



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 354 968**

51 Int. Cl.:
C07D 211/22 (2006.01)
C07C 69/738 (2006.01)
C07C 259/06 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **99928753 .5**
96 Fecha de presentación : **17.06.1999**
97 Número de publicación de la solicitud: **1091938**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.04.2001**

54 Título: **Derivados de piperidina antihistamínicos e intermedios para la preparación de los mismos.**

30 Prioridad: **02.07.1998 US 109542**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
21.03.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
21.03.2011

73 Titular/es: **AVENTISUB II Inc.**
3711 Kennett Pike, Suite 200
Greenville, Delaware 19807, US

72 Inventor/es: **Brown, Paul, W. y**
Ayers, Timothy, A.

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

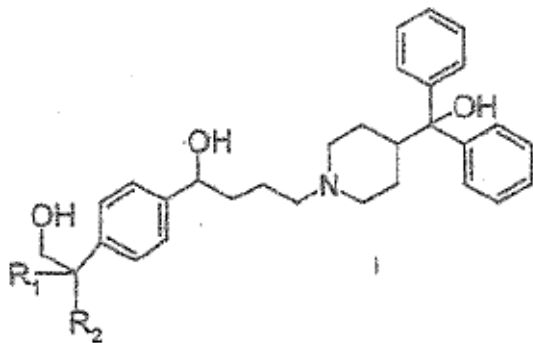
ES 2 354 968 T3

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

DESCRIPCIÓN

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a nuevos derivados de piperidina de fórmula (I) y a un proceso para la preparación de los mismos.



5

en donde

R₁ es H o alquilo C₁-C₆ en donde el resto alquilo C₁-C₆ es lineal o ramificado;

R₂ es -COOH o -COOalquilo en donde el resto alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono y es lineal o ramificado; o

10 estereoisómeros o sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

La terfenadina, α-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinbutanol, es un agente antihistamínico conocido que se comercializa actualmente con el nombre Seldane® con una dosificación recomendada de 60 mg dos veces al día (Ver PHYSICIAN'S DESK REFERENCE, Edición 52, 1998, págs. 1238-1244, Medical Economics Data, una división de Medical Economics Company, Inc. Montvale, Nueva Jersey). La terfenadina se describe en la Patente de los Estados Unidos 3.878.217, otorgada el 15 de abril de 1975. Sorken y Heel proporcionaron un estudio de las propiedades farmacodinámicas y la eficacia terapéutica de la terfenadina [*Drugs* 29, 34-56 (1985)]. El documento EP-A-0723958 describe la síntesis de derivados de terfenadina sustancialmente puros.

15

La terfenadina experimenta un intenso metabolismo de primer paso (99%) en dos metabolitos primarios (fexofenadina) y un metabolito inactivo desalquilado. La fexofenadina, también conocida como ácido 4-[1-hidroxi-4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinil]butil-α,α-dimetil-bencenoacético, se ha descrito como un agente antihistamínico con actividad oral en la Patente de los Estados Unidos No. 4.254.129, otorgada el 3 de marzo de 1981. Actualmente se comercializa con el nombre Allegra® (Ver PHYSICIAN'S DESK REFERENCE, Edición 52, 1998, págs. 1189-1190, Medical Economics Data, una división de Medical Economics Company, Inc. Montvale, Nueva Jersey).

20

El documento WO-A-96/35667 se refiere a derivados de piperidina, en particular a derivados de alfa-(alquilfenil sustituido)-4(hidroxidifenilmetil)-1-piperidina butanol y sus usos como antihistaminas, agentes antialérgicos y broncodilatadores. La Patente de los Estados Unidos 5.654.433 describe un proceso para preparar derivados de piperidina similares. En ambas divulgaciones, los derivados de piperidina tienen un -CH₂OH, -COOH o -COOalquilo simple en la posición bencilo.

25

El ácido 4-(ciclopropilcarbonil)-bencenoacético y el éster correspondiente se conocen de *J. Med. Chem.*, 1973, 16(5), pág. 488, y se describe un método de preparación en DE-A-2134743.

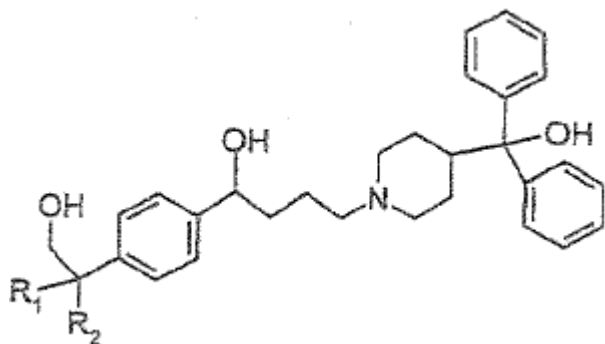
30

COMPENDIO DE LA INVENCION

Un objeto de la presente invención es proporcionar nuevos derivados de piperidina de fórmula (I) útiles para el tratamiento de trastornos alérgicos. Un objeto adicional es proporcionar un proceso para la preparación de tales derivados y proporcionar nuevos intermediarios útiles para la preparación de los mismos.

35

Por consiguiente, de acuerdo con un primer aspecto de la invención se proporciona un compuesto de fórmula



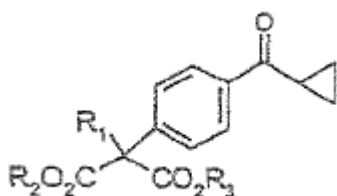
en donde

R₁ es H o alquilo C₁-C₆ y el resto alquilo C₁-C₆ es lineal o ramificado;

R₂ es -COOH o -COOalquilo y el resto alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono y es lineal o ramificado; o

5 estereoisómeros o sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

De acuerdo con un segundo aspecto de la invención se proporciona un compuesto intermediario de fórmula

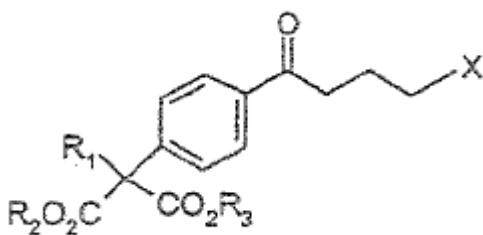


en donde

R₁ es H o alquilo C₁-C₆ y el resto alquilo C₁-C₆ es lineal o ramificado;

10 R₂ y R₃ son cada uno independientemente alquilo C₁-C₆ y el resto alquilo C₁-C₆ es lineal o ramificado; o estereoisómeros del mismo.

De acuerdo con un tercer aspecto de la invención se proporciona un compuesto intermediario de fórmula



en donde

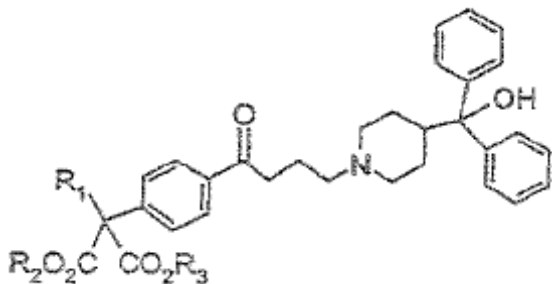
15 R₁ es H o alquilo C₁-C₆ y el resto alquilo C₁-C₆ es lineal o ramificado;

R₂ y R₃ son cada uno independientemente alquilo C₁-C₆ y el resto alquilo C₁-C₆ es lineal o ramificado;

X es Cl, Br o I; o

estereoisómeros del mismo.

De acuerdo con un cuarto aspecto de la invención se proporciona un compuesto de fórmula



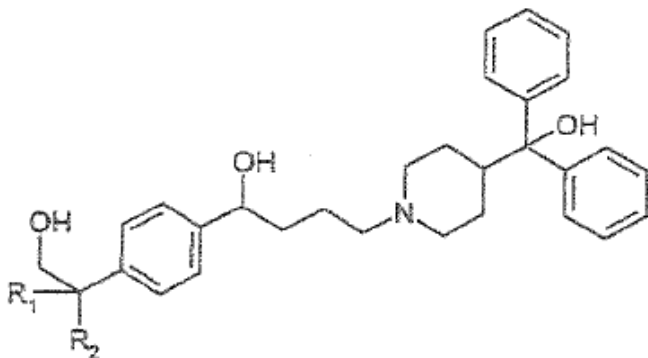
en donde

R₁ es H o alquilo C₁-C₆ y el resto alquilo C₁-C₆ es lineal o ramificado;

R₂ y R₃ son cada uno independientemente alquilo C₁-C₆ y el resto alquilo C₁-C₆ es lineal o ramificado; o

5 estereoisómeros o sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula



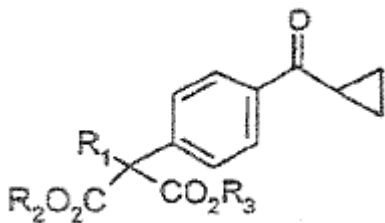
en donde

10 R₁ es H o alquilo C₁-C₆ y el resto alquilo C₁-C₆ es lineal o ramificado;

R₂ es -COOH o -COOalquilo y el resto alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono y es lineal o ramificado; o

estereoisómeros o sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende los pasos de:

15 (a) hacer reaccionar el compuesto de fórmula



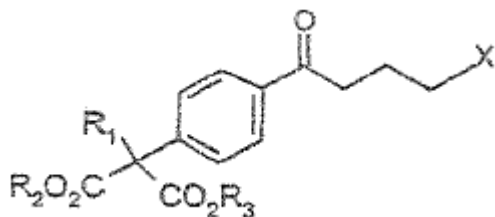
en donde

R₁ es H o alquilo C₁-C₆ y el resto alquilo C₁-C₆ es lineal o ramificado;

R₂ y R₃ son cada uno independientemente alquilo C₁-C₆ y el resto alquilo C₁-C₆ es lineal o ramificado; o

20 estereoisómeros del mismo;

con un haluro de hidrógeno adecuado para producir un diéster de ácido [4-(4-halo-1-oxo-butil)fenil]propanodioico de fórmula

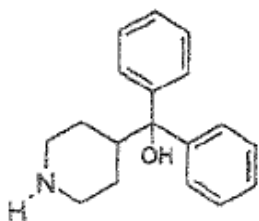


en donde

- 5 R_1 es H o alquilo C_1-C_6 y el resto alquilo C_1-C_6 es lineal o ramificado;
 R_2 y R_3 son cada uno independientemente alquilo C_1-C_6 y el resto alquilo C_1-C_6 es lineal o ramificado;
 X es Cl, Br o I; o

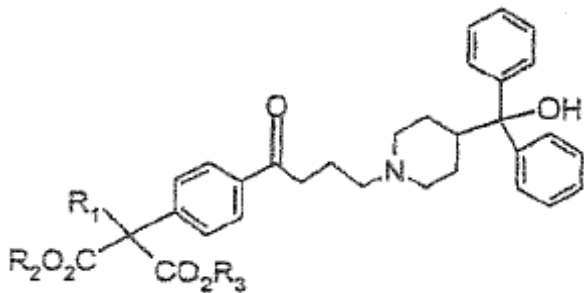
estereoisómeros del mismo;

- (b) hacer reaccionar el diéster de ácido [4-(4-halo-1-oxo-butil)fenil]propanodioico con un compuesto de fórmula



10

para producir un compuesto de diéster de ácido [4-[4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinil]-1-oxobutil]fenil]propanodioico de fórmula

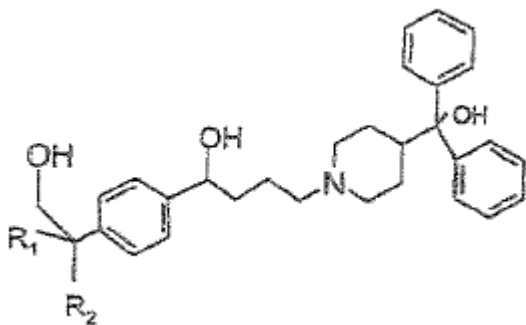


en donde

- 15 R_1 es H o alquilo C_1-C_6 y el resto alquilo C_1-C_6 es lineal o ramificado;
 R_2 y R_3 son cada uno independientemente alquilo C_1-C_6 y el resto alquilo C_1-C_6 es lineal o ramificado; o

estereoisómeros o sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo;

- 20 (c) hacer reaccionar el compuesto de diéster de ácido [4-[4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinil]-1-oxobutil]fenil]propanodioico con un agente reductor selectivo adecuado para proporcionar un compuesto de éster de ácido 4-[1-hidroxi-4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinil]butil]- α -(hidroximetil)-bencenoacético de fórmula



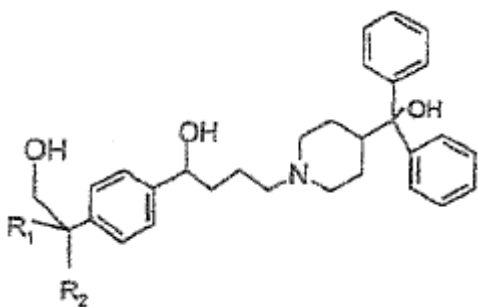
en donde

R₁ es H o alquilo C₁-C₆ y el resto alquilo C₁-C₆ es lineal o ramificado;

R₂ es -COOalquilo y el resto alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono y es lineal o ramificado; o

5 estereoisómeros o sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, y

(d) hidrolizar opcionalmente el compuesto de éster de ácido 4-[1-hidroxi-4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinil]butil]-α-(hidroximetil)-bencenoacético para producir un compuesto de fórmula



en donde

10 R₁ es H o alquilo C₁-C₆ y el resto alquilo C₁-C₆ es lineal o ramificado;

R₂ es -COOH, o

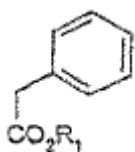
estereoisómeros o sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo;

con la condición de que cada uno de los grupos ceto presentes en los compuestos descritos en los pasos a-b estén opcionalmente protegidos o desprotegidos.

