



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 149 737**

51 Int. Cl.:

C07D 211/44 (2006.01)

C07D 211/16 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 213/00 (2006.01)

C07D 211/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA MODIFICADA

T5

96 Número de solicitud europea: **98907067 .7**

96 Fecha de presentación : **26.02.1998**

97 Número de publicación de la solicitud: **0970050**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.01.2000**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de 5,6-dihidro-11H-dibenzo[a,d]ciclohept-11-enos.**

30 Prioridad: **26.02.1997 GB 9703992**

73 Titular/es: **ROLABO S.L.**
Balmes, 85-3
08008 Barcelona, ES

45 Fecha de publicación de la mención y de la traducción de patente europea: **16.12.2001**

72 Inventor/es: **Jackson, William, Paul**

45 Fecha de la publicación de la mención de la patente europea modificada BOPI: **14.12.2009**

45 Fecha de publicación de la traducción de patente europea modificada: **14.12.2009**

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

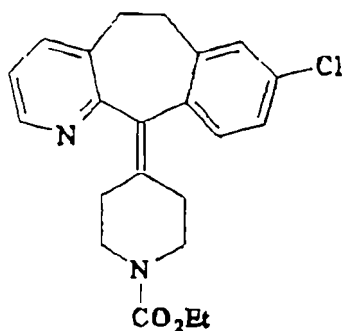
ES 2 149 737 T5

DESCRIPCIÓN

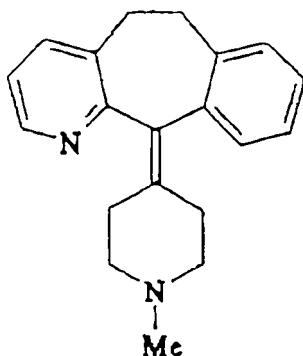
Procedimiento para la preparación de 5,6-dihidro-11H-dibenzo[a,d]ciclohept-11-enos.

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de 5,6-dihidro-11H-dibenzo[a,d]ciclohept-5-enos tales como loratadina.

El anti-histamínico 4-(8-cloro-5,6-dihidro-11H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridin-11-iliden)-piperidin-1-carboxilato de etilo (loratadina) es un derivado de azatadina potente y de acción prolongada que muestra efectos secundarios despreciables sobre el CNS.



LORATADINA



AZATADINA

La presencia del átomo de cloro en la posición 8 hace que la química de la loratadina sea singularmente problemática y las preparaciones reductoras son inefectivas a causa de la separación del cloro en la posición 8.

El documento US-A-3.326.924 (Villani *et al.*) describe procedimientos para preparar diferentes derivados de aza-dibenzo[a,d]-ciclohepteno que implican la producción de una cetona tricíclica que se hace reaccionar con un reactivo de Grignard derivado de 4-cloro-N-metil-piperidina. La deshidratación da el producto de N-metilo. El procedimiento es obstaculizado, sin embargo, por la cantidad de hasta 30% del producto de adición en 1,6 que se genera en la reacción de Grignard causando problemas en el rendimiento y purificación. El documento US-A-4.282.233 (Villani) describe la preparación de loratadina a partir del producto de la reacción anterior por desmetilación/carboetoxilación.

Una ruta sintética para la loratadina está descrita en los documentos US-A-4.659.716 (Villani *et al.*), US-A-4.731.447 (Schumacher *et al.*), US-A-4.873.335 (Schumacher *et al.*) y Journal of Organic Chemistry, 1989, Vol 54, 2242-2244 (Schumacher *et al.*), la cual incluye alquilación del dianión de la *t*-butilamida de 2-ciano-3-metil-piridina, regeneración del nitrilo, reacción de Grignard, ciclación con HF/BF₃ y desmetilación/carboetoxilación. Este procedimiento, sin embargo, se ve dificultado por la necesidad de usar reactivos organometálicos peligrosos (LDA o butil-litio) y un entorno super-ácido de HF líquido y BF₃ gas.

