(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 326 689**

(51) Int. Cl.:
C07D 295/088 (2006.01)
C07D 207/28 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Número de solicitud europea: **06707220 .7**
(96) Fecha de presentación : **23.02.2006**
(97) Número de publicación de la solicitud: **1858866**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **28.11.2007**

(54) Título: **Sales de piroglutamato y su uso en la resolución óptica de intermedios para la síntesis de dextrocetirizina y levocetirizina.**

(30) Prioridad: **03.03.2005 EP 05004653**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.10.2009

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.10.2009

(73) Titular/es: **UCB FARCHIM, S.A.**
Z.I. de Planchy
Chemin de la Croix Blanche 10, C.P. 411
1630 Bulle, CH

(72) Inventor/es: **Palacio, Magali y**
Ates, Célal

(74) Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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).

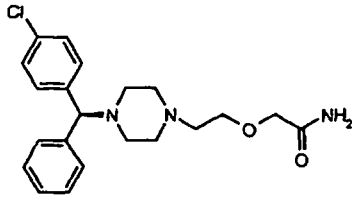
Venta de fascículos: Oficina Española de Patentes y Marcas. Pº de la Castellana, 75 – 28071 Madrid

DESCRIPCIÓN

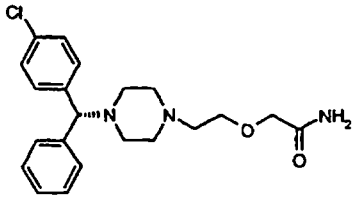
Sales de piroglutamato y su uso en la resolución óptica de intermedios para la síntesis de dextrocetirizina y levocetirizina.

La presente invención se refiere a nuevas sales de piroglutamato y a su uso como intermedios de síntesis, especialmente para la preparación de compuestos farmacéuticamente activos.

La presente invención se refiere además a un procedimiento para preparar (S)-2-[4-(4-cloro-bencidril)piperazin-1-il]-etoxiacetamida y (R)-2-[4-(4-clorobencidril)-piperazin-1-il]-etoxiacetamida, que corresponden respectivamente a la fórmula I y a la fórmula II. (S)-2-[4-(4-cloro-bencidril)-piperazin-1-il]-etoxiacetamida y (R)-2-[4-(4-clorobencidril)-piperazin-1-il]-etoxiacetamida son respectivamente, intermedios para la síntesis de dextrocetirizina y levocetirizina.



I



II

Los procedimientos para preparar levocetirizina y dextrocetirizina a partir de su mezcla racémica de cetirizina (ácido [2-[4-[(4-clorofenil)fenilmetil]-1-piperazinil]-etoxi]-acético) se conocen a partir de las Patentes de Gran Bretaña 2 225 320 y 2 225 321, y de la Patente Europea 0 663 828. Los procedimientos para preparar cetirizina, un isómero óptico individual de la misma o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, se han descrito en la patente europea 0 058 146, las patentes de Gran Bretaña 2 225 320 y 2 225 321, en la patente de Estados Unidos 5.478.941, en las solicitudes de patente europea 0 601 028 y 0 801 064 y en la solicitud de patente internacional WO 97/37982. El documento GB 2.225.321 describe un procedimiento para la preparación de cetirizina en la forma levorrotatoria, la forma dextrorrotatoria o una mezcla de las mismas que comprende la hidrólisis de [2-[4-[(4-clorofenil) fenilmetil]-1-piperazinil]-etoxi]-acetonitrilo enantioméricamente puro o racémico. El documento WO 2004/065360 describe un procedimiento para la preparación de levocetirizina, en el que se usa un intermedio enantioméricamente puro.

Los procedimientos para preparar (S)-2-[4-(4-clorobencidril)piperazin-1-il]-etoxiacetamida y (R)-2-[4-(4-clorobencidril)piperazin-1-il]-etoxiacetamida se conocen a partir de la patente Europea 0 617 028.

