 0,05 mol a místo *N,N*-dimethyl-2-chloracetamidu se používá 13,7 g (0,05 mol) *N,N*-dibenzyl-2-chloracetamidu a medovitá báze (25,1 g, 88,5 %) získaná na konci zpracování reakční směsi se čistí chromatografií na sloupci silikagelu v mobilní fázi směsi ethylacetátu a *n*-hexanu kontinuálním zvyšováním polaritě směsi. Tímto způsobem se získá 17,0 g (57 %) požadované sloučeniny ve formě medovitého produktu. $R_f = 0,7$ (destičky Kieselgel Merck, ethylacetát: methanol = 1 : 1).

15 IČ (KBr): ν C=O 1654 cm^{-1} , pmr (CDCl_3): δ 2,35 (bs, 4H, piperazin 3,5-NCH₂), 2,49 (bs, 4H, piperazin 2,6-NCH₂), 2,59 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H, ethoxy NCH₂), 3,68 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H, ethoxy OCH₂), 4,16 (s, 1H, CH), 4,25 (s, 2H, COCH₂), 4,43 (s, 2H, PhCH₂), 4,55 (s, 2H, PhCH₂), 7,16 – 7,37 (m, 9H, ArH).

20

Příklad 12

- 25 (RS)-*N,N*-Dimethyl- $\{2-[4-(\alpha\text{-fenyl-}p\text{-chlorbenzyl})\text{piperazin-1-yl}]ethoxy\}$ acetamid-dihydrochlorid

Do roztoku 99,3 g (0,3 mol) (RS)- $\{2-[4-(\alpha\text{-fenyl-}p\text{-chlorbenzyl})\text{piperazin-1-yl}]\}$ ethanolu v 500 ml toluenu se při teplotě 25 °C za stálého míchání pod proudem dusíku přidá 17,8 g (0,33 mol) methylátu sodného. Reakční směs se zahřívá k varu a 200 ml rozpouštědla se oddestiluje, pak se současně přidává 500 ml absolutního toluenu tak, aby se udržoval objem reakční směsi mezi 250 až 350 ml. Na konci přidávání toluenu by neměl být detekován žádný methanol v destilátu. Zahřívání reakční směsi se zastaví a přidá se 200 ml absolutního toluenu a teplota reakční směsi se upraví na 40 °C a po kapkách se přidává 40,1 g (0,33 mol) *N,N*-dimethyl-2-chloracetamidu. Reakční směs se zpracovává podle způsobu z příkladu 1. Tímto způsobem se získá 120 g (81,8 %) (RS)-*N,N*-dimethyl- $\{2-[4-(\alpha\text{-fenyl-}p\text{-chlorbenzyl})\text{piperazin-1-yl}]ethoxy\}$ acetamid-dihydrochloridu se stejnou čistotou jako produkt podle příkladu 1.

35

Příprava $\{2-[4-(\alpha\text{-fenyl-}p\text{-chlorbenzyl})\text{piperazin-1-yl}]ethoxy\}$ octové kyseliny vzorce I

40

Příklad 13

Dihydrochlorid (RS)- $\{2-[4-(\alpha\text{-fenyl-}p\text{-chlorbenzyl})\text{piperazin-1-yl}]ethoxy\}$ octové kyseliny

45

Do roztoku 97,8 g (0,2 mol) (RS)-*N,N*-dimethyl- $\{2-[4-(\alpha\text{-fenyl-}p\text{-chlorbenzyl})\text{piperazin-1-yl}]ethoxy\}$ acetamid-dihydrochloridu v 340 ml vody se za stálého míchání přidá roztok 80 g (2,0 mol) hydroxidu sodného v 200 ml vody. Suspenze se vaří po dobu 2,5 hodiny, přičemž dusík se nechá probublávat směsí. Reakční směs se dále ochladí na teplotu 40 °C a zředí 500 ml vody, okyselí přidáním 120 ml kyseliny chlorovodíkové tak, aby pH směsi bylo 3,8. Reakční směs se extrahuje 400 ml dichlormethanu, pak 200 ml dichlormethanu a spojené organické fáze se odpařují za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí v 50 ml vody, okyselí přidáním 24 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové a zahušťuje do sucha za sníženého tlaku. Hustý olejovitý zbytek se rozpustí v 50 ml acetonu. Do takto vzniklého roztoku se přidá 550 ml acetonu a směs se míchá po

50

dobu 1 hodiny. Precipitovaný krystalický produkt se filtruje, promývá acetonem, pak diethyl-etherem a suší za sníženého tlaku.