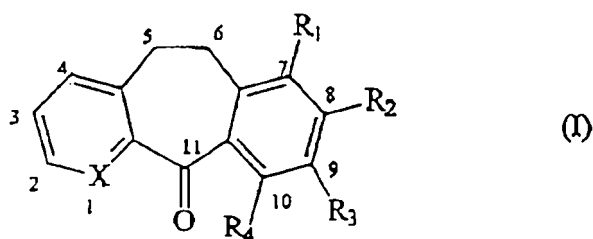
Cid *et al.*, han informado (Tetrahedron, 1988, Vol 44, 6197-6200) que pueden tener lugar reacciones cruzadas de acoplamiento entre una cetona tricíclica y una cetona cíclica usando titanio de baja valencia para dar bifenilmetilen-piridinas o ciproheptadina. El procedimiento adolece de las desventajas de que el titanio de baja valencia tiene que

ser generado usando litio metal que es peligroso a escala industrial y por la necesidad de usar aproximadamente 12 equivalentes de reactivo de titanio para evitar la parada de la reacción en la etapa del diol.

En general existe la necesidad de mejores procedimientos para preparar 5,6-dihidro-11H-dibenzo[a,d]-cicloheptenos que utilicen materiales menos peligrosos y proporcionen mejores rendimientos y selectividad, particularmente en la producción a escala industrial. La presente invención pretende proporcionar tal procedimiento mejorado.

Se ha encontrado ahora sorprendentemente, que el hetero-acoplamiento de una cetona tricíclica aromática con una cetona cíclica alifática en presencia de titanio de baja valencia da un alto rendimiento de un producto acoplado insaturado con solamente trazas de cetonas homo-acopladas. Típicamente, el titanio de baja valencia está presente como titanio(II) y solamente se requiere un ligero exceso de reactivo de titanio.

Por tanto, considerada en un aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar 5,6-dihidro-11H-dibenzo[a,d]ciclohept-11-enos, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula I:

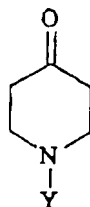


(donde:

X significa nitrógeno;

y R_1 , R_2 , R_3 y R_4 que pueden ser iguales o diferentes significan independientemente hidrógeno o un halógeno (por ejemplo, F, Cl o Br))

con una piperidona de la fórmula



(donde:

Y significa hidrógeno, alquilo inferior, CO_2R^5 , SO_2R^5 , $\text{CON}(\text{R}^5)_2$, $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^5)_2$, CO_2COR^5 o un grupo protector de N; y

R^5 es hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-12} opcionalmente sustituido con uno o más grupos amino o alquil C_{1-6} -amino, un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo o alquilo C_{1-6} , un grupo fenilalquilo C_{7-12} opcionalmente sustituido en el fenilo con uno o más grupos halo o alquilo C_{1-6} , 2-piperidilo, 3-piperidilo o piperidilo sustituido en el átomo de nitrógeno con un grupo alquilo C_{1-4}) o una de sus sales en presencia de titanio de baja valencia, donde dicho titanio de baja valencia se genera a partir de cinc/ TiCl_4 . Preferiblemente, el titanio de baja valencia consiste esencialmente en Ti(II).

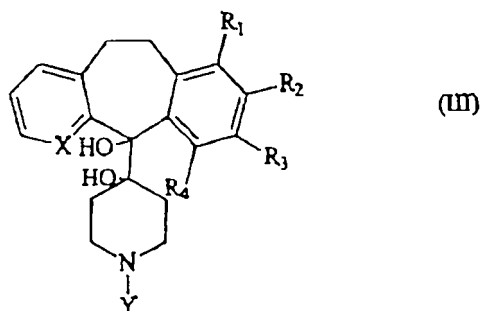
Preferiblemente, el compuesto de fórmula I es uno en el que R_2 significa un halógeno (por ejemplo, cloro) y R_1 , R_3 y R_4 significan hidrógeno.

Preferiblemente, la piperidona es aquella en la que Y es el grupo CO_2Et .

La reacción tiene lugar a través de un intermedio diol que, si se desea, se puede aislar llevando a cabo la reacción a una temperatura más baja. La olefina se puede preparar a partir del intermedio diol en una etapa posterior de una forma convencional.