15 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona un proceso para preparar un compuesto de la reivindicación 1,

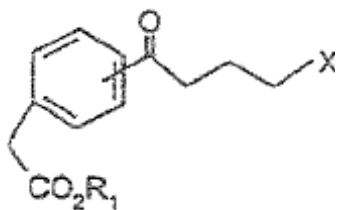
que comprende los pasos de:

a) hacer reaccionar un éster de ácido bencenoacético de fórmula



20 en donde

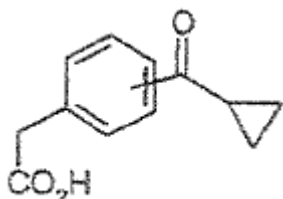
R₁ es alquilo C₁-C₆ y el resto alquilo C₁-C₆ es lineal o ramificado; con un butirilhaluro 4-halo-sustituido en condiciones de Friedel-Crafts para proporcionar una mezcla de éster de ácido ω-halo-α-ceto-bencenoacético para- y meta-sustituido de fórmula



en donde

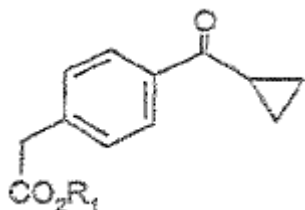
R₁ es como se definió anteriormente en la presente y X es Cl, Br o I;

- 5 (b) hidrolizar la mezcla de éster de ácido (ω-halo-α-ceto sustituido bencenoacético para- y meta-sustituido para proporcionar una mezcla de éster de ácido (ciclopropilcarbonil)bencenoacético para- y meta-sustituido de fórmula



(c) cristalizar y aislar selectivamente el ácido 4-(ciclopropilcarbonil)bencenoacético sustancialmente puro;

(d) esterificar el ácido 4-(ciclopropilcarbonil)bencenoacético sustancialmente puro para proporcionar un éster de ácido 4-(ciclopropilcarbonil)bencenoacético correspondiente de fórmula

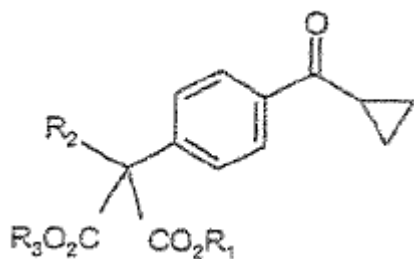


10

en donde

R₁ es alquilo C₁-C₆ y el resto alquilo C₁-C₆ es lineal o ramificado;

(e) acilar el éster de ácido (ciclopropilcarbonil)bencenoacético para proporcionar un diéster de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]propanodioico de fórmula



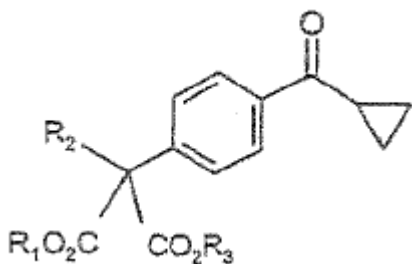
15

en donde

R₂ es H; y

R₁ y R₃ son cada uno independientemente alquilo C₁-C₆ y el resto alquilo C₁-C₆ es lineal o ramificado;

- 20 (f) alquilar opcionalmente el diéster de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]propanodioico para proporcionar un diéster de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]propanodioico de fórmula



en donde

R₂ es alquilo C₁-C₆ y el resto alquilo C₁-C₆ es lineal o ramificado y R₁ y R₃ son cada uno independientemente alquilo C₁-C₆ y el resto alquilo C₁-C₆ es lineal o ramificado;

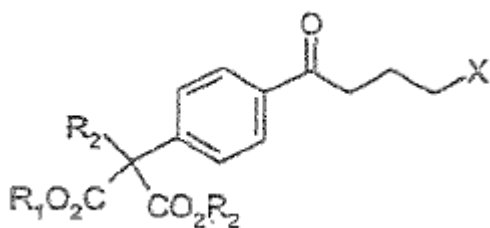
5

(g) hacer reaccionar el diéster de ácido [4-(ciclopropilcarbonyl)fenil]propanodioico en donde

R₂ es H o alquilo C₁-C₆ y el resto alquilo C₁-C₆ es lineal o ramificado; y

R₁ y R₃ son cada uno independientemente alquilo C₁-C₆ y el resto alquilo C₁-C₆ es lineal o ramificado;

con un haluro de hidrógeno adecuado para producir un diéster de ácido [4-(4-halo-1-oxo-butil)fenil]propanodioico de fórmula



10

en donde

R₂ es H o alquilo C₁-C₆ y el resto alquilo C₁-C₆ es lineal o ramificado;

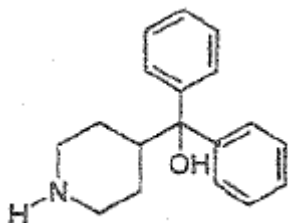
R₁ y R₃ son alquilo C₁-C₆ y el resto alquilo C₁-C₆ es lineal o ramificado;

X es Cl, Br o I o

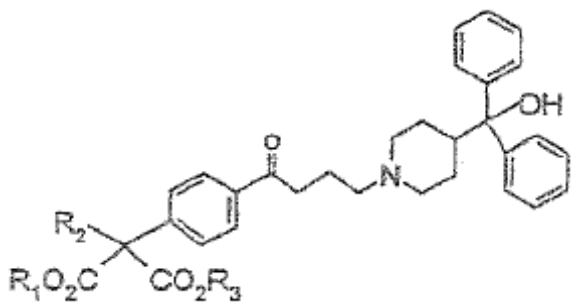
15

estereoisómeros del mismo;

(h) hacer reaccionar el diéster de ácido [4-(4-halo-1-oxo-butil)fenil]propanodioico con un compuesto de fórmula



para producir un compuesto de diéster de ácido [4-[4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinil]-1-oxobutil]fenil]propanodioico de fórmula



en donde

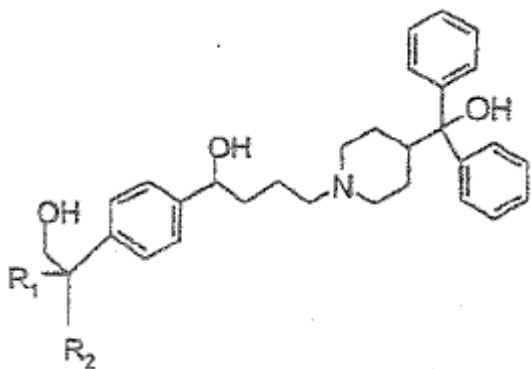
R₂ es H o alquilo C₁-C₆ en donde el resto alquilo C₁-C₆ es lineal o ramificado;

5

R₁ y R₃ son cada uno independientemente alquilo C₁-C₆ en donde el resto alquilo C₁-C₆ es lineal o ramificado;

estereoisómeros o sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo;

(i) hacer reaccionar el compuesto de diéster de ácido [4-[4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinil]-1-oxobutil]fenil]propanodioico con un agente reductor selectivo adecuado para proporcionar un compuesto de éster de ácido 4-[1-hidroxi-4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinil]butil]-α-(hidroximetil)-bencenoacético de fórmula



10

en donde

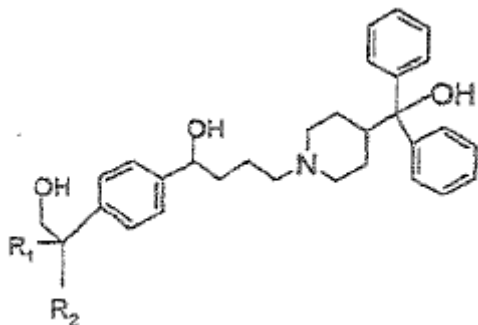
R₂ es H o alquilo C₁-C₆ en donde el resto alquilo C₁-C₆ es lineal o ramificado;

R₁ es -COOalquilo en donde el resto alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono y es lineal o ramificado; o

estereoisómeros o sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo; y

15

(j) hidrolizar opcionalmente el compuesto de éster de ácido 4-[1-hidroxi-4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinil]butil]-α-(hidroximetil)-bencenoacético para producir un compuesto de fórmula



en donde

R₂ es H o alquilo C₁-C₆ en donde el resto alquilo C₁-C₆ es lineal o ramificado;

R₁ es -COOH; o

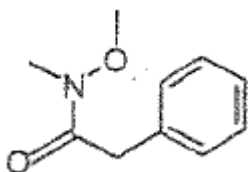
estereoisómeros o sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo;

con la condición de que cada uno de los grupos ceto presentes en los compuestos descritos en los pasos d-h estén opcionalmente protegidos o desprotegidos.

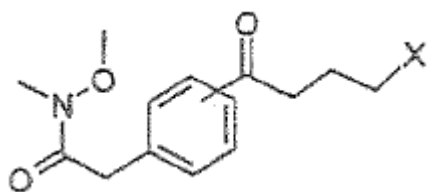
5 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona un proceso para preparar un compuesto de la reivindicación 1,

que comprende los pasos de:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula



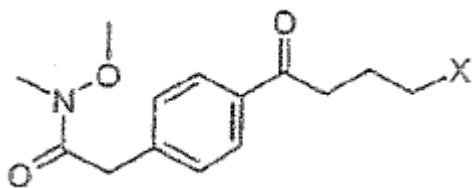
10 con un butirilhaluro 4-halo-sustituido en condiciones de Friedel-Crafts para proporcionar una mezcla de (4-halo-1-oxobutil)-N-metoxi-N-metil-bencenoacetamida para- y meta- sustituida de fórmula



en donde

X es Cl, Br o I;

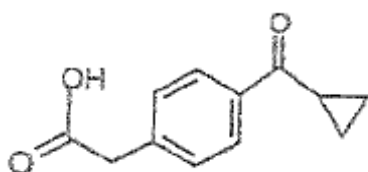
15 (b) cristalizar y aislar selectivamente [4-(4-halo-1-oxobutil)-N-metoxi-N-metil-bencenoacetamida sustancialmente pura de fórmula



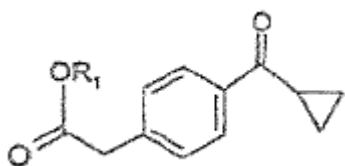
en donde

X es Cl, Br o I;

20 (c) hidrolizar la [4-(4-halo-1-oxobutil)-N-metoxi-N-metil-bencenoacetamida sustancialmente pura para proporcionar un ácido (ciclopropilcarbonyl)bencenoacético de fórmula



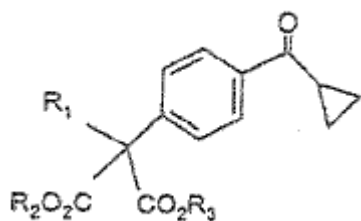
(d) esterificar el ácido (ciclopropilcarbonyl)bencenoacético para proporcionar un éster de ácido (ciclopropilcarbonyl)bencenoacético de fórmula



en donde

R₁ es alquilo C₁-C₆ en donde el resto alquilo C₁-C₆ es lineal o ramificado;

(e) acilar el éster de ácido (ciclopropilcarbonyl)bencenoacético para proporcionar un diéster de ácido [4-(ciclopropilcarbonyl)fenil]propanodioico de fórmula



5

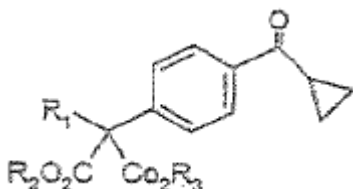
en donde

R₁ es H;

R₂ y R₃ son cada uno independientemente alquilo C₁-C₆ en donde el resto alquilo C₁-C₆ es lineal o ramificado;

10

(f) alquilar opcionalmente el diéster de ácido [4-(ciclopropilcarbonyl)fenil]propanodioico para proporcionar un diéster de ácido [4-(ciclopropilcarbonyl)fenil]propanodioico de fórmula

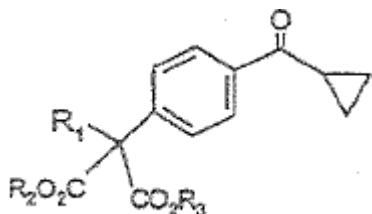


en donde

R₁ es alquilo C₁-C₆ en donde el resto alquilo C₁-C₆ es lineal o ramificado y R₂ y R₃ son cada uno independientemente alquilo C₁-C₆ en donde el resto alquilo C₁-C₆ es lineal o ramificado;

15

(g) hacer reaccionar el diéster de ácido [4-(ciclopropilcarbonyl)fenil]propanodioico de fórmula