Se conoce la resolución de los enantiómeros de cetirizina o los precursores de estos usando medios convencionales, tal como un ácido de resolución óptico activo (Solicitud Internacional WO 94/06429). Se conoce la resolución de 2-[4-(4-clorobencidril)piperazin-1-il]-etoxiacetamida por HPLC quiral (Organic Process Research and Development, vol. 5, 2001, páginas 110-115).

Actualmente se ha encontrado un proceso alternativo más sencillo para preparar compuestos esencialmente enantioméricamente puros, tal como levocetirizina, en el que se usa un nuevo intermedio esencialmente enantioméricamente puro.

Por compuesto “esencialmente enantioméricamente puro”, se debería entender un compuesto que tiene un exceso enantiomérico de al menos 96%.

Sorprendentemente, se ha encontrado que la resolución mediante la formación de la sal diastereomérica y la cristalización de estas sales es una alternativa potencial que es más fácil de aplicar industrialmente, para obtener la mezcla parcialmente enriquecida y, al final, la (S)-2-[4-(4-clorobencidril)piperazin-1-il]-etoxiacetamida esencialmente enantioméricamente pura y la (R)-2-[4-(4-clorobencidril)piperazin-1-il]-etoxiacetamida esencialmente enantioméricamente pura.

Esta técnica puede transponerse a escala industrial para dar, de forma eficiente y con una excelente eficacia de producción, un producto que tiene la pureza óptica necesaria para una aplicación farmacéutica.

En un primer aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto seleccionado de la sal de ácido (S)-2-[4-(4-clorobencidril)piperazin-1-il]-etoxiacetamida-(S)-pirrolidona-5-carboxílico; sal de ácido (R)-2-[4-(4-clorobencidril)piperazin-1-il]-etoxiacetamida-(S)-pirrolidona-5-carboxílico; sal de ácido (S)-2-[4-(4-clorobencidril)piperazin-1-il]-etoxiacetamida-(R)-pirrolidona-5-carboxílico; o sal de ácido (R)-2-[4-(4-clorobencidril)piperazin-1-il]-etoxiacetamida-(R)-pirrolidona-5-carboxílico. Estos compuestos pueden ser compuestos parcialmente diastereoisoméricamente enriquecidos o compuestos esencialmente diastereoisoméricamente puros. Por compuesto "esencialmente diastereoméricamente puro", se debería entender un compuesto que tiene un exceso diastereomérico de al menos 96%.

En una realización preferida según la invención, las sales son compuestos esencialmente diastereoisoméricamente puros.

Los compuestos de la invención pueden obtenerse por reacción de una mezcla de (R)- y (S)-2-[4-(4-clorobencidril) piperazin-1-il]-etoxiacetamida con ácido (S)-pirrolidona-5-carboxílico (también denominado ácido L-piroglutámico) o ácido (R)-pirrolidona-5-carboxílico (también denominado ácido D-piroglutámico).

La mezcla de enantiómeros, por ejemplo (R)- y (S)-2-[4-(4-clorobencidril)-piperazin-1-il]-etoxiacetamida, puede ser una mezcla racémica de enantiómeros o una mezcla parcialmente enriquecida de enantiómeros.

Por "mezcla racémica" de enantiómeros se entendería una mezcla en que la relación molar de enantiómeros es igual a 1.

Por "mezcla parcialmente enriquecida" de estereoisómeros, se entendería una mezcla en que la relación molar de estereoisómeros es mayor que 1.

Los estereoisómeros dentro del significado de la presente definición pueden ser, por ejemplo, diastereoisómeros o enantiómeros.

La sal de ácido (S)-2-[4-(4-clorobencidril)piperazin-1-il]-etoxiacetamida-(S)-pirrolidona-5-carboxílico; sal de ácido (R)-2-[4-(4-clorobencidril)piperazin-1-il]-etoxiacetamida-(S)-pirrolidona-5-carboxílico; sal de ácido (S)-2-[4-(4-clorobencidril)piperazin-1-il]-etoxiacetamida-(R)-pirrolidona-5-carboxílico; o sal de ácido (R)-2-[4-(4-clorobencidril) piperazin-1-il]-etoxiacetamida-(R)-pirrolidona-5-carboxílico, puede usarse para la síntesis de derivados de cetirizina esencialmente enantioméricamente puros, respectivamente síntesis de dextrocetirizina y levocetirizina.

