



Republik  
Österreich  
Patentamt

(11) Nummer: **AT 398 970 B**

(12)

# PATENTSCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 2664/89

(51) Int.Cl.<sup>6</sup> : **C07D 295/088**

(22) Anmeldetag: 22.11.1989

(42) Beginn der Patentdauer: 15. 7.1994

(45) Ausgabetag: 27. 2.1995

(30) Priorität:

23.11.1988 GB 8827390 beansprucht.

(56) Entgegenhaltungen:

EP-OS 58146 GB-PS 817231

(73) Patentinhaber:

U C B  
B-1050 BRUXELLES (BE).

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG DER 2-(2-((4-CHLORPHENYL)-PHENYLMETHYL)-1-PIPERAZINYL)ETHOXY)-  
ESSIGSÄURE UND IHRES DICHLORHYDRATS

(57) Verfahren zur Herstellung der 2-(2-((4-Chlorphenyl)-phenylmethyl)-1-piperazinyl)ethoxy)-essigsäure und/oder ihres Dichlorhydrates, bei welchem man 2-(4-((4-Chlorphenyl)phenylmethyl)-1-piperazinyl)-ethanol mit einem Alkalimetall-halogenacetat in Gegenwart eines Alkalimetallalkoholates umsetzt, wobei das so erhaltene Alkalimetallsalz in die entsprechende Säure und gegebenenfalls in ihr Dichlorhydrat überführt wird.

AT 398 970 B

Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung der 2-[2-[4-[(4-Chlorphenyl)-phenylmethyl]-1-piperazinyl]ethoxy]-essigsäure und/oder ihres Dichlorhydrats.

Das Dichlorhydrat der 2-[2-[4-[(4-Chlorphenyl)-phenylmethyl]-1-piperazinyl]ethoxy]-essigsäure, welche auch unter dem Gattungsnamen Cetirizin bekannt ist, wurde vor kurzem als neues Medikament für die  
5 Behandlung von allergischen Syndromen wie starker allergischer chronischer Rhinit, von allergischer Bindehautentzündung, Hautjucken, Nesselfieber usw. eingeführt. Bei seiner therapeutischen Anwendung hat sich dieses Produkt als bemerkenswerterweise frei von Sekundärwirkungen auf das zentrale Nervensystem, wie Schläfrigkeit, verringerte geistige Leistung usw. erwiesen. (cf. D.P. TASHKIN et al., Annals of Allergy, Teil II, 59, (1987), 49-52, sowie F.M. GENGO et al., Annals of Allergy, Teil II, 59, (1987), 53-57).

Die EP-PS 58 146 auf den Namen der Erfinderin beschreibt die Synthese der 2-[2-[4-[(4-Chlorphenyl)-phenylmethyl]-1-piperazinyl]ethoxy]-essigsäure und ihres Dichlorhydrats. Bei dieser Synthese ist das 1-[(4-Chlorphenyl)phenylmethyl]-piperazin das Ausgangsprodukt, welches man mit Methyl(2-chlorethoxy)-acetat  
10 reagieren läßt unter Bildung von Methyl-2-[2-[4-[(4-chlorphenyl)phenylmethyl]-1-piperazinyl]ethoxy]-acetat mit einer Ausbeute von 27,8 Mol%. Dieser Methylester wird daraufhin einer Hydrolyse mit einer anorganischen Base (Kalium- oder Natriumhydroxid) unterworfen, um das Natrium- oder Kaliumsalz zu bilden, welches man leicht in die freie Säure und dann in das Dichlorhydrat des Cetirizins überführt.

Der hauptsächliche Nachteil dieser Synthese besteht darin, daß die Gesamtausbeute an Dichlorhydrat der 2-[2-[4-[(4-Chlorphenyl)-phenylmethyl]-1-piperazinyl]ethoxy]-essigsäure nur 10,6 Mol%, bezogen auf die Menge des eingesetzten 1-[(4-Chlorphenyl)phenylmethyl]-piperazins, beträgt.