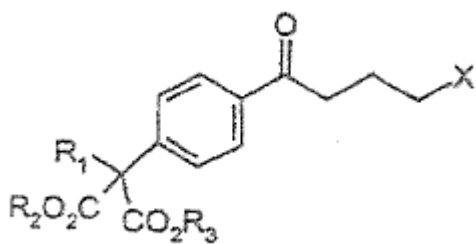
en donde

R₁ es H o alquilo C₁-C₆ en donde el resto alquilo C₁-C₆ es lineal o ramificado

R₂ y R₃ son cada uno independientemente alquilo C₁-C₆ en donde el resto alquilo C₁-C₆ es lineal o ramificado,

20

con un haluro de hidrógeno adecuado para producir un diéster de ácido [4-(4-halo-1-oxo-butil)fenil]propanodioico de fórmula



en donde

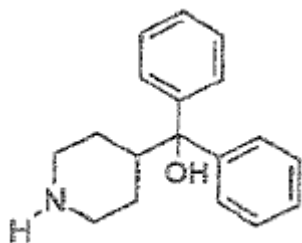
R₁ es H o alquilo C₁-C₆ en donde el resto alquilo C₁-C₆ es lineal o ramificado;

R₂ y R₃ son cada uno independientemente alquilo C₁-C₆ en donde el resto alquilo C₁-C₆ es lineal o ramificado;

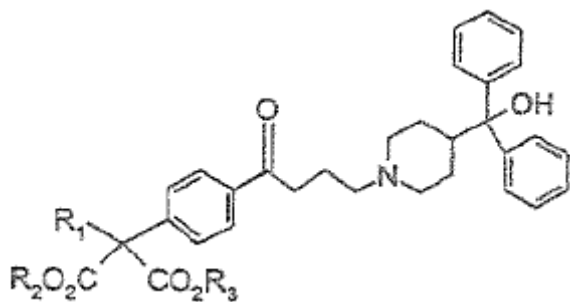
5

X es Cl, Br o I;

(h) hacer reaccionar el diéster de ácido [4-(4-halo-1-oxobutil)fenil]propanodioico con un compuesto de fórmula



para producir un compuesto de diéster de ácido [4-[4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinil]-1-oxobutil]fenil]propanodioico de fórmula



10

en donde

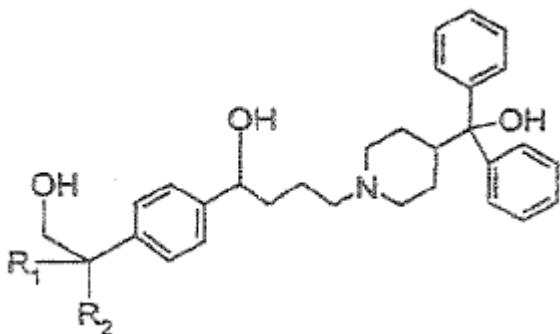
R₁ es H o alquilo C₁-C₆ en donde el resto alquilo C₁-C₆ es lineal o ramificado;

R₂ y R₃ son cada uno independientemente alquilo C₁-C₆ en donde el resto alquilo C₁-C₆ es lineal o ramificado; o

estereoisómeros o sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo;

15

(i) hacer reaccionar el compuesto de diéster de ácido [4-[4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinil]-1-oxobutil]fenil]propanodioico con un agente reductor selectivo adecuado para proporcionar un compuesto de éster de ácido 4-[1-hidroxi-4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinil]butil]-α-(hidroximetil)-bencenoacético de fórmula



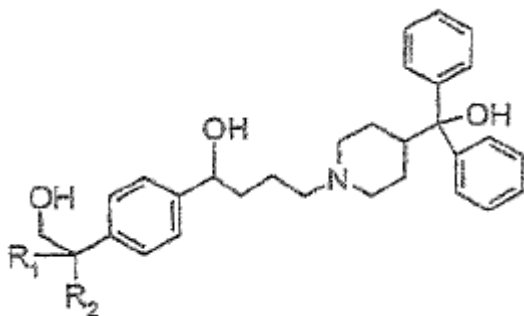
en donde

R₁ es H o alquilo C₁-C₆ en donde el resto alquilo C₁-C₆ es lineal o ramificado;

R₂ es -COOalquilo en donde el resto alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono y es lineal o ramificado; o

5 estereoisómeros o sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo; y

(j) hidrolizar opcionalmente el compuesto de éster de ácido 4-[1-hidroxi-4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinil]butil]-α-(hidroximetil)-bencenoacético para producir un compuesto de fórmula



en donde

10 R₁ es H o alquilo C₁-C₆ en donde el resto alquilo C₁-C₆ es lineal o ramificado

R₂ es -COOH; o

estereoisómeros o sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo;

con la condición de que cada uno de los grupos ceto presentes en los compuestos descritos en los pasos c-h estén opcionalmente protegidos o desprotegidos.

15 Adicionalmente, es un objeto de la presente invención proporcionar un uso de un compuesto de fórmula (I) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos alérgicos mediados por histamina.

Además, es un objeto de la presente invención proporcionar una composición que comprende una cantidad analizable de un compuesto de fórmula (I) en mezcla o de otra forma en asociación con uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables.

20 Otro objeto de la presente invención es proporcionar nuevos procesos para la preparación de intermediarios útiles para la síntesis de fexofenadina y compuestos relacionados.

Tras el estudio adicional de la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, serán evidentes para los expertos en la técnica objetos y ventajas adicionales de la presente invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

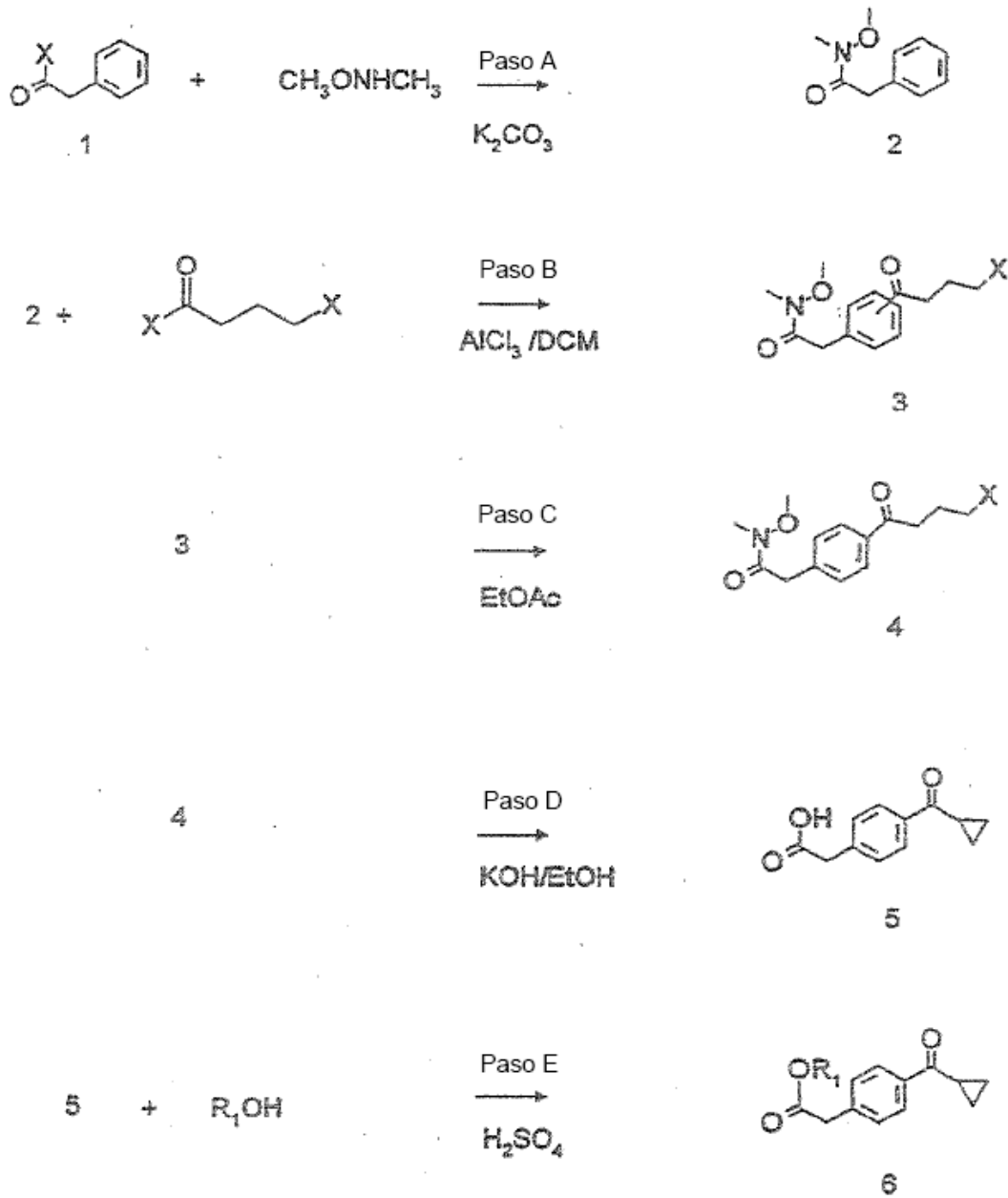
25 Los compuesto de fórmula (I) pueden prepararse usando técnicas y procedimientos bien conocidos y apreciados por un experto en la técnica.

Tal como se usa en la presente, grupos alquilo lineales o ramificados con 1 a 6 átomos de carbono tal como se denominan en la presente son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo y pentilo y hexilo de cadena lineal y ramificada.

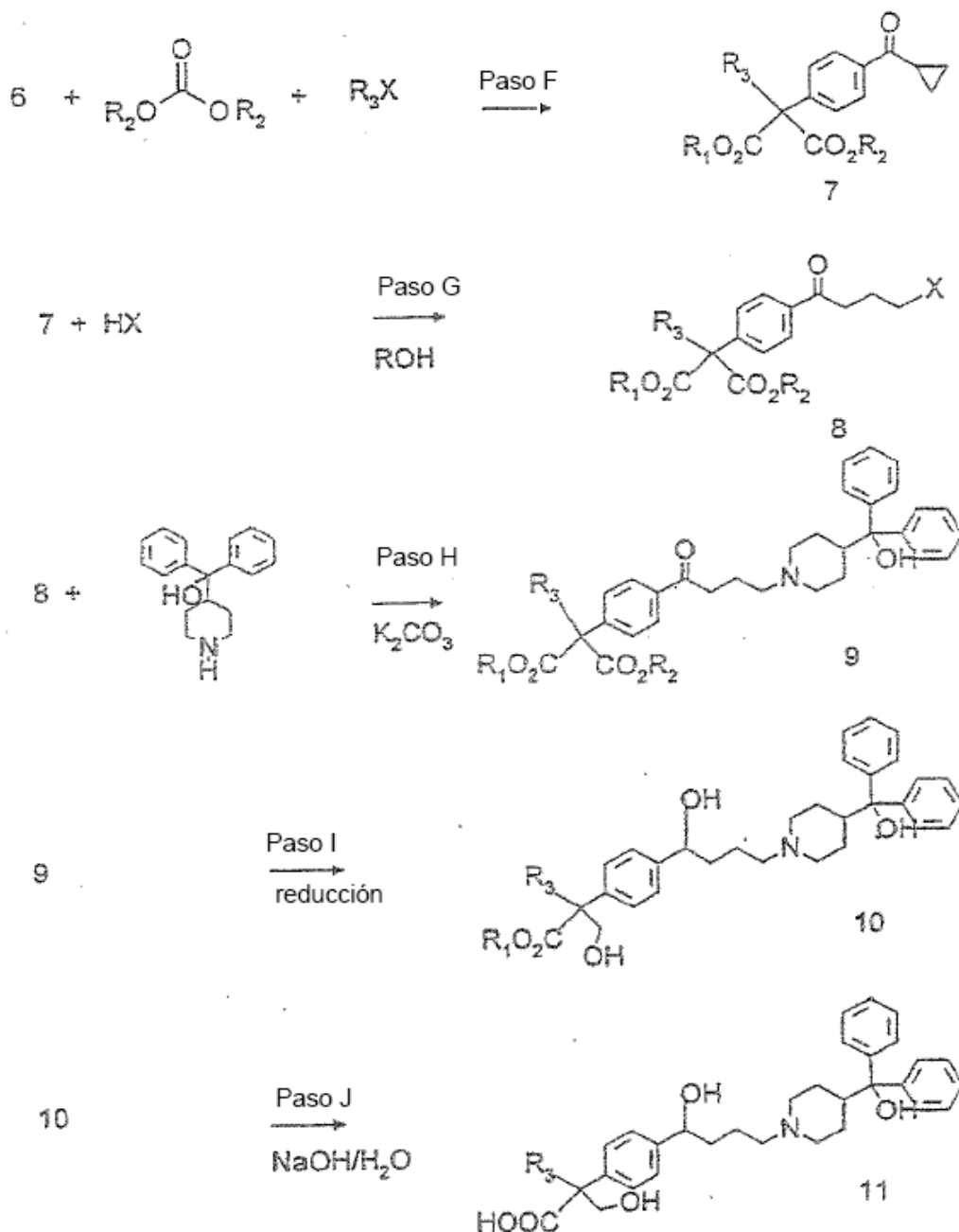
5 Los derivados de piperidina de fórmula (I) pueden formar sales farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención son aquellas de cualquier ácido inorgánico u orgánico adecuado. Los ácidos inorgánicos adecuados son, por ejemplo, ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico y fosfórico. Los ácidos orgánicos adecuados incluyen ácidos carboxílicos, tales como, ácidos acético, propiónico, glicólico, láctico, pirúvico, malónico, succínico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, ciclámico, ascórbico, maleico, hidroximaleico y dihidroximaleico, benzoico, fenilacético, 4-aminobenzoico, 4-hidroxibenzoico, 10 antranílico, cinámico, salicílico, 4-aminosalicílico, 2-fenoxibenzoico, 2-acetoxibenzoico y mandélico, ácidos sulfónicos, tales como, ácidos metanosulfónico, etanosulfónico y β -hidroxietanosulfónico. También se incluyen sales no tóxicas de los compuestos de la fórmula identificada anteriormente formadas con bases orgánicas o inorgánicas dentro del alcance de la presente invención e incluyen, por ejemplo, aquellas de metales alcalinos, tales como, sodio, potasio y litio, metales alcalinotérreos, por ejemplo, calcio y magnesio, metales ligeros de grupo IIIA, por ejemplo, aluminio, aminas orgánicas, tales como, aminas primarias, secundarias y terciarias, por ejemplo, ciclohexilamina, etilamina, piridina, 15 metilaminoetanol y piperazina. Las sales se preparan mediante medios convencionales, tales como por ejemplo, tratar un derivado de piperidina de fórmula (I) con un ácido o base apropiados.