En un segundo aspecto, la presente invención se refiere al uso de la sal de ácido (S)-2-[4-(4-clorobencidril) piperazin-1-il]-etoxiacetamida-(S)-pirrolidona-5-carboxílico; sal de ácido (R)-2-[4-(4-clorobencidril)piperazin-1-il]-etoxiacetamida-(S)-pirrolidona-5-carboxílico; sal de ácido (S)-2-[4-(4-clorobencidril)piperazin-1-il]-etoxiacetamida-(R)-pirrolidona-5-carboxílico; o sal de ácido (R)-2-[4-(4-clorobencidril)piperazin-1-il]-etoxiacetamida-(R)-pirrolidona-5-carboxílico como intermedios de síntesis, especialmente para la preparación de compuestos farmacéuticamente activos.

Según otra realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar (S)-2-[4-(4-clorobencidril) piperazin-1-il]-etoxiacetamida y (R)-2-[4-(4-cloro-bencidril)piperazin-1-il]-etoxiacetamida, por resolución química de una mezcla racémica o parcialmente enriquecida de (R)- y (S)-2-[4-(4-clorobencidril)piperazin-1-il]-etoxiacetamida en presencia de ácido (S)-pirrolidona-5-carboxílico o ácido (R)-pirrolidona-5-carboxílico.

Normalmente se alcanza la resolución química de una mezcla racémica (R)- y (S)-2-[4-(4-clorobencidril)piperazin-1-il]-etoxiacetamida.

Preferiblemente, la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar (S)-2-[4-(4-clorobencidril)piperazin-1-il]-etoxiacetamida esencialmente enantioméricamente pura y (R)-2-[4-(4-clorobencidril)piperazin-1-il]-etoxiacetamida esencialmente enantioméricamente pura. En el procedimiento de la invención se emplea preferiblemente ácido (S)-pirrolidona-5-carboxílico. Normalmente se emplea en una cantidad suficiente para permitir que se de la reacción.

Normalmente se alcanza la resolución de una mezcla racémica. Generalmente, la cantidad de ácido (S)-pirrolidona-5-carboxílico es de 0,1 a 4 moles por mol de la mezcla racémica de (R)- y (S)-2-[4-(4-clorobencidril)piperazin-1-il]-etoxiacetamida. Preferiblemente la cantidad es de 0,4 a 1,5 en moles por mol. Más preferiblemente la cantidad es de 0,75 a 1,25 en moles por mol. Los mejores resultados se han obtenido con una cantidad de ácido (S)-pirrolidona-

5-carboxílico que oscila de 0,9 a 1,1 en moles por mol de la mezcla racémica de (R)- y (S)-2-[4-(4-clorobencidril) piperazin-1-il]-etoxiacetamida.

Normalmente el procedimiento según la invención se lleva a cabo en presencia de un disolvente o una mezcla de disolventes. El disolvente o mezcla de disolventes puede ser cualquier disolvente o mezcla de disolventes con tal que dicho disolvente o mezcla de disolventes no tomen parte en la reacción.

Generalmente, el disolvente de la invención es un disolvente orgánico. Normalmente el disolvente de la invención se selecciona de agua; alcoholes, tales como etanol, metanol, isopropanol; cetonas tales como acetona, butan-2-ona, metil-isobutil-cetona; éteres, tales como, MTBE (metil-terc-butil-éter), THF (tetrahidrofurano); ésteres, tales como AcOMe (acetato de metilo), AcOEt (acetato de etilo), AcOiPr (acetato de isopropilo); o una mezcla de dos o más de estos disolventes. Preferiblemente, el disolvente de la invención se selecciona de acetato de etilo; THF; una mezcla de acetato de etilo y metanol; una mezcla de agua y THF; una mezcla de THF y metanol; o una mezcla de los mismos. Más preferiblemente, el disolvente de la invención se selecciona de acetato de etilo; THF; una mezcla de acetato de etilo y metanol (4:1); una mezcla de THF y metanol (4:1). Los disolventes más preferidos de la invención son una mezcla de acetato de etilo y metanol (4:1); y una mezcla de THF y metanol (4:1). Los mejores resultados se han obtenido con una mezcla de acetato de etilo y metanol (4:1) como disolvente.