- 5 Tímto způsobem se získá 74,3 g (80,5 %) čisté požadované sloučeniny. Teplota tání: 226 až 228 °C. Čistota produktu odpovídá nárokům na kvalitu uvedeným v *Eur. Pharm.*, 3, 1997, 1084.

Příklad 14

- 10 Dihydrochlorid (RS)-{2-[4-(α -fenyl-*p*-chlorbenzyl)piperazin-1-yl]ethoxy}octové kyseliny

- Postupuje se podle způsobu z příkladu 13 s tím rozdílem, že místo dihydrochloridu (RS)-*N,N*-dimethyl-{2-[4-(α -fenyl-*p*-chlorbenzyl)piperazin-1-yl]ethoxy}acetamidu se používá 83,2 g (0,2 mol) báze (RS)-*N,N*-dimethyl-{2-[4-(α -fenyl-*p*-chlorbenzyl)piperazin-1-yl]ethoxy}-
15 acetamidu. Tímto způsobem se získá 75,0 g (81,3 %) požadované sloučeniny. Teplota tání: 225 až 228 °C. Čistota produktu odpovídá nárokům na kvalitu uvedeným v *Eur. Pharm.*, 3, 1997, 1084.

- 20 Příklad 15

Dihydrochlorid (RS)-{2-[4-(α -fenyl-*p*-chlorbenzyl)piperazin-1-yl]ethoxy}octové kyseliny

- Postupuje se podle způsobu z příkladu 13 s tím rozdílem, že místo (RS)-*N,N*-dimethyl-{2-[4-(α -fenyl-*p*-chlorbenzyl)piperazin-1-yl]ethoxy}acetamid-dihydrochloridu, se používá 106,4 g (0,2 mol) (RS)-*N,N*-dimethyl-{2-[4-(α -fenyl-*p*-chlorbenzyl)piperazin-1-yl]ethoxy}acetamid-fumarátu a po upravení pH reakční směsi na 3,8 se precipitovaná fumarová kyselina filtruje
25 k usnadnění extrakce dichlormethanem. Tímto způsobem se získá 71,8 g (77,8 %) požadované sloučeniny. Teplota tání: 225 až 228 °C. Čistota produktu odpovídá nárokům na kvalitu uvedeným v *Eur. Pharm.*, 3, 1997, 1084.
30

Příklad 16

- 35 Dihydrochlorid (RS)-{2-[4-(α -fenyl-*p*-chlorbenzyl)piperazin-1-yl]ethoxy}octové kyseliny

- Postupuje se podle způsobu z příkladu 14 s tím rozdílem, že místo (RS)-*N,N*-dimethyl-{2-[4-(α -fenyl-*p*-chlorbenzyl)piperazin-1-yl]ethoxy}acetamidu se používá 104,4 g (0,2 mol) (RS)-*N,N*-diethyl-{2-[4-(α -fenyl-*p*-chlorbenzyl)piperazin-1-yl]ethoxy}acetamidu a 100 ml dioxanu
40 jako spolurozpouštědla. Během alkalické hydrolýzy se reakční směs zahřívá po dobu 4 hodin. Tímto způsobem se získá 69,1 g (74,9 %) požadované sloučeniny. Teplota tání: 225 až 228 °C. Čistota produktu odpovídá nárokům na kvalitu uvedeným v *Eur. Pharm.*, 3, 1997, 1084.

- 45 Příklad 17

Dihydrochlorid (RS)-{2-[4-(α -fenyl-*p*-chlorbenzyl)piperazin-1-yl]ethoxy}octové kyseliny

- Postupuje se podle způsobu z příkladu 14 s tím rozdílem, že místo (RS)-*N,N*-dimethyl-{2-[4-(α -fenyl-*p*-chlorbenzyl)piperazin-1-yl]ethoxy}acetamidu se používá 110,0 g (0,2 mol) (RS)-*N,N*-diallyl-{2-[4-(α -fenyl-*p*-chlorbenzyl)piperazin-1-yl]ethoxy}acetamidu a 100 ml dioxanu
50 jako spolurozpouštědla. Během alkalické hydrolýzy se reakční směs zahřívá po dobu 10 hodin. Tímto způsobem se získá 64,0 g (69,3 %) požadované sloučeniny. Teplota tání: 225 až 228 °C. Čistota produktu odpovídá nárokům na kvalitu uvedeným v *Eur. Pharm.*, 3, 1997, 1084.