20 El nuevo proceso para preparar los derivados de piperidina de fórmula (I) se establece en el Esquema A. En el Esquema A, R_1 y R_2 son alquilo C_1-C_6 en donde el resto alquilo C_1-C_6 es lineal o ramificado; R_3 es H o alquilo C_1-C_6 en donde el resto alquilo C_1-C_6 es lineal o ramificado; y X es Cl, Br o I.

ESQUEMA A



Cont. ESQUEMA A

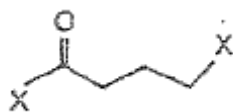


El Esquema A proporciona un procedimiento sintético general para preparar los compuestos de fórmula (I).

En el paso A, se hace reaccionar un haluro de fenilacetilo (1) en donde X es Cl, Br o I, con clorhidrato de N-O-dimetilhidroxilamina para proporcionar N-metoxi-N-metil bencenoacetamida (2).

- 5 Por ejemplo, un haluro de fenilacetilo adecuado (1) se pone en contacto con un exceso molar de carbonato de potasio en un disolvente adecuado tal como tolueno. Los haluros de fenilacetilo adecuados incluyen cloruro de fenilacetilo, bromuro de fenilacetilo o yoduro de fenilacetilo. Un haluro de fenilacetilo preferido es cloruro de fenilacetilo. Luego se agrega un equivalente molar de clorhidrato de N-O-dimetilhidroxilamina disuelto en agua. La mezcla de reacción se agita durante un período de tiempo que varía de 1 a 24 horas en un rango de temperatura de 0°C a 60°C.
- 10 Un tiempo de agitación preferido es 3 horas. Una temperatura preferida es 25°C. La N-metoxi-N-metil-bencenoacetamida (2) se recupera de la zona de reacción mediante métodos de extracción como se conocen en la técnica.

En el paso B, la N-metoxi-N-metil-bencenoacetamida (2) se acila con un butirilhaluro 4-halo-sustituido adecuado de fórmula



en donde cada X es independientemente Cl, Br o I;

- 5 en condiciones de Friedel-Crafts para proporcionar una mezcla de ω -halo- α -ceto-bencenoacetamida para, meta sustituida (3). De forma sorprendente, el isómero para se aísla fácilmente mediante cristalización posterior como se establece en el paso C.

10 Por ejemplo, en el paso B, se pone en contacto N-metoxi-N-metilbencenoacetamida (2) con butirilhaluro 4-halo-sustituido adecuado en las condiciones generales de una acilación Friedel-Crafts usando un ácido Lewis adecuado. Ejemplos de butirilhaluros sustituidos con 4-halo adecuados incluyen 4-clorobutirilcloruro, 4-bromobutirilbromuro y similares. Un butirilhaluro 4-halo-sustituido preferido es 4-clorobutirilcloruro. La reacción se lleva a cabo en un disolvente, tal como disulfuro de carbono, 1,2-dicloroetano, n-hexano, acetonitrilo, 1-nitropropano, nitrometano, éter dietílico, tetracloruro de carbono, cloruro de metileno, tetracloroetano o nitrobenzono, siendo diclorometano el disolvente preferido. El tiempo de reacción varía de aproximadamente 1/2 hora a 25 horas en un rango de temperatura de 0°C a 15 40°C. Un tiempo de agitación preferido es 6 horas. Una temperatura preferida es 40°C. La mezcla de ω -halo- α -ceto-bencenoacetamida para, meta sustituida (3) se recupera de la zona de reacción mediante un aplacador acuoso seguido de métodos de extracción como se conocen en la técnica.

20 Los ácidos Lewis adecuados para la reacción de acilación descrita en el paso B son bien conocidos y apreciados en la técnica. Son ejemplos de ácidos Lewis adecuados, tricloruro de boro, cloruro de aluminio, tetracloruro de titanio, trifluoruro de boro, tetracloruro de estaño y cloruro de zinc. La selección y utilización de ácidos Lewis adecuados para la reacción de acilación del paso B son bien conocidas y apreciadas por un experto en la técnica.

La ω -halo- α -ceto-bencenoacetamida para-sustituida (3) se purifica mediante técnicas de recrystalización como se establece en el paso C.

25 Por ejemplo, el producto de los métodos de extracción como se establece en el paso B se agita en un disolvente orgánico adecuado tal como una mezcla de heptano/acetato de etilo (aprox. 4:1) y se recoge. El sólido se disuelve en un disolvente adecuado tal como acetato de etilo en un rango de temperatura de 25°C a 76°C. Una temperatura preferida es 76°C. La solución luego se pone en contacto con carbón. Esta mezcla luego se filtra y diluye con un disolvente adecuado tal como heptano. La suspensión resultante luego se calienta hasta que se obtiene una solución homogénea. La ω -halo- α -ceto-bencenoacetamida para-sustituida (4) sustancialmente pura se cristaliza 30 después de reposar a temperatura ambiente.

En el paso D, la ω -halo- α -ceto-bencenoacetamida para-sustituida (4) sustancialmente pura se hidroliza para proporcionar el ácido 4-(ciclopropilcarbonil)bencenoacético (5).

35 Por ejemplo, la ω -halo- α -ceto-bencenoacetamida para-sustituida (4) sustancialmente pura se pone en contacto con un exceso molar de una base apropiada tal como hidróxido de potasio en un disolvente adecuado tal como etanol. Los reactivos típicamente se agitan juntos durante un período de tiempo que varía de 1 a 24 horas en un rango de temperatura de 0°C a 78°C. Un tiempo de agitación preferido es 18 horas. Una temperatura preferida es 25°C. El ácido 4-(ciclopropilcarbonil)bencenoacético (5) se recupera de la zona de reacción mediante acidificación y métodos de extracción como se conocen en la técnica.

40 En el paso E, el ácido 4-(ciclopropilcarbonil)bencenoacético (5) se esterifica para proporcionar el éster de ácido 4-(ciclopropilcarbonil)bencenoacético (6) correspondiente.

45 Por ejemplo, el ácido 4-(ciclopropilcarbonil)bencenoacético (5) apropiado se hace reaccionar con un exceso de un alcohol C₁-C₆ apropiado que es lineal o ramificado en presencia de una cantidad catalítica de ácido mineral, tal como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, siendo preferido el ácido clorhídrico, en un rango de temperatura de 25°C a 78°C. Los reactivos típicamente se agitan juntos durante un período de tiempo que varía de 2 a 72 horas. Un tiempo de agitación preferido es 24 horas. Una temperatura preferida es 25°C. El éster de ácido 4-(ciclopropilcarbonil)bencenoacético (6) correspondiente se recupera de la zona de reacción mediante basificación y métodos de extracción como se conocen en la técnica. Puede purificarse mediante cromatografía en gel de sílice.

En el paso F, el éster de ácido 4-(ciclopropilcarbonil)bencenoacético (6) apropiado se acila con el agente acilante apropiado para proporcionar el diéster de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]propanodioico (7) correspondiente.

50 Por ejemplo, el éster de ácido 4-(ciclopropilcarbonil)bencenoacético (6) apropiado se hace reaccionar con un ligero exceso molar de un agente acilante adecuado. Los agentes acilantes adecuados incluyen dialquilcarbonatos, tales

como, dimetilcarbonato o dietilcarbonato; o cloroformatos, tales como, cloroformato de metilo o cloroformato de etilo. La reacción típicamente se lleva a cabo en un disolvente aprótico adecuado en presencia de una base no nucleofílica adecuada de aproximadamente 0,5 horas a 7 días y a una temperatura de aproximadamente 0°C hasta alcanzar la temperatura de reflujo del disolvente. Un tiempo de agitación preferido es 3 días. Una temperatura preferida es 25°C. Los disolventes adecuados para la reacción de acilación incluyen tetrahidrofurano, dioxano o terc-butil metil éter. Un disolvente preferido es tetrahidrofurano. Las bases no nucleofílicas adecuadas para la reacción de acilación incluyen bases inorgánicas, por ejemplo, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio o hidruros, por ejemplo, hidruro de sodio o hidruro de potasio o alcóxidos, por ejemplo, terc-butóxido de potasio. Una base preferida es bis(trimetilsilil)amida de sodio.

El derivado formado tras la acilación opcionalmente se alquila con un agente alquilante adecuado in situ posteriormente a la acilación. Los agentes alquilantes adecuados incluyen haluros de alquilo, tales como, yodometano, clorometano o bromometano; o dialquilsulfatos, tales como, dimetilsulfato o dietilsulfato. Los reactivos típicamente se agitan juntos durante un período de tiempo que varía de 1 a 48 horas en un rango de temperatura de 0°C a 30°C. Un tiempo de agitación preferido es 24 horas. Una temperatura preferida es 25°C.

El diéster de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]propanodioico (7) correspondiente se recupera de la zona de reacción mediante métodos de extracción como se conocen en la técnica. Puede purificarse mediante cromatografía en gel de sílice y/o recristalización.

Aunque no es necesaria su utilización en la acilación y posterior alquilación en el paso F, la funcionalidad ceto del éster de ácido 4-(ciclopropilcarbonil)benzoacético (6) puede protegerse con un grupo protector adecuado. La selección y utilización de grupos protectores adecuados para el grupo ceto de la estructura (6) son bien conocidas para un experto en la técnica y se describen en "Protective Groups in Organic Synthesis", Theodora W. Greene, Wiley (1981). Por ejemplo, los grupos protectores adecuados para la funcionalidad ceto incluyen cetales acíclicos tales como dimetil cetal; cetales cíclicos tales como 1,3-dioxanos y 1,3-dioxolanos; ditiocetales acíclicos tales como S,S-dimetil cetal; ditiocetales cíclicos tales como derivados de 1,3-ditiano y 1,3-ditolano; monotiocetales acíclicos; monotiocetales cíclicos tales como 1,3-oxatolano.

En el paso G, el diéster de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]propanodioico (7) apropiado tiene el anillo abierto para proporcionar el diéster de ácido [4-(4-halo-1-oxo-butil)fenil]propanodioico (8) correspondiente.

Por ejemplo, el diéster de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]propanodioico (7) apropiado se pone en contacto con un haluro de hidrógeno adecuado tal como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno o yoduro de hidrógeno en un disolvente orgánico adecuado o en ausencia de disolvente. Los disolventes orgánicos adecuados incluyen disolventes de alcohol, tales como, etanol, metanol, alcohol isopropílico o n-butanol; disolventes de hidrocarburo, tales como, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos halogenados, tales como, clorobenceno, cloroformo o cloruro de metileno o dimetilformamida o ácido acético o dioxano en un rango de temperatura de 0°C a 100°C. Se prefiere la ausencia de disolvente. Los reactivos típicamente se agitan juntos durante un período de tiempo que varía de 1 a 24 horas. Un tiempo de agitación preferido es 4 horas a 16 horas. Un rango de temperatura preferido es 60°C a 80°C. Si un disolvente está presente, el diéster de ácido [4-(4-halo-1-oxo-butil)fenil]propanodioico (8) se recupera de la zona de reacción mediante métodos de extracción como se conocen en la técnica y posterior evaporación del disolvente.

En el paso H, la funcionalidad halo del diéster de ácido [4-(4-halo-1-oxo-butil)fenil]propanodioico (8) apropiado se alquila con α -(4-piridil)benzhdrol (comercializado por Aldrich Chemicals) para proporcionar el diéster de ácido [4-[4-(4-hidroxdifenilmetil)-1-piperidinil]1-oxobutil]fenil]propanodioico (9) correspondiente.