Gemäß der Erfindung wird ein neues Syntheseverfahren zur Verfügung gestellt, welches gestattet, die  
20 2-[2-[4-[(4-Chlorphenyl)-phenylmethyl]-1-piperazinyl]ethoxy]-essigsäure und ihr Dichlorhydrat mit besseren Ausbeuten herzustellen.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung der 2-[2-[4-[(4-Chlorphenyl)-phenylmethyl]-1-piperazinyl]ethoxy]-essigsäure und ihres Dichlorhydrats, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß man 2-[4-[(4-Chlorphenyl)-phenylmethyl]-1-piperazinyl]-ethanol mit einem Alkalimetall-halogenacetat in Gegenwart eines Alkalimetallalkoholats umsetzt, und daß man das so erhaltene Alkalimetallsalz in die entsprechende Säure  
25 und gegebenenfalls in ihr Dichlorhydrat überführt.

Das bei dem erfindungsgemäßen Verfahren als Ausgangsprodukt verwendete 2-[4-[(4-Chlorphenyl)-phenylmethyl]-1-piperazinyl]-ethanol ist ein an sich bekanntes Produkt. Seine Synthese durch Umsetzung von 1-Piperazin-ethanol mit (4-Chlorphenyl)phenylmethyl-chlorid wird schon in der US-PS 2 899 436  
30 beschrieben. Es ist auch möglich, dieses Produkt mit einer höheren Ausbeute (90 Mol%) durch Umsetzung von 1-[(4-Chlorphenyl)phenylmethyl]-piperazin mit einem 2-Halogenethanol in Gegenwart eines Säureakzeptors wie einer anorganischen Base (beispielsweise Natrium- oder Kaliumcarbonat) oder einer organischen tertiären Base (beispielsweise Triethylamin) in einem inerten Lösungsmittel wie Toluol, Xylol oder einem anderen aromatischen Lösungsmittel herzustellen.

Gemäß der Erfindung wird die 2-[2-[4-[(4-Chlorphenyl)phenylmethyl]-1-piperazinyl]ethoxy]-essigsäure durch Umsetzung von 2-[4-[(4-Chlorphenyl)phenylmethyl]-1-piperazinyl]-ethanol und einem Alkalimetall-halogenacetat wie Natriumchloracetat erhalten. Diese Umsetzung wird im allgemeinen durch Erhitzen bei einer Temperatur zwischen 60 ° und 100 ° C während mehrerer Stunden in Gegenwart eines Alkalimetallalkoholates wie beispielsweise Kalium-tert.butylat, und in einem organischen Lösungsmittel, vorzugsweise  
40 einem wenig reaktiven aliphatischen Alkohol wie beispielsweise tert.Butanol, durchgeführt.

Um optimale Ausbeuten zu erreichen, ist es wünschenswert, Kalium-tert.butylat und tert.Butanol zu verwenden und das Reaktionsmedium regelmäßig mit den beiden Reaktionsmitteln (Alkalimetallalkoholat und Alkalimetallhalogenacetat) in immer kleineren Mengen und in regelmäßigen Abständen nachzubeschicken, bis die Reaktion so vollständig wie möglich ist.  
45

Beispielsweise kann die Zugabe jedes Reaktionsmittels zur Reaktionsmischung alle halbe Stunden während einer Gesamtdauer von 4 Stunden erfolgen. Jede der gesamten Molmengen an eingesetztem Alkoholat und Halogenacetat ist vorteilhafterweise in einem Überschuß von 25 bis 75 Mol%, bezogen auf die molare Menge des Ausgangsproduktes 2-[4-[(4-Chlorphenyl)phenylmethyl]-1-piperazinyl]-ethanol vor-  
50 handen.