Generalmente, la cantidad del disolvente es 0,4 L a 8 L por mol de la 2-[4-(4-clorobencidril)piperazin-1-il]-etoxiacetamida. Preferiblemente, la cantidad del disolvente es 1,0 L a 4 L por mol. Más preferiblemente, la cantidad del disolvente es 1,6 L a 2,8 L por mol. Los mejores resultados se han obtenido con una cantidad del disolvente de 1,2 L a 2,8 L por mol de la mezcla racémica de (R)- y (S)-2-[4-(4-clorobencidril)-piperazin-1-il]-etoxiacetamida.

En el procedimiento según la invención, la temperatura de contacto es de temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente usado.

La cristalización puede ser espontánea o iniciada sembrando el medio de reacción con cristales esencialmente diastereoméricamente puros de sal de ácido (S)-2-[4-(4-clorobencidril)piperazin-1-il]-etoxiacetamida-(S)-pirrolidona-5-carboxílico; sal de ácido (R)-2-[4-(4-clorobencidril)piperazin-1-il]-etoxiacetamida-(S)-pirrolidona-5-carboxílico; sal de ácido (S)-2-[4-(4-clorobencidril)piperazin-1-il]-etoxiacetamida-(R)-pirrolidona-5-carboxílico; o sal de ácido (R)-2-[4-(4-clorobencidril)piperazin-1-il]-etoxiacetamida-(R)-pirrolidona-5-carboxílico.

La sal esencialmente diastereoisoméricamente pura o la sal parcialmente diastereoisoméricamente enriquecida obtenida por cristalización puede recristalizarse opcionalmente o tratarse por un método similar para aumentar adicionalmente el exceso enantiomérico de la amida activa.

Después de obtenerse la sal esencialmente diastereoisoméricamente pura, puede descomponerse por un método adecuado para aislar la 2-[4-(4-clorobencidril)-piperazin-1-il]-etoxiacetamida esencialmente enantioméricamente pura y el agente de resolución o puede transformarse directamente en hidrocloruro de cetirizina esencialmente enantioméricamente puro.

Puede usarse cualquier método para descomponer la sal esencialmente diastereoisoméricamente pura. Por ejemplo, una disolución acuosa que contiene la sal esencialmente diastereoisoméricamente pura puede hacerse alcalina y la (R) o (S)-2-[4-(4-clorobencidril)piperazin-1-il]-etoxiacetamida esencialmente enantioméricamente pura puede extraerse con un disolvente orgánico adecuado que la separa de la fase acuosa, seguido de la destilación del disolvente orgánico, permitiendo así el aislamiento de la (R) o (S)-2-[4-(4-clorobencidril)piperazin-1-il]-etoxiacetamida esencialmente enantioméricamente pura.

El disolvente adecuado usado para la extracción de la (R) o (S)-2-[4-(4-clorobencidril)piperazin-1-il]-etoxiacetamida esencialmente enantioméricamente pura puede ser cualquier disolvente orgánico no miscible con agua tal como tolueno, acetato de etilo, diclorometano.

Según una realización, la invención afecta a un método para obtener una sal de ácido (S)-2-[4-(4-clorobencidril)piperazin-1-il]-etoxiacetamida-(S)-pirrolidona-5-carboxílico parcialmente enriquecido diastereoisoméricamente o una sal de ácido (R)-2-[4-(4-clorobencidril)piperazin-1-il]-etoxiacetamida-(S)-pirrolidona-5-carboxílico parcialmente diastereoisoméricamente enriquecido, que comprende:

- mezclar una mezcla racémica o parcialmente enriquecida de (R)- y (S)-2-[4-(4-clorobencidril)piperazin-1-il]-etoxiacetamida con ácido (S)-pirrolidona-5-carboxílico en un disolvente;
- calentar opcionalmente el medio de reacción a reflujo;
- permitir enfriarse a dicho medio de reacción;
- separar un sólido de la disolución.