Příklad 18

5 Dihydrochlorid (RS)-{2-[4-(α -fenyl-*p*-chlorbenzyl)piperazin-1-yl]ethoxy}octové kyseliny

Postupuje se podle způsobu z příkladu 14 s tím rozdílem, že místo (RS)-*N,N*-dimethyl-{2-[4-(α -fenyl-*p*-chlorbenzyl)piperazin-1-yl]ethoxy}acetamidu se používá 107,7 g (0,2 mol) (RS)-{2-[4-(α -fenyl-*p*-chlorbenzyl)piperazin-1-yl]ethoxy}acetylmorfolidu a hydrolýza se provádí
 10 po dobu 5 hodin za varu. Tímto způsobem se získá 72,4 g (78,4 %) požadované sloučeniny. Teplota tání: 225 až 228 °C. Čistota produktu odpovídá nárokům na kvalitu uvedeným v *Eur. Pharm.*, 3, 1997, 1084.

15 Příklad 19

Dihydrochlorid (RS)-{2-[4-(α -fenyl-*p*-chlorbenzyl)piperazin-1-yl]ethoxy}octové kyseliny

Postupuje se podle způsobu z příkladu 13 s tím rozdílem, že po hydrolýze se reakční směs zředí
 20 3500 ml vody, extrahuje 600 ml ethylacetátu a 200 ml diizopropyletheru. Zbytky organických rozpouštědel se odstraní z vodného roztoku za sníženého tlaku a dále se postupuje podle způsobu z příkladu 13. Tímto způsobem se získá 68,1 g (73,8 %) požadované sloučeniny. Teplota tání: 226 až 228 °C. Čistota produktu odpovídá nárokům na kvalitu uvedeným v *Eur. Pharm.*, 3, 1997, 1084.

25

Příklad 20

Dihydrochlorid (RS)-{2-[4-(α -fenyl-*p*-chlorbenzyl)piperazin-1-yl]ethoxy}octové kyseliny

30 Postupuje se podle způsobu z příkladu 13 s tím rozdílem, že po hydrolýze se reakční směs zředí 3500 ml vody, ochladí na teplotu 0 °C. Precipitovaná krystalická sodná sůl cetirizinu se nechá sedimentovat po dobu 1 hodiny, pak se filtruje a rozpustí v 1000 ml vody, pH se upraví na 3,8 přidáním kyseliny chlorovodíkové a dále se postupuje podle způsobu z příkladu 13. Tímto způsobem se získá 65,7 g (71,2 %) požadované sloučeniny. Čistota produktu odpovídá nárokům na
 35 kvalitu uvedeným v *Eur. Pharm.*, 3, 1997, 1084.

Příklad 21

40

Dihydrochlorid (RS)-{2-[4-(α -fenyl-*p*-chlorbenzyl)piperazin-1-yl]ethoxy}octové kyseliny

Postupuje se podle způsobu z příkladu 13 s tím rozdílem, že hydrolýza se provádí 170 ml
 45 (2,0 mol) koncentrované kyseliny chlorovodíkové a na konci hydrolýzy se pH reakční směsi upraví na požadovanou hodnotu 3,8 přidáním 270 ml 40% vodného roztoku hydroxidu sodného. Tímto způsobem se získá 70,6 g (76,5 %) požadované sloučeniny. Teplota tání: 225 až 228 °C. Čistota produktu odpovídá nárokům na kvalitu uvedeným v *Eur. Pharm.*, 3, 1997, 1084.

Příklad 22

Dihydrochlorid (RS)-{2-[4-(α -fenyl-*p*-chlorbenzyl)piperazin-1-yl]ethoxy}octové kyseliny

5

Postupuje se podle způsobu z příkladu 13 s tím rozdílem, že hydrolýza se provádí 170 ml (0,9 mol) 50% kyseliny sírové a na konci hydrolýzy se pH reakční směsi upraví na požadovanou hodnotu 3,8 přidáním 260 ml 40% vodného roztoku hydroxidu sodného. Tímto způsobem se získá 67,3 g (72,9 %) požadované sloučeniny. Teplota tání: 225 až 228 °C. Čistota produktu odpovídá nárokům na kvalitu uvedeným v *Eur. Pharm.*, 3, 1997, 1084.