Aus wirtschaftlicher Sorge ist es interessant, den Ausgangsalkohol wiederzugewinnen und im Kreislauf zu führen. Zu diesem Zweck wird das Lösungsmittel aus dem Reaktionsmedium entfernt, das letztere wird mit angesäuertem (um den pH-Wert auf einen schwach basischen Wert zu halten) Wasser aufgenommen und der Ausgangsalkohol wird mit Diethylether extrahiert. Die 2-[2-[4-[(4-Chlorphenyl)phenylmethyl]-1-piperazinyl]ethoxy]-essigsäure, welche sich im Verlaufe der Reaktion bildet, findet sich im Reaktionsmedium in Form eines Alkalimetallsalzes. Die entsprechende Säure kann aus dem, durch Zugabe einer anorganischen Säure (wie Salzsäure) auf einen pH-Wert von 5 angesäuerte Reaktionsmedium, durch Extraktion mittels eines organischen Lösungsmittels (Dichlormethan, Toluol usw.) abgetrennt werden. Die  
55

gewünschte Säure kann auch in Form von gut kristallisierten Salzen isoliert werden. Diese Säure kann nach einem herkömmlichen Verfahren in das Dichlorhydrat der entsprechenden Säure umgewandelt werden.

Nach diesem neuen Syntheseverfahren erhält man Ausbeuten von 44 Mol% und mehr an Dichlorhydrat von Cetirizin, berechnet in bezug auf das eingesetzte 1-[(4-Chlorphenyl)phenylmethyl]-1-piperazin.

- 5 Bei der Kreislaufführung des 2-[4-[(4-Chlorphenyl)phenylmethyl]-1-piperazinyl]-ethanol in der Reaktion kann die Gesamtausbeute sogar Werte in der Nähe von 50 Mol% erreichen. Diese erhöhte Ausbeute, ausgehend von 1-[(4-Chlorphenyl)phenylmethyl]-1-piperazin, stellt in Bezug auf die EP-PS 58 146 einen bedeutenden technischen Vorteil dar.

Die Erfindung wird durch das folgende Beispiel, auf welches sie jedoch nicht beschränkt ist, näher  
10 erläutert.

**Beispiel:** Herstellung der 2-[2-[4-[(4-Chlorphenyl)phenylmethyl]-1-piperazinyl]ethoxy]essigsäure.

#### 1. 2-[4-[(4-Chlorphenyl)phenylmethyl]-1-piperazinyl]-ethanol.

15

In einen Dreihalskolben von 2 Liter Inhalt, der mit einem mechanischen Rührer, einem Kühler und einem Thermometer ausgestattet ist, werden nacheinander 325 ml trockenes Toluol, 131,2 g (0,458 Mol) 1-[(4-Chlorphenyl)phenylmethyl]-piperazin und 125 ml (0,9 Mol) Triethylamin eingetragen. Zu dieser Lösung werden 41,5 g (0,516 Mol) 2-Chlorethanol hinzugefügt, und die Mischung wird unter Rühren zum Rückfluß  
20 gebracht. Nach 6 Stunden dauerndem Erhitzen werden noch 20 g (0,248 Mol) 2-Chlorethanol hinzugefügt, und man hält den Rückfluß während weiterer 6 Stunden aufrecht.

Man kühlt die Reaktionsmischung ab, filtriert und engt im Drehverdampfer im Vakuum ein. Man isoliert so 146,5 g 2-[4-[(4-Chlorphenyl)phenylmethyl]-1-piperazinyl]-ethanol, welches in Form eines gelben Öles vorliegt, in einer Ausbeute von 96,8 Mol%.

- 25 50 g des erhaltenen Alkohols werden bei 220 °C unter vermindertem Druck (0,0065 mbar) destilliert und in zwei getrennten Fraktionen gesammelt.

Man bestimmt die Reinheit jeder Fraktion durch Flüssigphase-chromatographie unter Hochdruck. Die eine Fraktion von 24,5 g weist eine Reinheit von 96,6 Gew.% auf, während die andere Fraktion (22,2 g) eine Reinheit von 99,6 Gew.% aufweist. Man erhält so eine Ausbeute an reinem Produkt von 90,4 Mol%.

- 30 Der so erhaltene Alkohol kann in Form seines Dichlorhydrats, das aus einer ethanolischen Lösung von Chlorwasserstoffgas hergestellt wurde, gekennzeichnet werden. Fp.: 222 °C.