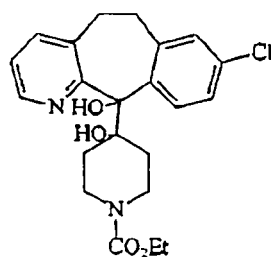
ES 2 149 737 T5

El propio intermedio diol es nuevo y forma un aspecto adicional de la invención. Por tanto, la presente reacción proporciona un compuesto de la fórmula III:



(donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X e Y son como se han definido anteriormente).

El compuesto preferido es:



Los reactivos compuesto de fórmula I y piperidona reaccionan preferiblemente en cantidades sustancialmente equimolares; sin embargo, se puede tolerar un exceso de cualquiera de los reactivos, por ejemplo, los dos reactivos pueden estar presentes en relaciones molares desde 1:2 a 2:1, preferiblemente de 1,5:1 a 1:1,5, especialmente de forma preferible de 1,1:1 a 1:1,1.

El titanio de baja valencia se puede preparar *in situ*, usando cinc, por ejemplo, por reacción de un compuesto de Ti(III) o Ti(IV) o sus complejos con cinc. En una realización preferida del método según la invención, se usa una combinación de cloruro de titanio(IV) o uno de sus complejos y cinc para generar titanio de baja valencia. Esta realización tiene la ventaja de que el cinc es relativamente barato y seguro para ser usado a escala industrial.

De acuerdo con la invención, se pueden usar convenientemente Zn/Mg y Ti en relaciones molares de 4:1 a 1:1, preferiblemente de 3:1 a 2:1.

Típicamente, se usa un ligero exceso molar de reactivo de titanio sobre la cantidad de cetona presente, aunque se puede usar, si se desea, un exceso mayor.

El reactivo de titanio se usa preferiblemente en una relación molar desde 0,5:1 a 6:1, preferiblemente de 1,5:1 a 4:1, particularmente de 2:1 a 3:1 con respecto a el compuesto de fórmula I.

La reacción se puede realizar convenientemente en disolventes volátiles tales como, por ejemplo, tetrahidrofurano, dioxano y dimetoxietano que se usan comúnmente en las reacciones de acoplamiento que incluyen titanio. No obstante, para este propósito son igualmente efectivos, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de *t*-butilo, DMF y acetonitrilo. Se prefiere el tetrahidrofurano.

La temperatura de reacción puede estar convenientemente en el intervalo de -10°C a la temperatura de reflujo del disolvente elegido, pero preferiblemente es 100°C o menos, especialmente de 20 a 60°C . Para preparar el diol, la temperatura de reacción es preferiblemente inferior a 10°C .

Como se ha indicado antes, Y puede representar un grupo protector de N y los grupos adecuados incluyen grupos acetilo, benzoilo, etoxicarbonilo, *t*-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, bencilo, metoxibencilo o 2,4-metoxibencilo. La subsiguiente separación opcional de un grupo protector de N se puede realizar, por ejemplo, por medios convencionales, por ejemplo hidrolíticamente, hidrogenolíticamente o en presencia de un agente oxidante o un ácido. Ejemplos adicionales de grupos protector de Nes y reacciones apropiadas de desprotección están descritos en la bibliografía (véase por ejemplo McOmie, "Protecting groups in organic chemistry", Plenum, 1973 y Greene, "Protective groups in organic synthesis", Wiley Interscience 1981).

ES 2 149 737 T5

El procedimiento según la invención se lleva a cabo típicamente a una temperatura elevada (por ejemplo, a reflujo) durante al menos una hora, preferiblemente 1-4 horas, particularmente de forma preferible 1-2 horas y a presión atmosférica.

5 El procedimiento según la invención proporciona un rendimiento de un 5,6-dihidro-11H-dibenzo[a,d]ciclo-hepteno típicamente superior al 60%.

La invención se ilustra de una forma no limitante por los siguientes ejemplos en los cuales todas las relaciones y porcentajes están en peso a menos que se indique otra cosa.