Preferiblemente, las sales parcialmente diastereoisoméricamente enriquecidas según la invención tienen una relación molar de diastereoisómeros mayor que 2, más preferiblemente mayor que 3, lo más preferiblemente mayor que 4.

Según otra realización, la invención afecta a un método para obtener una sal de ácido (S)-2-[4-(4-clorobencidril) piperazin-1-il]-etoxiacetamida-(S)-pirrolidona-5-carboxílico esencialmente diastereoisoméricamente puro o una sal de ácido (R)-2-[4-(4-clorobencidril)piperazin-1-il]-etoxiacetamida-(S)-pirrolidona-5-carboxílico parcialmente diastereoisoméricamente enriquecida, que comprende:

- mezclar una mezcla racémica o parcialmente enriquecida de 2-[4-(4-clorobencidril)piperazin-1-il]-etoxiacetamida con ácido (S)-pirrolidona-5-carboxílico en un disolvente;
- calentar opcionalmente el medio de reacción a reflujo;
- permitir enfriarse a dicho medio de reacción;
- separar un sólido de la disolución;

recristalizando opcionalmente:

- mezclando opcionalmente el sólido y un disolvente;
- calentando opcionalmente el medio de reacción a reflujo;
- permitiendo enfriarse a dicho medio de reacción;
- separando un sólido de la disolución;
- secando el sólido.

La etapa de recristalización puede alcanzarse tantas veces como el experto en la técnica lo estime necesario para obtener la relación deseada de diastereoisómeros. Preferiblemente, las sales esencialmente diastereoisoméricamente puras según la invención tienen un exceso diastereoisomérico mayor que 96%, más preferiblemente mayor que 97%, lo más preferiblemente mayor que 98%.

Preferiblemente, la (R)- o (S)-2-[4-(4-clorobencidril)piperazin-1-il]-etoxiacetamida esencialmente enantioméricamente pura obtenida según la presente invención, tiene un exceso enantiomérico mayor que 96%, más preferiblemente mayor que 97%, lo más preferiblemente mayor que 98%.

Según otra realización, la invención proporciona un procedimiento para preparar una (R) o (S)-2-[4-(4-clorobencidril)piperazin-1-il]-etoxiacetamida esencialmente enantioméricamente pura.

Se ha notado, sorprendentemente, que el procedimiento según la presente invención hace posible obtener, en una planta industrial, (S) o (R)-2-[4-(4-clorobencidril)-piperazin-1-il]-etoxiacetamida con una eficacia de producción muy alta, y permite la separación de hasta 270 g de (R)-2-[4-(4-clorobencidril)piperazin-1-il]-etoxiacetamida esencialmente enantioméricamente pura por kg de una mezcla racémica de (R) y (S)-2-[4-(4-clorobencidril)piperazin-1-il]-etoxiacetamida.

La cantidad de un enantiómero con respecto al otro se expresa de forma conveniente como el porcentaje de exceso enantiomérico, que se abrevia como "% ee". El porcentaje de exceso enantiomérico puede calcularse como sigue:

$$\% \text{ ee} = [([A] - [B]) : ([A] + [B])] \text{ x } 100.$$

donde [A] es la concentración de uno de los enantiómeros, y [B] es la concentración del otro enantiómero. En un material completamente resuelto, el exceso enantiomérico es igual en peso al material total, por lo que el % ee es 100%. En este caso, la pureza óptica del compuesto será de 100%. La concentración de cada uno de los enantiómeros se expresa, por supuesto, en la misma base, y puede expresarse en cualquier peso de base molar porque los enantiómeros tienen el mismo peso molecular.

El método de HPLC quiral usado para determinar la pureza óptica es como sigue: Acerca de la muestra, se disolvió en la fase móvil y la concentración se ajustó para ser aproximadamente 1 mg/mL.