35

Analyse für C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> ClN <sub>2</sub> O.2HCl in Gew.-%:					
Ber.:	C 56,50	H 6,19	N 6,94	Cl <sup>-</sup> 17,59	Cl <sup>ges.</sup> 26,39.
Gef.:	C 56,63	H 6,28	N 6,86	Cl <sup>-</sup> 17,48	Cl <sup>ges.</sup> 26,32.

40

#### 2. 2-[2-[4-[(4-Chlorphenyl)phenylmethyl]-1-piperazinyl]ethoxy]-essigsäure.

In einen Dreihalskolben, der mit einem mechanischen Rührer, einem Thermometer, einem Stickstoffeinleitungsrohr und einem Kühler ausgestattet ist, werden 50 g (0,15 Mol) 2-[4-[(4-Chlorphenyl)phenylmethyl]-1-piperazinyl]-ethanol und 225 ml tert. Butanol eingetragen. Man rührt die Mischung gelinde, erhitzt sie in einer Stickstoffatmosphäre auf 45 °C und fügt 21 g Kalium-tert.butylat hinzu. Man steigert die Temperatur  
45 auf 75-80 °C und hält die Mischung bei dieser Temperatur. Zu der Mischung werden nun 11 g Natriumchloracetat hinzugefügt, wobei man den Augenblick dieser Zugabe als Zeitpunkt Null ansieht. Es werden nacheinander Natriumchloracetat und Kalium-tert.butylat in die Reaktionsmischung unter Aufrechterhaltung der Temperatur von 75-80 °C und des Rührens in einer Stickstoffatmosphäre wie folgt eingetragen: nach 45 Minuten fügt man 11 g Natriumchloracetat hinzu; nach 1 1/2 Stunden fügt man 5,2 g Kalium-tert.butylat hinzu; nach 2 Stunden fügt man 5,64 g Natriumchloracetat hinzu; nach 2 1/2 Stunden fügt man 1,9 g  
50 Kalium-tert.butylat hinzu; nach 3 Stunden fügt man 1,9 g Natriumchloracetat hinzu; nach 3 1/2 Stunden fügt man 0,8 g Kalium-tert.butylat hinzu; nach 4 Stunden beendet man den Arbeitsgang durch Zugabe von 1,13 g Natriumchloracetat.

- 55 Man hat so insgesamt 28,92 g (0,25 Mol) Kalium-tert.butylat (97 gew.%ig) und 30,65 g (0,25 Mol) Natriumchloracetat (95 gew.%ig) hinzugefügt. Man verwandelt nun den Reaktor in eine Destillieranlage und destilliert etwa 150 ml tert. Butanol ab; es werden noch 190 ml Wasser zu der Reaktionsmischung hinzugefügt, und die Destillation des tert. Butanols wird in Form eines Azeotrops mit Wasser fortgesetzt, bis die Temperatur der Dämpfe 100 °C erreicht hat.

Man kühlt die Reaktionsmischung ab, verdünnt sie mit 60 ml Wasser und bringt ihren pH-Wert durch Zugabe von etwa 8 ml konz. Salzsäure auf 8. Das Ausgangsprodukt 2-[4-[(4-Chlorphenyl)phenylmethyl]-1-piperazinyl]-ethanol, welches nicht reagiert hat, wird nun sorgfältig mit Diethylether extrahiert, was gestattet, nach Abdampfen des Lösungsmittels daraus 7,3 g zu gewinnen.

- Die wässrige Phase, welche das Natriumsalz der gewünschten Säure enthält, wird, angesäuert durch Zugabe von Salzsäure auf einen pH-Wert von 5, dreimal mit je 200 ml Dichlormethan extrahiert. Die organischen Extraktionsphasen werden vereinigt und über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und in einem Drehverdampfer eingeeengt. Man erhält ein Öl, welches man durch Zugabe von 150 ml 2-Butanon in der Wärme kristallisieren läßt. Der gebildete Feststoff wird abfiltriert und getrocknet. Man isoliert so 32,7 g 2-[2-[4-[(4-Chlorphenyl)phenylmethyl]-1-piperazinyl]-ethoxy]-essigsäure.