10

Příklad 23

15 Dihydrochlorid (RS)-{2-[4-(α -fenyl-*p*-chlorbenzyl)piperazin-1-yl]ethoxy}octové kyseliny

Postupuje se podle způsobu z příkladu 13 s tím rozdílem, že s přidáním vodného roztoku hydroxidu sodného do roztoku reakční směsi se také přidá 2 g Aliquat 336 (trioktylmethylamonium-chloridu). Tímto způsobem se získá 74,9 g (81,2 %) požadované sloučeniny. Teplota tání: 226 až 228 °C. Čistota produktu odpovídá nárokům na kvalitu uvedeným v *Eur. Pharm.*, 3, 1997, 1084.

20

Příklad 24

25

Dihydrochlorid (RS)-{2-[4-(α -fenyl-*p*-chlorbenzyl)piperazin-1-yl]ethoxy}octové kyseliny

Postupuje se podle způsobu z příkladu 13 s tím rozdílem, že s přidáním vodného roztoku hydroxidu sodného do roztoku reakční směsi se také přidá 1 g 15-crown-5 (1,4,7,10,13-pentaoxacyklo-pentadekan). Tímto způsobem se získá 76,1 g (82,5 %) požadované sloučeniny. Teplota tání: 226 až 228 °C. Čistota produktu odpovídá nárokům na kvalitu uvedeným v *Eur. Pharm.*, 3, 1997, 1084.

30

35 Příklad 25

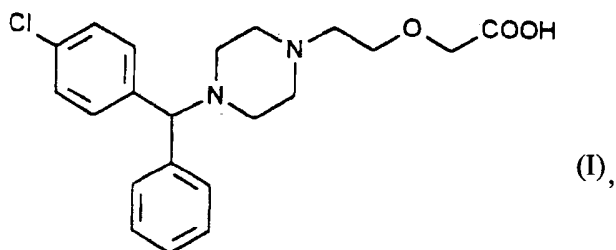
Dihydrochlorid (RS)-{2-[4-(α -fenyl-*p*-chlorbenzyl)piperazin-1-yl]ethoxy}octové kyseliny

Postupuje se podle způsobu z příkladu 13 s tím rozdílem, že hydrolýza se provádí s 280 ml 40% vodného roztoku hydroxidu draselného. Tímto způsobem se získá 75,0 g (81,3 %) požadované sloučeniny. Teplota tání: 226 až 228 °C. Čistota produktu odpovídá nárokům na kvalitu uvedeným v *Eur. Pharm.*, 3, 1997, 1084.

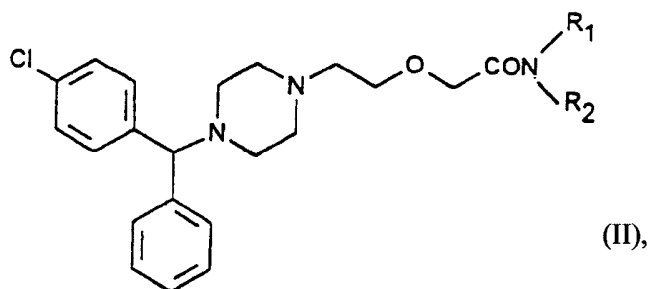
40

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob přípravy {2-[4-(α -fenyl-*p*-chlorbenzyl)piperazin-1-yl]ethoxy}octové kyseliny
vzorce I,



nebo její farmaceuticky vhodná adiční sůl s kyselinou nebo její sůl s kovem, zahrnující hydrolýzu
odpovídajícího acetamidu v alkalickém nebo kyselém prostředí, a pokud je žádoucí, tak konver-
tování vzniklého produktu na adiční sůl s kyselinou nebo sůl s kovem a/nebo uvolnění báze
z adiční soli s kyselinou nebo soli s kovem, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že {2-[4-(α -fenyl-*p*-
chlorbenzyl)piperazin-1-yl]ethoxy}acetamid obecného vzorce II,



ve kterém

substituenty R_1 a R_2 znamenají nezávisle C_{1-4} alkylovou skupinu případně substituovanou fenylo-
vou skupinou, C_{1-4} alkylovou skupinu případně substituovanou fenylovou skupinou, C_{2-4} alkeny-
lovou skupinu nebo cyklohexylovou skupinu, nebo