Por ejemplo, la reacción de alquilación se lleva a cabo en un disolvente adecuado preferiblemente en presencia de una base no nucleofílica y opcionalmente en presencia de una cantidad catalítica de una fuente de yoduro, tal como yoduro de potasio o sodio. El tiempo de reacción varía de aproximadamente 4 horas a 7 días y la reacción varía de aproximadamente 25°C hasta alcanzar la temperatura de reflujo del disolvente. Un tiempo de agitación preferido es 3 días. La temperatura preferida es la temperatura de reflujo del disolvente. Los disolventes adecuados para la reacción de alquilación incluyen disolventes de alcohol tales como, metanol, etanol, alcohol isopropílico o n-butanol; disolventes de cetona, tales como, metil isobutil cetona; disolventes de hidrocarburo, tales como, benceno, tolueno o xileno, y mezclas de los mismos con agua; hidrocarburos halogenados, tales como, clorobenceno o cloruro de metileno o dimetilformamida. Un disolvente preferido es tolueno/agua (10:4). Las bases no nucleofílicas adecuadas para la reacción de alquilación incluyen bases inorgánicas, por ejemplo, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio o carbonato de potasio o bases orgánicas, tales como una trialkilamina, por ejemplo, trietilamina o piridina, o puede usarse un exceso de α -(4-piridil)benzhdrol. Una base preferida es carbonato de potasio.

El diéster de ácido [4-[4-(4-(hidroxdifenilmetil)-1-piperidinil)-1-oxobutil]fenil]propanodioico (9) correspondiente se recupera de la zona de reacción mediante métodos de extracción como se conocen en la técnica. Puede purificarse mediante cromatografía en gel de sílice.

Aunque no es necesaria su utilización en la alquilación del paso H, la funcionalidad ceto del diéster de ácido [(4-halo-1-oxo-butil)fenil]propanodioico (8) puede protegerse mediante un grupo protector adecuado. La selección y utilización de grupos protectores adecuados para el grupo ceto de la estructura (8) son bien conocidas para un experto

5 en la técnica y se describen en "Protective Groups in Organic Synthesis", Theodora W. Greene, Wiley (1981). Por ejemplo, los grupos protectores adecuados para la funcionalidad ceto incluyen cetales acíclicos tales como dimetil cetal; cetales cíclicos tales como 1,3-dioxanos y 1,3-dioxalanos; ditiocetales acíclicos tales como S,S-dimetil cetal; ditiocetales cíclicos tales como derivados de 1,3-ditiano y 1,3-ditilano; monotiocetales acíclicos; monotiocetales cíclicos tales como 1,3-oxatiolanos.

10 En el paso I, el diéster de ácido [4-[4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinil]-1-oxobutil]fenil]propanodioico (9) apropiado se reduce selectivamente en el éster de ácido 4-[1-hidroxi-4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinil]butil]- α -(hidroximetil)-bencenoacético (10) correspondiente. Esto se logra mediante la utilización de un agente reductor selectivo adecuado. Un agente reductor selectivo adecuado es un reactivo o combinación de reactivos que reducirán selectivamente solo un éster de la funcionalidad de diéster de ácido propanodioico en el resto hidroximetilo correspondiente mientras no se reduce el segundo éster de la funcionalidad de diéster de ácido propanodioico. Los agentes reductores selectivos adecuados incluyen tri-terc-butoxialuminohidruro de litio o la combinación de un silano adecuado y un catalizador en base a titanoceno adecuado.

15 Por ejemplo, el diéster de ácido [4-[4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinil]-1-oxobutil]fenil]propanodioico (9) apropiado se pone en contacto con un agente reductor selectivo adecuado tal como tri-terc-butoxialuminohidruro de litio en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano, éter dietílico o dioxano. Un disolvente preferido es tetrahidrofurano. Los reactivos típicamente se agitan juntos durante un período de tiempo que varía de 0,5 horas a 168 horas en un rango de temperatura de 0°C a 65°C. Un tiempo de agitación preferido es 48 horas. Una temperatura preferida es 25°C.

20 La reducción catalítica también puede emplearse en la preparación de éster de ácido 4-[1-hidroxi-4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinil]butil]- α -(hidroximetil)-bencenoacético (10) a partir de un diéster de ácido [4-[4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinil]-1-oxobutil]fenil]propanodioico (9) apropiado, usando, por ejemplo, un catalizador en base a titanoceno adecuado en el que un silano adecuado, tal como, polimetilhidrosiloxano, sirve como el reductor estequiométrico. Los catalizadores en base a titanoceno adecuados incluyen las especies catalíticas activas conocidas comúnmente como "Cp₂TiH". Es bien conocido para un experto en la técnica que las especies catalíticas activas "Cp₂TiH" pueden generarse, por ejemplo, mediante la adición de 2 equivalentes de bromuro de etil magnesio a 1 equivalente de Cp₂TiCl₂ en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano.

30 Por ejemplo, la reducción catalítica se lleva a cabo en un disolvente apropiado tal como tetrahidrofurano o éter dietílico o dioxano a una temperatura que varía de aproximadamente 25°C hasta alcanzar la temperatura de reflujo del disolvente. Una temperatura preferida para uso en la reacción catalítica es 65°C. El tiempo de reacción varía de aproximadamente 8 horas a 24 horas. Un tiempo de agitación preferido es 18 horas. El éster de ácido 4-[1-hidroxi-4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinil]butil]- α -(hidroximetil)-bencenoacético (10) se recupera de la zona de reacción después del tratamiento final con Bu₄NF y la utilización de métodos de extracción como se conocen en la técnica. Puede purificarse mediante cromatografía en gel de sílice.

35 Adicionalmente, una reducción catalítica quiral también puede emplearse en la preparación de éster de ácido 4-[1-hidroxi-4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinil]butil]- α -(hidroximetil)-bencenoacético (10) enantioméricamente puro a partir de diéster de ácido [4-[4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinil]-1-oxobutil]fenil]propanodioico (9) apropiado, usando un sistema de titanoceno quiral apropiado, tal como, por ejemplo, se describe en Journal of the American Chemical Society, 116, 11667-11670 (1994).

40 Tal como lo apreciaría un experto en la técnica, el diéster de ácido [4-[4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinil]-1-oxobutil]fenil]propanodioico (9) en donde el grupo ceto está protegido, debe hacerse reaccionar con un reactivo desprotector apropiado antes de la reacción de reducción descrita en el paso I. La selección y utilización de reactivos desprotectores apropiados son bien conocidas para un experto en la técnica y se describen en "Protective Groups in Organic Synthesis", Theodora W. Greene, Wiley (1981). Por ejemplo, puede lograrse la escisión de un grupo protector dimetilcetal en la funcionalidad ceto del diéster de ácido [4-[4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinil]-1-oxobutil]fenil]propanodioico (9) usando un yodotrimetilsilano o ácido diluido como se conoce en la técnica.

45 En el paso J, el éster de ácido 4-[1-hidroxi-4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinil]butil]- α -(hidroximetil)-bencenoacético (10) apropiado se hidroliza opcionalmente en el ácido 4-[1-hidroxi-4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinil]butil]- α -(hidroximetil)-bencenoacético (11) correspondiente.

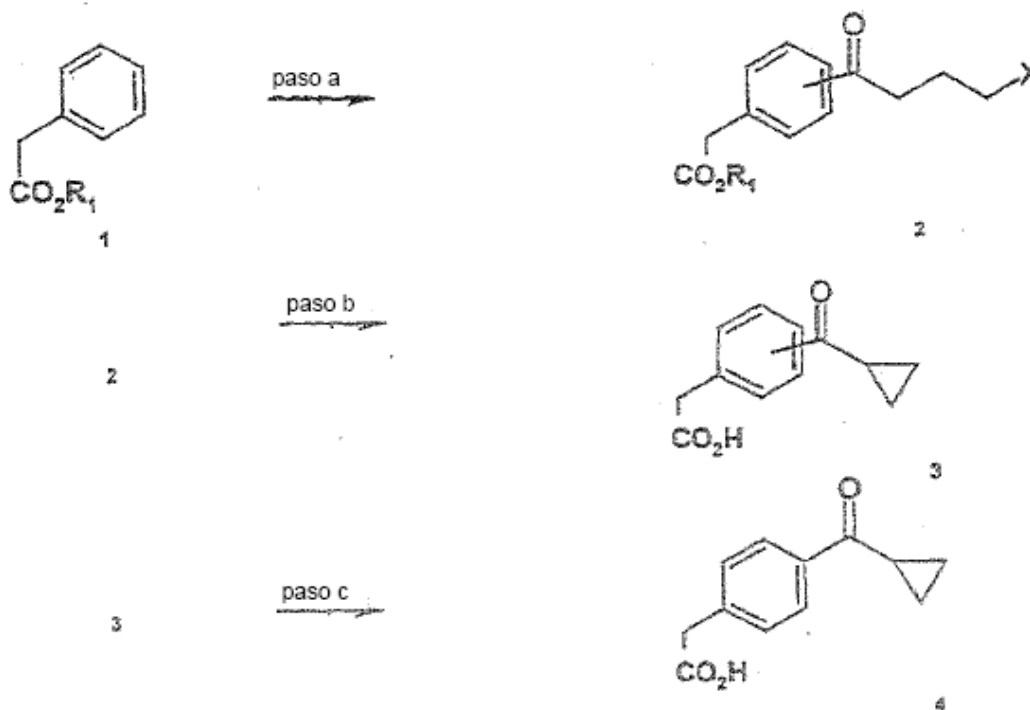
50 Por ejemplo, la hidrólisis puede lograrse usando métodos conocidos en la técnica tales como carbonato de potasio en metanol, amoníaco metanólico, carbonato de potasio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, hidróxido de sodio, hidróxido de magnesio, hidróxido de sodio/piridina en metanol, cianuro de potasio en etanol e hidróxido de sodio en alcoholes acuosos, siendo hidróxido de sodio el preferido. La reacción típicamente se lleva a cabo en un disolvente de alcohol inferior acuoso, tal como metanol, etanol, alcohol isopropílico, n-butanol, 2-etoxietanol o etilenglicol o piridina. Un disolvente preferible es una mezcla de tetrahidrofurano/metanol/agua (3:2:1). La reacción típicamente se lleva a cabo a temperaturas que varían de temperatura ambiente hasta alcanzar la temperatura de reflujo del disolvente. Una temperatura preferida es 65°C. Los reactivos típicamente se agitan juntos durante un período de tiempo que varía de 1 a 24 horas. Un tiempo de agitación preferido es 4 horas. El ácido 4-[1-hidroxi-4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinil]butil]- α -

(hidroximetil)-bencenoacético (11) se recupera de la zona de reacción mediante acidificación y métodos de extracción como se conocen en la técnica.

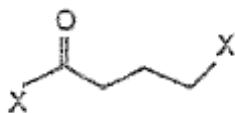
5 Evidentemente se entiende que el compuesto de fórmula (I) puede existir en una variedad de estereoisómeros. El compuesto tiene más de un centro quiral. Por ejemplo, el carbono bencílico al que se unen los grupos carboxilo, hidroximetilo y metilo puede existir en la forma (R) o (S). Adicionalmente, el carbono bencílico al que se unen los grupos hidroxil, hidrógeno y alquilamino puede existir en la forma (R) o (S). Se entiende adicionalmente que la presente invención abarca aquellos compuestos de fórmula (I) en cada una de sus diversas configuraciones estructurales y estereoisoméricas como isómeros individuales y como mezclas de isómeros.

10 Un nuevo proceso alternativo para la preparación de ácido 4-(ciclopropilcarbonyl)bencenoacético se establece en el Esquema B. Este compuesto es útil para la síntesis de compuestos de fórmula (I) así como también compuestos de fexofenadina y compuestos relacionados. En el Esquema B, R_1 es alquilo C_1-C_6 y el resto alquilo C_1-C_6 es lineal o ramificado.

Esquema B



15 En el paso a del Esquema B, el éster de ácido bencenoacético apropiado (1) en donde R_1 es alquilo C_1-C_6 y el resto alquilo C_1-C_6 es lineal o ramificado, se acila con un butirilhaluro 4-halo-sustituido adecuado de fórmula



en donde cada X es independientemente Cl, Br o I, en condiciones de Friedel-Crafts para proporcionar una mezcla de éster de ácido ω -halo- α -ceto-bencenoacético para, meta sustituido (2) en donde X es Cl, Br o I.

20 Por ejemplo, en el paso a, el éster de ácido bencenoacético (1) apropiado se pone en contacto con butirilhaluro 4-halo-sustituido en las condiciones generales de una acilación Friedel-Crafts usando un ácido Lewis adecuado. Ejemplos de butirilhaluros sustituidos con 4-halo adecuados incluyen 4-clorobutirilcloruro, 4-bromobutirilbromuro y similares. Un butirilhaluro 4-halo-sustituido preferido es 4-clorobutirilcloruro. La reacción se lleva a cabo en un disolvente, tal como disulfuro de carbono, 1,2-dicloroetano, n-hexano, acetonitrilo, 1-nitropropano, nitrometano, éter dietílico, tetracloruro de carbono, cloruro de metileno, tetracloroetano o nitrobenzono, siendo diclorometano el disolvente preferido. El tiempo de reacción varía de aproximadamente 1/2 hora a 25 horas en un rango de temperatura de 0°C a 40°C . Un tiempo de agitación preferido es 6 horas. Una temperatura preferida es 40°C . La mezcla de éster de ácido ω -halo- α -ceto-bencenoacético para, meta sustituido (2) se recupera de la zona de reacción mediante un aplacador acuoso

seguido de métodos de extracción como se conocen en la técnica.