Ausbeute: 55,5 Mol%, Fp.: 146-148 °C.

Analyse für $C_{21}H_{25}ClN_2O_3$ in Gew.-%:				
Ber.:	C 64,86	H 6,48	N 7,20	Cl 9,12.
Gef.:	C 64,67	H 6,46	N 7,19	Cl 9,39.

Eine zweite Charge des Produktes kann durch Einengen der Mutterlaugen erhalten werden (7,4 g).

3. Dichlorhydrat der 2-[2-[4-[(4-Chlorphenyl)phenylmethyl]-1-piperazinyl]ethoxy]-essigsäure.

32,7 g 2-[2-[4-[(4-Chlorphenyl)phenylmethyl]-1-piperazinyl]ethoxy]-essigsäure werden in einer Mischung von 125 ml Wasser und 13,8 ml wässriger 37 %iger Salzsäure suspendiert. Diese Mischung wird in einem Drehverdampfer eingeeengt. Man erhält ein Öl, welches durch Zugabe von 245 ml 2-Butanon auskristallisiert. Man filtriert die gebildeten Kristalle ab, schleudert sie ab und trocknet sie. Man erhält 34,2 g des Dichlorhydrates der 2-[2-[4-[(4-Chlorphenyl)phenylmethyl]-1-piperazinyl]ethoxy]-essigsäure. Ausbeute: 88 Mol%, Fp.: 228,22 °C (diff. Abtastcalorimetrie oder DSC).

Analyse für $C_{21}H_{25}ClN_2O_3 \cdot 2HCl$ in Gew.-%:					
Ber.:	C 54,56	H 5,84	N 6,06	Cl <sup>-</sup> 15,37	Cl <sup>ges.</sup> 23,05.
Gef.:	C 54,28	H 5,86	N 6,15	Cl <sup>-</sup> 15,24	Cl <sup>ges.</sup> 23,22.

Eine zweite Charge des Dichlorhydrates kann auf die gleiche Weise, ausgehend von der zweiten Charge des oben in Punkt 2 erhaltenen Produktes, erhalten werden (4,5 g). Wenn man berücksichtigt, daß das 2-[4-[(4-Chlorphenyl)phenylmethyl]-1-piperazinyl]-ethanol aus dem 1-[(4-Chlorphenyl)phenylmethyl]-piperazin mit einer Ausbeute von 90,4% erhalten wird, wird das Dichlorhydrat der 2-[2-[4-[(4-Chlorphenyl)phenylmethyl]-1-piperazinyl]ethoxy]-essigsäure auf diese Weise in drei Stufen mit einer Gesamtausbeute von 44,1 Mol% (oder mehr als 48 Mol%, wenn man eine mögliche Kreislaufrückführung des 2-[4-[(4-Chlorphenyl)phenylmethyl]-1-piperazinyl]-ethanols, welches nicht reagiert hat, berücksichtigt) erhalten, welches eine deutliche Verbesserung in Bezug auf das in der EP-PS 58 146 beschriebene Verfahren darstellt.

### Patentansprüche

- Verfahren zur Herstellung der 2-[2-[4-[(4-Chlorphenyl)phenylmethyl]-1-piperazinyl]ethoxy]essigsäure und/oder ihres Dichlorhydrats, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 2-[4-[(4-Chlorphenyl)phenylmethyl]-1-piperazinyl]-ethanol mit einem Alkalimetall-halogenacetat in Gegenwart eines Alkalimetallalkoholats umsetzt, und daß man das so erhaltene Alkalimetallsalz in die entsprechende Säure und gegebenenfalls in ihr Dichlorhydrat überführt.
- Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Alkalimetallalkoholat das Kalium-tert.butylat ist.
- Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß man das Alkalimetallalkoholat und das Alkalimetall-halogenacetat in abnehmenden Mengen und in regelmäßigem Abstand in die Reaktion einführt, bis die Reaktion so vollständig wie möglich ist.

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-3, **dadurch gekennzeichnet**, daß man die Reaktion bei einer Temperatur zwischen 60 ° und 100 °C durchführt.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55