Detector: fotómetro de absorción de luz UV (210 nm)

Columna: Daicel Chiralpak AD de 10 μm de 250 x 4,6 mm

Temperatura de la columna: Temperatura ambiente

Fase móvil: n-Hexano/Isopropanol (50:50)

Caudal: 1 mL/min

Intervalo de la medida del pico: oscila dentro de los 20 minutos posteriores a la inyección de la muestra.

Tiempo de retención: (R)-2-[4-(4-clorobencidril)piperazin-1-il]-etoxiacetamida, aproximadamente 6 a 8 minutos.

Tiempo de retención: (S)-2-[4-(4-clorobencidril)piperazin-1-il]-etoxiacetamida, aproximadamente 11 a 15 minutos.

La cantidad del isómero (R) (%) se calculó mediante la siguiente ecuación

$$\text{Cantidad de isómero (R) (\%)} = \frac{P^R}{P^R + P^s} \times 100$$

P^R: porcentaje de área del pico del isómero (R)

P^S: porcentaje de área del pico del isómero (S).

Los ejemplos que siguen ilustran el procedimiento según la presente invención y muestran detalles de operación con referencia a realizaciones preferidas de la invención, entendiéndose claramente que la invención no está limitada a estas condiciones específicas de operación.

Ejemplo 1

Preparación de la sal de ácido (R)-[2-[4-(4-clorobencidril)piperazin-1-il]-etoxiacetamida-(S)-pirrolidona-5-carboxílico esencialmente diastereoisoméricamente puro a partir de 2-[4-(4-clorobencidril)piperazin-1-il]-etoxiacetamida racémica y ácido (S)-pirrolidona-5-carboxílico

En un reactor de vidrio de doble camisa de 3 L, se introdujo ácido (S)-pirrolidona-5-carboxílico (100 g - 0,775 moles), una mezcla racémica de 2-[4-(4-clorobencidril)piperazin-1-il]-etoxiacetamida (300 g - 0,775 moles) y 1200 mL de una mezcla de AcOEt-MeOH (acetato de etilo 4 : metanol 1). El medio de reacción se puso a reflujo hasta que se observó la completa disolución del sólido. El medio de reacción se enfrió entonces a 20ºC en 11 horas, después se agitó a 20ºC durante 24 horas. Después de la filtración, el sólido se lavó con 2x250 mL de una mezcla de AcOEt-MeOH (9:1). El peso del sólido húmedo, es decir, la sal de ácido (R)-2-[4-(4-clorobencidril)piperazin-1-il]-etoxiacetamida-(S)-pirrolidona-5-carboxílico parcialmente diastereoisoméricamente enriquecido, fue 165,6 g.

150 g de sal de ácido (R)-2-[4-(4-clorobencidril)piperazin-1-il]-etoxiacetamida-(S)-pirrolidona-5-carboxílico parcialmente diastereoisoméricamente enriquecido se reintrodujeron en un reactor de vidrio de doble camisa de 3 L con 600 mL de AcOEt-MeOH (4:1). La mezcla se puso a reflujo durante 2 horas y se dejó enfriar a 20ºC en 12 horas. Después de 5 horas a 20ºC, los cristales se filtraron, se lavaron con AcOEt-MeOH (9:1) (250 mL). El peso de los cristales secos fue 102 g.

El rendimiento de la sal de ácido (R)-2-[4-(4-clorobencidril)piperazin-1-il]-etoxiacetamida-(S)-pirrolidona-5-carboxílico esencialmente diastereoisoméricamente pura es de 27% (respecto a un rendimiento máximo de 50%).

Exceso diastereomérico: 96%

Punto de fusión: 159,5ºC.

1H RMN (dmso d6) δ (ppm) 7,85 (s ancho, 1H), 7,52 (s ancho, 1H), 7,40-7,14 (m, 9H), 4,29 (s, 1H), 4,02 (1H, m), 3,78 (s, 2H), 3,54 (t, 2H), 2,60-2,57 (m, 4H), 2,40-2,20 (m, 4H), 2,07-2,16 (m, 2H), 1,96 (m, 1H).