5 Los ácidos Lewis adecuados para la reacción de acilación descrita en el paso a son bien conocidos y apreciados en la técnica. Son ejemplos de ácidos Lewis adecuados, tricloruro de boro, cloruro de aluminio, tetracloruro de titanio, trifluoruro de boro, tetracloruro de estaño y cloruro de zinc. La selección y utilización de ácidos Lewis adecuados para la reacción de acilación del paso a son bien conocidas y apreciadas por un experto en la técnica.

En el paso b del Esquema B, la mezcla de éster de ácido ω -halo- α -ceto-bencenoacético meta- y para-sustituido (2) se hidroliza para proporcionar una mezcla de ácido (ciclopropilcarbonil)bencenoacético meta- y para-sustituido (3).

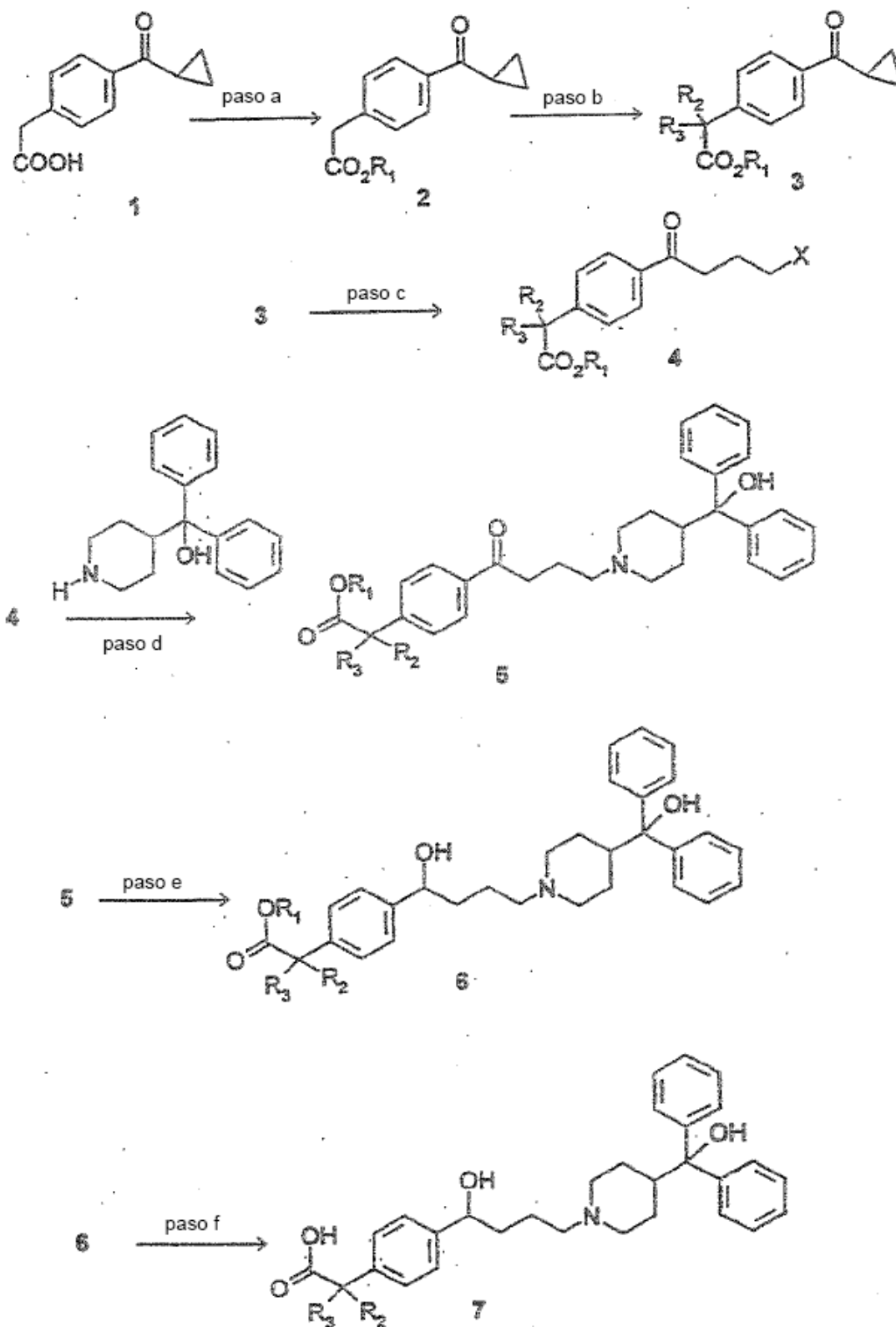
10 Por ejemplo, la mezcla de ácido ω -halo- α -ceto-bencenoacético meta- y para-sustituido (2) se pone en contacto con un exceso molar de una base apropiada tal como hidróxido de litio o hidróxido de potasio en un disolvente adecuado tal como etanol. Los reactivos típicamente se agitan juntos durante un período de tiempo que varía de 1 a 24 horas en un rango de temperatura de 0°C a 78°C. Un tiempo de agitación preferido es 18 horas. Una temperatura preferida es 25°C. El ácido (ciclopropilcarbonil)bencenoacético meta- y para-sustituido (3) se recupera de la zona de reacción mediante acidificación y métodos de extracción como se conocen en la técnica.

15 De forma sorprendente, el isómero para sustancialmente puro se aísla fácilmente mediante cristalización posterior como se establece en el paso c del Esquema B.

20 Por ejemplo, como se establece en el paso b, el producto de los métodos de extracción se disuelve en un disolvente orgánico adecuado tal como una mezcla de heptano/acetato de etilo (aprox.. 4:1) con calentamiento hasta alcanzar reflujo. La solución se trata con carbón y se filtra. Después del enfriamiento, el sólido resultante se recoge y recristaliza a partir de un disolvente orgánico adecuado tal como acetato de etilo/heptano. El ácido (ciclopropilcarbonil)bencenoacético para sustituido (4) sustancialmente puro se cristaliza después de reposar a temperatura ambiente.

25 Los siguientes ejemplos presentan síntesis típicas tal como se describen en los Esquemas A y B. Los materiales de partida para uso en los Esquemas A y B se encuentran fácilmente disponibles para un experto en la técnica. Estos ejemplos se entienden solamente como ilustrativos y no se pretende que limiten el alcance de la presente invención en ningún sentido. Tal como se usan en la presente (a lo largo de la memoria descriptiva), los siguientes términos tienen los significados indicados: "g" se refiere a gramos; "mmol" se refiere a milimoles; "mL" se refiere a mililitros; "pe" se refiere al punto de ebullición; "pf" se refiere a punto de fusión; "°C" se refiere a grados Celsius; "mm Hg" se refiere a milímetros de mercurio; " μ L" se refiere a microlitros; " μ g" se refiere a microgramos; y " μ M" se refiere a micromolar.

ESQUEMA C



En la etapa a del Esquema C, el ácido 4-(ciclopropilcarbonyl)benzoacético (1) se esterifica para proporcionar el éster de ácido 4-(ciclopropilcarbonyl)benzoacético (2) correspondiente en donde R₁ es alquilo C₁-C₆ y el resto alquilo C₁-C₆ es lineal o ramificado, en condiciones establecidas en el Esquema A, Paso E.

En el paso b del Esquema C, el éster de ácido 4-(ciclopropilcarbonyl)benzoacético (2) se alquila con un agente alquilante adecuado para proporcionar un éster de ácido [4-(ciclopropilcarbonyl)fenil]benzoacético alquilado correspondiente (3) en donde R₁ es como se definió anteriormente en el paso a y R₂ y R₃ son cada uno independientemente alquilo C₁-C₆ en donde el resto alquilo C₁-C₆ es lineal o ramificado.

Por ejemplo, la reacción típicamente se lleva a cabo en un disolvente aprótico adecuado en presencia de una base no nucleofílica adecuada. Los disolventes adecuados para la reacción de alquilación incluyen diglima, tetrahidrofurano, dioxano o terc-butil metil éter. Un disolvente preferido es diglima. Las bases no nucleofílicas adecuadas para la reacción de alquilación incluyen bis(trimetilsilil)amida de sodio, bases inorgánicas, por ejemplo, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, o hidruros, por ejemplo, hidruro de sodio o hidruro de potasio o alcóxidos, por ejemplo, terc-butóxido de potasio. Una base preferida es terc-butóxido de potasio. Los agentes alquilantes adecuados incluyen haluros de alquilo, tales como, yodometano, clorometano o bromometano; o dialquilsulfatos, tales como, dimetilsulfato o dietilsulfato. Los reactivos típicamente se agitan juntos durante un período de tiempo que varía de 1 a 48 horas en un rango de temperatura de 0°C a 80°C.

En el paso c del Esquema C, el éster de ácido [4-(ciclopropilcarbonyl)fenil]benzoacético alquilado apropiado (3) tiene el anillo abierto para proporcionar el éster de ácido [4-(4-halo-1-oxo-butil)fenil] benzoacético (4) correspondiente en donde R₁, R₂ y R₃ son como se definió anteriormente en el paso b y X es Cl, Br o I. La reacción se lleva a cabo en las condiciones establecidas en el paso G del Esquema A.

En el paso d, el éster de ácido [4-(4-halo-1-oxo-butil)fenil]benzoacético (4) apropiado se alquila con α-(4-piridil)benzhidrol para producir un éster de ácido [4-[4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinil]-1-oxobutil]fenil]benzoacético (5) en donde R₁, R₂ y R₃ son como se definió anteriormente en el paso b, en condiciones que se describieron anteriormente en la Patente de los Estados Unidos No. 4.254.129, cuya divulgación se incorpora a la presente a modo de referencia.

En el paso e del Esquema C, el éster de ácido [4-[4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinil]-1-oxobutil] fenil] benzoacético (5) apropiado se hace reaccionar con un agente reductor adecuado para producir un éster de ácido 4-[1-hidroxi-4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinil]butil]benzoacético (6) en donde R₁, R₂ y R₃ son como se definieron anteriormente en el paso b, en condiciones que se describieron anteriormente en la Patente de los Estados Unidos No. 4.254.129. Los agentes reductores adecuados incluyen, por ejemplo, borohidruro de sodio o borohidruro de potasio. La reducción catalítica usando, por ejemplo, catalizadores de níquel de Raney, paladio, platino o rodio, también puede emplearse en el paso e del Esquema C.

En el paso f del Esquema C, el éster de ácido 4-[1-hidroxi-4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinil]butil] benzoacético (6) se hidroliza opcionalmente para producir el ácido 4-[1-hidroxi-4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinil]butil]benzoacético (7) en donde R₂ y R₃ son como se definieron anteriormente en el paso b, en condiciones que se describieron anteriormente en la Patente de los Estados Unidos No. 4.254.129.

Aunque no es necesaria su utilización en los pasos de alquilación b y d, la funcionalidad ceto del éster de ácido 4-(ciclopropilcarbonyl)benzoacético (6) puede protegerse con un grupo protector adecuado. La selección y utilización de grupos protectores adecuados para el grupo ceto de la estructura (6) son bien conocidas para un experto en la técnica y se describen en "Protective Groups in Organic Synthesis", Theodora W. Greene, Wiley (1981). Por ejemplo, los grupos protectores adecuados para la funcionalidad ceto incluyen cetales acíclicos tales como dimetil cetal; cetales cíclicos tales como 1,3-dioxanos y 1,3-dioxalanos; ditiocetales acíclicos tales como S,S-dimetil cetal; ditiocetales cíclicos tales como derivados de 1,3-ditiano y 1,3-ditilano; monotiocetales acíclicos; monotiocetales cíclicos tales como 1,3-oxatiolanos.

Los siguientes ejemplos presentan síntesis típicas tales como las descritas en los Esquemas A, B y C. Los materiales de partida para uso en los Esquemas A, B y C se encuentran fácilmente disponibles para un experto en la técnica. Estos ejemplos se entienden solamente como ilustrativos y no se pretende que limiten el alcance de la presente invención en ningún sentido. Tal como se usan en la presente (a lo largo de la memoria descriptiva), los siguientes términos tienen los significados indicados: "g" se refiere a gramos; "mmol" se refiere a milimoles; "mL" se refiere a mililitros; "pe" se refiere al punto de ebullición; "pf" se refiere a punto de fusión; "°C" se refiere a grados Celsius; "mm Hg" se refiere a milímetros de mercurio; "μL" se refiere a microlitros; "μg" se refiere a microgramos; y "μM" se refiere a micromolar.