Ejemplo 1

Preparación de loratadina

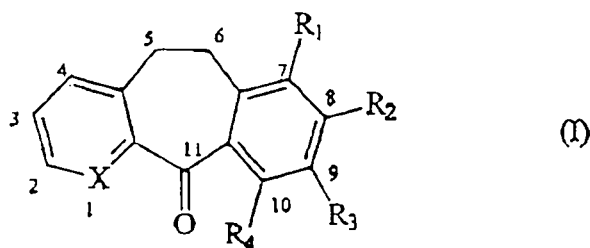
15 Se disuelven 8-cloro-5,6-dihidro-11H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridin-11-ona (2,45 g, 10 mmol) (véase J. Heterocyclic Compounds, vol. 8, 1971, pg. 73) y 4-carboetoxipiperidona (1,8 g, 10 mmol) en 30 ml de tetrahidrofurano. Se añade cinc (5 g, 78 mmol) y se enfría la mezcla a 0°C. Se añade tetracloruro de titanio (3 ml, 27 mmol) a lo largo de aproximadamente 10 minutos. Se calienta entonces la mezcla a reflujo durante 1 hora. Se añade la mezcla a 100 ml de agua y 50 ml de tolueno. Se separa la mayor parte de la fase acuosa y se lava la fase orgánica con 20 ml de solución de hidróxido de amonio.

25 Se filtra la mezcla por celite y se lava el celite con 50 ml adicionales de tolueno. Se separa la fase orgánica y se seca sobre sulfato de magnesio.

Se elimina el disolvente y el residuo (3,75 g) se cristaliza en éter butílico para dar 2,5 g de loratadina (68%). Por HPLC se demuestra que el producto tiene > 98% de pureza.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar 5,6-dihidro-11H-dibenzo[a,d]ciclohept-11-enos, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula I:

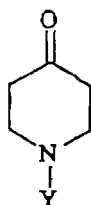


(donde:

X significa nitrógeno;

y R_1 , R_2 , R_3 y R_4 que pueden ser iguales o diferentes significan independientemente hidrógeno o un halógeno)

con una piperidona de la fórmula (II)



(donde:

Y significa hidrógeno, alquilo inferior, CO_2R^5 , SO_2R^5 , $\text{CON}(\text{R}^5)_2$, $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^5)_2$, CO_2COR^5 o un grupo protector de N; y

R^5 es hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-12} opcionalmente sustituido con uno o más grupos amino o alquil C_{1-6} -amino, un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo o alquilo C_{1-6} , un grupo fenilalquilo C_{7-12} opcionalmente sustituido en el fenilo con uno o más grupos halo o alquilo C_{1-6} , 2-piperidilo, 3-piperidilo o piperidilo sustituido en el átomo de nitrógeno con un grupo alquilo C_{1-4}) o una de sus sales en presencia de titanio de baja valencia, donde dicho titanio de baja valencia se genera a partir de cinc/ TiCl_4 .

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde R_2 es un halógeno.

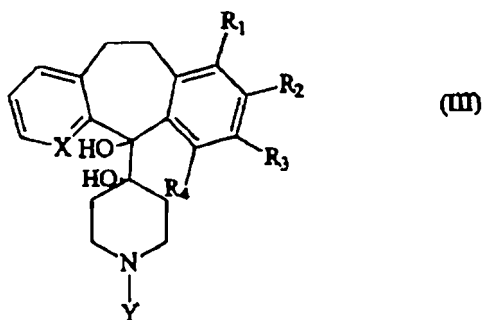
3. Un procedimiento según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, donde R_1 , R_3 y R_4 significan hidrógeno.

4. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde Y es CO_2Et .

5. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el Ti está presente en una relación molar en el intervalo de 1,5:1 a 4:1, con respecto al compuesto de fórmula (I).

6. Un procedimiento según la reivindicación 5, donde el Ti está presente en una relación molar de 2:1 a 3:1, con respecto al compuesto de fórmula (I).

7. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende la preparación de un intermedio diol de la fórmula III:



(donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , Y y X son como se han definido en la reivindicación 1).

8. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el titanio de baja valencia consiste esencialmente en Ti(II).

9. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el titanio de baja valencia se prepara *in situ*.

10. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, para preparar loratadina.