Ejemplo 2

Preparación de (R)-[2-[4-[(4-clorofenil)fenilmetil]-1-piperazinil]-etoxi]-acetamida esencialmente enantioméricamente pura a partir de la sal de ácido (R)-2-[4-(4-clorobencidril)piperazin-1-il]-etoxiacetamida-(S)-pirrolidona-5-carboxílico esencialmente diastereoisoméricamente pura

25 g de los cristales mencionados anteriormente se dispersaron en una suspensión de agua-tolueno seguido de la adición de 10 g de NaOH al 50%. La mezcla se agitó de forma magnética a temperatura ambiente hasta que se observó la homogeneización de las dos capas. La mezcla de reacción se transfirió en un embudo de separación de 1 L y las fases orgánica y acuosa se dejaron decantar. La fase acuosa se extrajo después tres veces por 100 mL de tolueno, las fases orgánicas se recogieron y se lavaron dos veces con agua. El disolvente se destiló a presión reducida para dar (R)-2-[4-(4-clorobencidril)piperazin-1-il]-etoxiacetamida esencialmente enantioméricamente pura como un compuesto oleoso que cristalizó dejándole estar. Rendimiento: 20 g (rendimiento: 100%).

Exceso enantiomérico = 96%

1H RMN (dmso d6) δ (ppm) 7,80 (s ancho, 1H), 7,36-7,14 (m, 9H), 6,43 (s ancho, 1H), 4,20 (s, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,57 (t, 2H), 2,54-2,51 (m, 4H), 2,37-2,30 (m, 4H)

Se obtuvo un producto esencialmente enantioméricamente/diastereoméricamente puro que tenía la pureza óptica necesaria para una aplicación farmacéutica, que es de 96% para la presente aplicación.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado de

sal de ácido (S)-2-[4-(4-clorobencidril)piperazin-1-il]-etoxiacetamida-(S)-pirrolidona-5-carboxílico;

sal de ácido (R)-2-[4-(4-clorobencidril)piperazin-1-il]-etoxiacetamida-(S)-pirrolidona-5-carboxílico;

sal de ácido (S)-2-[4-(4-clorobencidril)piperazin-1-il]-etoxiacetamida-(R)-pirrolidona-5-carboxílico; o

sal de ácido (R)-2-[4-(4-clorobencidril)piperazin-1-il]-etoxiacetamida-(R)-pirrolidona-5-carboxílico.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, cuyo compuesto tiene un exceso diastereoisomérico mayor que 96%.

3. Un procedimiento para preparar (S)-2-[4-(4-clorobencidril)piperazin-1-il]-etoxiacetamida o (R)-2-[4-(4-clorobencidril)piperazin-1-il]-etoxiacetamida, que comprende la resolución química de una mezcla de (R)- y (S)-2-[4-(4-clorobencidril)piperazin-1-il]-etoxiacetamida en presencia de ácido (S)-pirrolidona-5-carboxílico o ácido (R)-pirrolidona-5-carboxílico.

4. El procedimiento según la reivindicación 3, **caracterizado** porque la resolución química se lleva a cabo en presencia de un disolvente o una mezcla de disolventes.

5. El procedimiento según la reivindicación 4, **caracterizado** porque el disolvente es una mezcla de acetato de etilo y metanol.

6. Un procedimiento para preparar (S)-2-[4-(4-clorobencidril)piperazin-1-il]-etoxiacetamida con un exceso enantiomérico mayor que 96%, o (R)-2-[4-(4-clorobencidril)piperazin-1-il]-etoxiacetamida con un exceso enantiomérico mayor que 96%, según la reivindicación 3, **caracterizado** porque comprende la resolución química de una mezcla de (R) y (S)-2-[4-(4-clorobencidril)piperazin-1-il]-etoxiacetamida en presencia de ácido (S)-pirrolidona-5-carboxílico o ácido (R)-pirrolidona-5-carboxílico.

7. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 6, **caracterizado** porque la mezcla de (R) y (S)-2-[4-(4-clorobencidril)piperazin-1-il]-etoxiacetamida es una mezcla racémica.