EJEMPLOS DE LA SÍNTESIS ESTABLECIDA EN EL ESQUEMA A

Paso A: Preparación de N-metoxi-N-metil-benzoacetamida

Disolver carbonato de potasio (100 g, 720 mmol) en agua (100 mL). Agregar una solución de cloruro de fenilacetilo (50 g, 320 mmol) en tolueno (250 mL). Luego agregar una solución de clorhidrato de N-O-dimetilhidroxilamina (32 g, 330 mmol) en agua (100 mL) por goteo durante una hora. Después de tres horas, agregar cuidadosamente ácido clorhídrico al 10% (250 mL) y terc-butil metil éter (125 mL). Separar la fase orgánica, lavar con ácido clorhídrico al 10% y solución de hidrogenocarbonato de sodio saturada. Secar sobre sulfato de magnesio anhidro y concentrar para proporcionar el compuesto del título (55 g, 95%).

Paso B: Preparación de [4-(4-cloro-1-oxobutil)]-N-metoxi-N-metil bencenoacetamida

5 Enfriar una suspensión de cloruro de aluminio (87 g, 650 mmol) en cloruro de metileno (100 mL) con un baño de hielo. Agregar cloruro de 4-clorobutirilo (51 g, 350 mL) por goteo durante 0,5 horas. Agregar N-metoxi-N-metil-bencenoacetamida (53 g, 300 mmol) durante 0,5 horas. Permitir que la solución resultante se entibie hasta alcanzar temperatura ambiente. Luego calentar a reflujo durante 6 horas. Enfriar la solución hasta alcanzar temperatura ambiente. Verter la solución en hielo (1L) y agregar cloruro de metileno (1 L). Separar la fase orgánica. Extraer la fase acuosa con cloruro de metileno (2 x 500 mL). Secar los orgánicos combinados sobre sulfato de magnesio anhidro y concentrarlos para proporcionar un sólido que contiene una mezcla aprox. 1:1 del compuesto del título y el isómero meta.

10 Paso C: Cristalización de [4-(4-cloro-1-oxobutil)]-N-metoxi-N-metil-bencenoacetamida

15 Suspender el sólido obtenido en el paso B en heptano/acetato de etilo (aprox. 4:1) y luego recogerlo. Disolver el sólido en acetato de etilo caliente y tratar la solución resultante con aprox. 5 g de carbón. Filtrar a través de tierra de diatomeas y agregar heptano (60 mL). Calentar la suspensión hasta obtener una solución homogénea. Permitir que la solución repose durante toda la noche a temperatura ambiente. Filtrar el sólido cristalino resultante y lavar con heptano para proporcionar [4-(4-cloro-1-oxobutil)]-N-metoxi-N-metil-bencenoacetamida purificada (20 g). Permitir que el agua madre repose durante 5 días y recoger una segunda cosecha del sólido cristalino (3,0 g) para obtener un total de 23 g (28%) de la [4-(4-cloro-1-oxobutil)]-N-metoxi-N-metil-bencenoacetamida purificada.

Paso D: Preparación de ácido 4-(ciclopropilcarbonil)bencenoacético

20 Agregar [4-(4-cloro-1-oxobutil)]-N-metoxi-N-metil-bencenoacetamida purificada (9,4 g, 330 mmol) a una solución de hidróxido de potasio (22,0 g) en etanol (160 mL). Agitar 18 horas. Verter la solución en ácido clorhídrico diluido (30 mL de ácido clorhídrico concentrado en 500 mL de agua). Extraer la solución con tres porciones de 500 mL de acetato de etilo. Secar las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio anhidro y concentrarlas para proporcionar el compuesto del título (6,4 g, 95%).

Paso E: Preparación de éster de etilo de ácido 4-(ciclopropilcarbonil)bencenoacético

25 Disolver ácido 4-(ciclopropilcarbonil)bencenoacético en etanol (150 mL) conteniendo ácido sulfúrico concentrado (10 gotas). Agitar 24 horas. Agregar trietilamina (2 mL) y concentrar la solución. Disolver el residuo en agua/acetato de etilo. Lavar la fase orgánica con solución de hidrogenocarbonato de sodio saturada, secar sobre sulfato de magnesio anhidro y concentrar. Purificar mediante cromatografía en gel de sílice (400 mL de gel de sílice, 20% de acetato de etilo/heptano como eluyente) para proporcionar el compuesto del título (7,0 g, 88%).

30 Paso E: Preparación de éster de metilo de ácido 4-(ciclopropilcarbonil)bencenoacético

35 Disolver ácido 4-(ciclopropilcarbonil)bencenoacético en metanol (100 mL) conteniendo ácido sulfúrico concentrado (10 gotas). Agitar 24 horas. Agregar trietilamina (2 mL) y concentrar la solución. Disolver el residuo en agua/acetato de etilo. Lavar la fase orgánica con solución de hidrogenocarbonato de sodio saturada, secar sobre sulfato de magnesio anhidro y concentrar. Purificar mediante cromatografía en gel de sílice (400 mL de gel de sílice, 20% de acetato de etilo/heptano como eluyente) para proporcionar el compuesto del título (4,6 g, 68%).

Paso F: Preparación de éster de dietilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]metil-propanodioico

40 Disolver ácido 4-(ciclopropilcarbonil)bencenoacético, éster de etilo (6,5 g, 28 mmol) y dietilcarbonato (4,0 g, 34 mmol) en tetrahidrofurano (100 mL). Agregar 62 mL (62 mmol) de una solución 1,0 molar de bis(trimetilsilil)amida de sodio en tetrahidrofurano durante 0,5 horas. Agitar 28 horas. Agregar yodometano (5,3 g, 35 mmol). Agitar 2 días. Agregar agua y acetato de etilo. Lavar la fase orgánica con salmuera, secar sobre sulfato de magnesio anhidro y concentrar. Purificar mediante cromatografía en gel de sílice (200 g de gel de sílice, acetato de etilo/heptano como eluyente) para proporcionar el compuesto del título (1,43 g, 17%).

Paso F: Preparación de éster de dimetilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]metil-propanodioico

45 Disolver ácido 4-(ciclopropilcarbonil)bencenoacético, éster de metilo (1,5 g, 6,0 mmol) y dimetilcarbonato (930 mg, 10,3 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL). Agregar 20 mL (20 mmol) de una solución 1,0 molar de bis(trimetilsilil)amida de sodio en tetrahidrofurano durante 0,5 horas. Agitar 3 días. Agregar yodometano (5,3 g, 35 mmol). Agitar 24 horas. Agregar agua y acetato de etilo. Lavar la fase orgánica con salmuera, secar sobre sulfato de magnesio anhidro y concentrar. Purificar mediante cromatografía en gel de sílice (50 g de gel de sílice, acetato de etilo/heptano como eluyente) para proporcionar el compuesto del título (315 mg, 16%).

50 Adicionalmente, los siguientes compuestos pueden prepararse mediante el procedimiento sintético representado en el Paso F:

diéster de etil metilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]metil-propanodioico

diéster de metil propilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]metil-propanodioico

diéster de butil metilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]metil-propanodioico
 diéster de metil pentilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]metil-propanodioico
 diéster de hexil metilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]metil-propanodioico
 diéster de etil propilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]metil-propanodioico
 5 diéster de butil etilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]metil-propanodioico
 diéster de etil pentilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]metil-propanodioico
 diéster de etil hexilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]metil-propanodioico
 éster de dipropilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]metil-propanodioico
 diéster de butil propilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]metil-propanodioico
 10 diéster de pentil propilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]metil-propanodioico
 diéster de hexil propilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]metil-propanodioico
 éster de dibutilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]metil-propanodioico
 diéster de butil pentilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]metil-propanodioico
 diéster de butil hexilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]metil-propanodioico
 15 éster de dipentilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]metil-propanodioico
 diéster de hexil pentilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]metil-propanodioico
 éster de dihexilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]metil-propanodioico
 éster de dietilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]etil-propanodioico
 éster de dimetilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]etil-propanodioico
 20 diéster de etil metilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]etil-propanodioico
 diéster de metil propilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]etil-propanodioico
 diéster de butil metilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]etil-propanodioico
 diéster de metil pentilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]etil-propanodioico
 diéster de hexil metilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]etil-propanodioico
 25 diéster de etil propilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]etil-propanodioico
 diéster de butil etilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]etil-propanodioico
 diéster de etil pentilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]etil-propanodioico
 diéster de etil hexilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]etil-propanodioico
 éster de dipropilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]etil-propanodioico
 30 diéster de butil propilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]etil-propanodioico
 diéster de pentil propilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]etil-propanodioico
 diéster de hexil propilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]etil-propanodioico
 éster de dibutilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]etil-propanodioico
 diéster de butil pentilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]etil-propanodioico
 35 diéster de butil hexilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]etil-propanodioico
 éster de dipentilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]etil-propanodioico
 diéster de hexil pentilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]etil-propanodioico
 éster de dihexilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]etil-propanodioico
 éster de dietilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]propil-propanodioico
 40 éster de dimetilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]propil-propanodioico
 diéster de etil metilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]propil-propanodioico
 diéster de metil propilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]propil-propanodioico
 diéster de butil metilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]propil-propanodioico
 diéster de metil pentilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]propil-propanodioico

diéster de hexil metilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]propil-propanodioico
 diéster de etil propilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]propil-propanodioico
 diéster de butil etilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]propil-propanodioico
 diéster de etil pentilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]propil-propanodioico
 5 diéster de etil hexilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]propil-propanodioico
 éster de dipropilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]propil-propanodioico
 diéster de butil propilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]propil-propanodioico
 diéster de pentil propilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]propil-propanodioico
 diéster de hexil propilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]propil-propanodioico
 10 éster de dibutilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]propil-propanodioico
 diéster de butil pentilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]propil-propanodioico
 diéster de butil hexilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]propil-propanodioico
 éster de dipentilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]propil-propanodioico
 diéster de hexil pentilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]propil-propanodioico
 15 éster de dihexilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]propil-propanodioico
 éster de dietilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]butil-propanodioico
 éster de dimetilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]butil-propanodioico
 diéster de etil metilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]butil-propanodioico
 diéster de metil propilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]butil-propanodioico
 20 diéster de butil metilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]butil-propanodioico
 diéster de metil pentilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]butil-propanodioico
 diéster de hexil metilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]butil-propanodioico
 diéster de etil propilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]butil-propanodioico
 diéster de butil etilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]butil-propanodioico
 25 diéster de etil pentilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]butil-propanodioico
 diéster de etil hexilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]butil-propanodioico
 éster de dipropilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]butil-propanodioico
 diéster de butil propilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]butil-propanodioico
 diéster de pentil propilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]butil-propanodioico
 30 diéster de hexil propilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]butil-propanodioico
 éster de dibutilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]butil-propanodioico
 diéster de butil pentilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]butil-propanodioico
 diéster de butil hexilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]butil-propanodioico
 éster de dipentilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]butil-propanodioico
 35 diéster de hexil pentilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]butil-propanodioico
 éster de dihexilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]butil-propanodioico
 éster de dietilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]pentil-propanodioico
 éster de dimetilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]pentil-propanodioico
 diéster de etil metilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]pentil-propanodioico
 40 diéster de metil propilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]pentil-propanodioico
 diéster de butil metilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]pentil-propanodioico
 diéster de metil pentilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]pentil-propanodioico
 diéster de hexil metilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]pentil-propanodioico
 diéster de etil propilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]pentil-propanodioico

- diéster de butil etilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]pentil-propanodioico
 diéster de etil pentilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]pentil-propanodioico
 diéster de etil hexilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]pentil-propanodioico
 éster de dipropilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]pentil-propanodioico
 5 diéster de butil propilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]pentil-propanodioico
 diéster de pentil propilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]pentil-propanodioico
 diéster de hexil propilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]pentil-propanodioico
 éster de dibutilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]pentil-propanodioico
 diéster de butil pentilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]pentil-propanodioico
 10 diéster de butil hexilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]pentil-propanodioico
 éster de dipentilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]pentil-propanodioico
 diéster de hexil pentilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]pentil-propanodioico
 éster de dihexilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]pentil-propanodioico
 éster de dietilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]hexil-propanodioico
 15 éster de dimetilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]hexil-propanodioico
 diéster de etil metilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]hexil-propanodioico
 diéster de metil propilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]hexil-propanodioico
 diéster de butil metilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]hexil-propanodioico
 diéster de metil pentilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]hexil-propanodioico
 20 diéster de hexil metilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]hexil-propanodioico
 diéster de etil propilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]hexil-propanodioico
 diéster de butil etilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]hexil-propanodioico
 diéster de etil pentilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]hexil-propanodioico
 diéster de etil hexilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]hexil-propanodioico
 25 éster de dipropilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]hexil-propanodioico
 diéster de butil propilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]hexil-propanodioico
 diéster de pentil propilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]hexil-propanodioico
 diéster de hexil propilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]hexil-propanodioico
 éster de dibutilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]hexil-propanodioico
 30 diéster de butil pentilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]hexil-propanodioico
 diéster de butil hexilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]hexil-propanodioico
 éster de dipentilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]hexil-propanodioico
 diéster de hexil pentilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]hexil-propanodioico
 éster de dihexilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]hexil-propanodioico
 35 Paso G: Preparación de éster de dietilo de ácido [4-(4-cloro-1-oxobutil)fenil]metil-propanodioico

Burbujear gas de cloruro de hidrógeno a través de una solución de éster de dietilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]metil-propanodioico (570 mg, 2,0 mmol) en etanol (4 mL) durante 5 minutos. Calentar la solución hasta reflujo. Después de 18 horas, enfriar la solución hasta temperatura ambiente y burbujear nitrógeno a través de la solución durante 1 hora. Agregar acetato de etilo y agua al residuo. Secar la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y concentrar. Disolver el producto bruto en etanol (50 mL) y burbujear gas de cloruro de hidrógeno a través de la solución durante 10 minutos. Calentar la solución hasta reflujo. Después de agitar durante 2 días, concentrar la solución. Agregar agua y acetato de etilo al residuo. Secar la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y concentrar. Purificar mediante cromatografía instantánea (150 g de gel de sílice, 20% acetato de etilo/heptano como eluyente) para proporcionar el compuesto del título (409 mg, 59%).