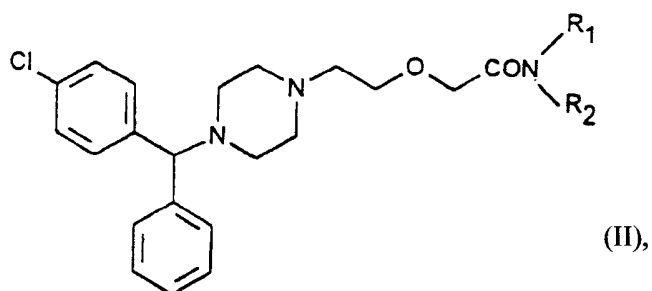
substituenty R_1 a R_2 dohromady s přilehlým atomem dusíku tvoří morfolino skupinu,

nebo jeho adiční sůl s kyselinou se použije jako acetamid.

2. Způsob podle nároku 1, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že se hydrolýza provádí v přítom-
nosti katalyzátoru s fázovým přenosem.

3. Způsob podle nároku 1 nebo 2, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že {2-[4-(α -fenyl-*p*-chlor-
benzyl)piperazin-1-yl]ethoxy}acetamid obecného vzorce II je (RS)-*N,N*-dimethyl-{2-[4-(α -
fenyl-*p*-chlorbenzyl)piperazin-1-yl]ethoxy}acetamid.

4. {2-[4-(α -fenyl-*p*-chlorbenzyl)piperazin-1-yl]ethoxy}acetamid obecného vzorce II,



ve kterém

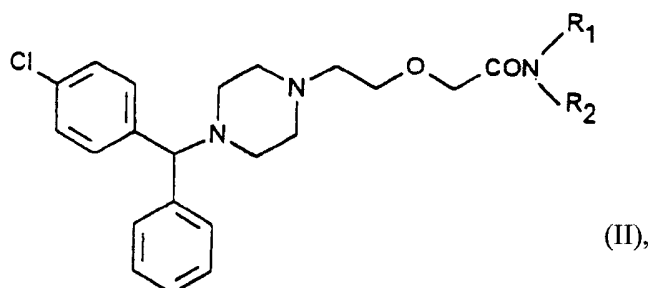
- 5 substituenty R_1 a R_2 znamenají nezávisle C_{1-4} alkylovou skupinu případně substituovanou fenylovou skupinou, C_{2-4} alkenylovou skupinu nebo cyklohexylovou skupinu, nebo

substituenty R_1 a R_2 dohromady s přilehlým atomem dusíku tvoří morfolino skupinu,

- 10 nebo jeho adiční sůl s kyselinou.

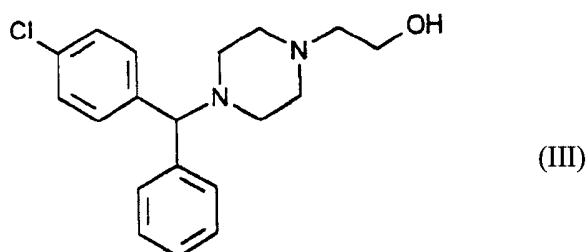
5. Sloučenina podle nároku 4, kterou je (RS)-*N,N*-Dimethyl- $\{2-[4-(\alpha\text{-fenyl-}p\text{-chlorbenzyl})\text{-piperazin-1-yl}]ethoxy\}$ acetamid nebo jeho adiční sůl s kyselinou.

- 15 **6.** Způsob podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že $\{2-[4-(\alpha\text{-fenyl-}p\text{-chlorbenzyl})\text{-piperazin-1-yl}]ethoxy\}$ acetamid obecného vzorce II,



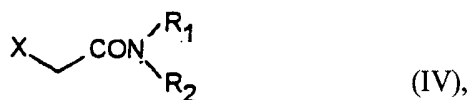
- 20 ve kterém substituenty R_1 a R_2 mají význam definovaný v nároku 1,

se připraví reakcí soli alkalického kovu s $\{2-[4-(\alpha\text{-fenyl-}p\text{-chlorbenzyl})\text{-piperazin-1-yl}]ethanol\}$ vzorce III,



25

s 2-halogenacetamidem obecného vzorce IV,



kde substituenty R_1 a R_2 jsou definovány výše, X znamená atom halogenu, výhodně atom chloru.

- 5 7. Způsob podle nároku 6, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se získaná báze obecného vzorce II konvertuje na adiční sůl s anorganickou nebo organickou kyselinou nebo báze se uvolní z její adiční soli s kyselinou.

10

Konec dokumentu