- 45 Paso G: Preparación de éster de dimetilo de ácido [4-(4-cloro-1-oxobutil)fenil]metil-propanodioico

Burbujear gas de cloruro de hidrógeno a través de una solución de éster de dimetilo de ácido [4-

(ciclopropilcarbonil)fenil]metil-propanodioico (315 mg, 1,1 mmol) en etanol (3 mL) y tolueno (9 mL) durante 10 minutos. Calentar la solución hasta 68°C. Después de 4 horas, enfriar la solución hasta temperatura ambiente y burbujear nitrógeno a través de la solución durante 1 hora. Agregar acetato de etilo y agua al residuo. Secar la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y concentrarla para proporcionar el compuesto del título (321 mg, 91%).

5 Adicionalmente, los siguientes compuestos pueden prepararse mediante el procedimiento sintético representado en el Paso G:

éster de dietilo de ácido [4-(4-bromo-1-oxobutil)fenil]metil-propanodioico

éster de dietilo de ácido [4-(4-yodo-1-oxobutil)fenil]metil-propanodioico

éster de dimetilo de ácido [4-(4-bromo-1-oxobutil)fenil]metil-propanodioico

10 éster de dimetilo de ácido [4-(4-yodo-1-oxobutil)fenil]metil-propanodioico

Adicionalmente, pueden prepararse compuestos derivados de todos los cambios de sustituyentes como se establece en los ejemplos ilustrativos que siguen al Paso F mediante el procedimiento sintético representado en el Paso G.

15 Paso H: Preparación de éster de dietilo de ácido [4-[4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinil]-1-oxobutil]fenil]metil-propanodioico

Mezclar juntos éster de dietilo de ácido [4-(4-cloro-1-oxobutil)fenil]metil-propanodioico (380 mg, 1,1 mmol), carbonato de potasio (450 mg, 3,2 mmol), α -(4-piridil)benzhdrol (500 mg, 1,9 mmol), agua (4 mL) y tolueno (10 mL). Calentar la mezcla hasta reflujo. Después de 7 días, enfriar hasta temperatura ambiente. Agregar acetato de etilo y agua. Lavar la fase orgánica con salmuera, secar sobre sulfato de magnesio anhidro y concentrarla. Purificar mediante cromatografía instantánea (200 g de gel de sílice, 10% metanol/cloroformo como eluyente) para proporcionar el compuesto del título (627 mg, 99%).

20 Paso H: Preparación de éster de dimetilo de ácido [4-[4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinil]-1-oxobutil]fenil]metil-propanodioico

Mezclar juntos éster de dimetilo de ácido [4-(4-cloro-1-oxobutil)fenil]metil-propanodioico (300 mg, 0,92 mmol), carbonato de potasio (350 mg, 2,5 mmol), α -(4-piridil)benzhdrol (500 mg, 1,9 mmol), agua (3 mL) y tolueno (7 mL). Calentar la mezcla hasta reflujo. Después de 5 días, enfriar hasta temperatura ambiente. Agregar acetato de etilo y agua. Lavar la fase orgánica con salmuera, secar sobre sulfato de magnesio anhidro y concentrarla. Purificar mediante cromatografía instantánea (150 g de gel de sílice, 10% metanol/cloroformo como eluyente) para proporcionar el compuesto del título (387 mg, 76%).

30 Adicionalmente, pueden prepararse compuestos derivados de todos los cambios de sustituyentes como se establece en los ejemplos ilustrativos que siguen al Paso F mediante el procedimiento sintético representado en el Paso H.

Paso I: Preparación de éster de etilo de ácido 4-[1-hidroxi-4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinil]butil]- α -(hidroximetil)- α -metil-bencenoacético

35 Disolver éster de dietilo de ácido [4-[4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinil]-1-oxobutil]fenil]metil-propanodioico (515 mg, 0,88 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) y enfriar la solución con un baño de hielo. Agregar tri-terc-butoxialuminohidruro de litio (10 mL de una solución de 1 molar en tetrahidrofurano, 10 mmol) en porciones durante 20 minutos. Después de 2 horas, permitir que la solución se entibie hasta alcanzar temperatura ambiente. Después de 48 horas, enfriar la solución con un baño de hielo y agregar una solución acuosa de hidrogenosulfato de potasio al 10% (10 mL). Lavar la fase orgánica con salmuera, secar sobre sulfato de magnesio anhidro y concentrarla. Purificar mediante cromatografía instantánea (150 g de gel de sílice, 5% metanol/cloroformo como eluyente) para proporcionar el compuesto (321 mg, 67%).

Adicionalmente, los siguientes compuestos pueden prepararse mediante el procedimiento sintético representado en el Paso 1:

45 éster de metilo de ácido 4-[1-hidroxi-4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinil]butil]- α -(hidroximetil)- α -metil-bencenoacético

éster de propilo de ácido 4-[1-hidroxi-4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinil]butil]- α -(hidroximetil)- α -metil-bencenoacético

éster de butilo de ácido 4-[1-hidroxi-4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinil]butil]- α -(hidroximetil)- α -metil-bencenoacético

éster de pentilo de ácido 4-[1-hidroxi-4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinil]butil]- α -(hidroximetil)- α -metil-bencenoacético

éster de hexilo de ácido 4-[1-hidroxi-4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinil]butil]- α -(hidroximetil)- α -metil-bencenoacético

50 éster de metilo de ácido 4-[1-hidroxi-4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinil]butil]- α -(hidroximetil)- α -etil-bencenoacético

- éster de etilo de ácido 4-[1-hidroxi-4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinil]butil]-α-(hidroximetil)-α-etil-bencenoacético
 éster de propilo de ácido 4-[1-hidroxi-4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinil]butil]-α-(hidroximetil)-α-etil-bencenoacético
 éster de butilo de ácido 4-[1-hidroxi-4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinil]butil]-α-(hidroximetil)-α-etil-bencenoacético
 éster de pentilo de ácido 4-[1-hidroxi-4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinil]butil]-α-(hidroximetil)-α-etil-bencenoacético
 5 éster de hexilo de ácido 4-[1-hidroxi-4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinil]butil]-α-(hidroximetil)-α-etil-bencenoacético
 éster de metilo de ácido 4-[1-hidroxi-4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinil]butil]-α-(hidroximetil)-α-propil-bencenoacético
 éster de etilo de ácido 4-[1-hidroxi-4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinil]butil]-α-(hidroximetil)-α-propil-bencenoacético
 éster de propilo de ácido 4-[1-hidroxi-4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinil]butil]-α-(hidroximetil)-α-propil-bencenoacético
 éster de butilo de ácido 4-[1-hidroxi-4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinil]butil]-α-(hidroximetil)-α-propil-bencenoacético
 10 éster de pentilo de ácido 4-[1-hidroxi-4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinil]butil]-α-(hidroximetil)-α-propil-bencenoacético
 éster de hexilo de ácido 4-[1-hidroxi-4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinil]butil]-α-(hidroximetil)-α-propil-bencenoacético
 éster de metilo de ácido 4-[1-hidroxi-4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinil]butil]-α-(hidroximetil)-α-butil-bencenoacético
 éster de etilo de ácido 4-[1-hidroxi-4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinil]butil]-α-(hidroximetil)-α-butil-bencenoacético
 éster de propilo de ácido 4-[1-hidroxi-4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinil]butil]-α-(hidroximetil)-α-butil-bencenoacético
 15 éster de butilo de ácido 4-[1-hidroxi-4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinil]butil]-α-(hidroximetil)-α-butil-bencenoacético
 éster de pentilo de ácido 4-[1-hidroxi-4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinil]butil]-α-(hidroximetil)-α-butil-bencenoacético
 éster de hexilo de ácido 4-[1-hidroxi-4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinil]butil]-α-(hidroximetil)-α-butil-bencenoacético
 éster de metilo de ácido 4-[1-hidroxi-4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinil]butil]-α-(hidroximetil)-α-pentil-bencenoacético
 éster de etilo de ácido 441-[1-hidroxi-4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinil]butil]-α-(hidroximetil)-α-pentil-bencenoacético
 20 éster de propilo de ácido 4-[1-hidroxi-4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinil]butil]-α-(hidroximetil)-α-pentil-bencenoacético
 éster de butilo de ácido 4-[1-hidroxi-4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinil]butil]-α-(hidroximetil)-α-pentil-bencenoacético
 éster de pentilo de ácido 4-[1-hidroxi-4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinil]butil]-α-(hidroximetil)-α-pentil-bencenoacético
 éster de hexilo de ácido 4-[1-hidroxi-4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinil]butil]-α-(hidroximetil)-α-pentil-bencenoacético
 éster de metilo de ácido 4-[1-hidroxi-4-[1-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinil]butil]-α-(hidroximetil)-α-hexil-bencenoacético
 25 éster de etilo de ácido 4-[1-hidroxi-4-[1-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinil]butil]-α-(hidroximetil)-α-hexil-bencenoacético
 éster de propilo de ácido 4-[1-hidroxi-4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinil]butil]-α-(hidroximetil)-α-hexil-bencenoacético
 éster de butilo de ácido 4-[1-hidroxi-4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinil]butil]-α-(hidroximetil)-α-hexil-bencenoacético
 éster de pentilo de ácido 4-[1-hidroxi-4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinil]butil]-α-(hidroximetil)-α-hexil-bencenoacético
 éster de hexilo de ácido 4-[1-hidroxi-4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinil]butil]-α-(hidroximetil)-α-hexil-bencenoacético
 30 Paso J: Preparación de ácido 4-[1-hidroxi-4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinil]butil]-α-(hidroximetil)-α-metil-bencenoacético

Disolver éster de etilo de ácido 4-[1-hidroxi-4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinil]butil]-α-(hidroximetil)-α-metil-bencenoacético (200 mg, 0,37 mmol) en metanol (8 mL) y tetrahidrofurano (12 mL). Agregar 1,6 mL (1,6 mmol) de una solución 1 molar de hidróxido de sodio acuoso. Después de 4 horas, enfriar la solución hasta alcanzar temperatura ambiente y agregar ácido clorhídrico al 10% (aprox., 1 mL) por goteo hasta que el pH sea 5-6. Concentrar la solución y purificar mediante cromatografía instantánea (50 g de gel de sílice, metanol/cloroforno gradiente de elución) para proporcionar el compuesto del título (127 mg, 66%).

Adicionalmente, los siguientes compuestos pueden prepararse mediante el procedimiento sintético representado en el Paso J:

- 40 ácido 4-[1-hidroxi-4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinil]butil]-α-(hidroximetil)-α-etil-bencenoacético
 ácido 4-[1-hidroxi-4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinil]butil]-α-(hidroximetil)-α-propil-bencenoacético
 ácido 4-[1-hidroxi-4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinil]butil]-α-(hidroximetil)-α-butil-bencenoacético
 ácido 4-[1-hidroxi-4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinil]butil]-α-(hidroximetil)-α-pentil-bencenoacético
 ácido 4-[1-hidroxi-4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinil]butil]-α-(hidroximetil)-α-hexil-bencenoacético

EJEMPLOS DE LA SÍNTESIS ESTABLECIDA EN EL ESQUEMA B

5 A una suspensión de AlCl_3 (210 g, 1,6 mol) en cloruro de metileno (200 mL) enfriada en baño de hielo se agrega cloruro de 4-clorobutirilo (121 g) por goteo mientras se mantiene la temperatura del recipiente por debajo de 10°C . Después de 10 minutos, se agregó ácido etil bencenoacético (118 g, 0,72 mol) por goteo manteniendo la temperatura del recipiente por debajo de 10°C . La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, luego se calentó hasta alcanzar 40°C . Después de 4 horas, la solución se enfrió hasta alcanzar temperatura ambiente y se vertió sobre hielo molido (2L). Se agregó cloruro de metileno (1L). La fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrae con dos porciones de 1L de cloruro de metileno. Los orgánicos combinados se secaron (MgSO_4) y concentraron. Se agregó tolueno (1L) y la solución se concentró a aprox. 500 mL. Se agregó etanol (500 mL). La solución se calentó hasta alcanzar 70°C y se burbujeó HCl (g) durante 20 minutos. La solución se asperjó con N_2 y se concentró. La cromatografía a través de gel de sílice (2,5 L) usando un gradiente de acetato de etilo/heptano proporciona una mezcla 1:1 de ácido meta, para etil (4-cloro-1-oxobutil)bencenoacético (119 g). A una solución de LiOH (23,5g, 0,56 mol) en agua (100 mL) y etanol (100 mL) se agregó la mezcla 1:1 de ácido meta, para etil (4-cloro-1-oxobutil)bencenoacético (50g, 0,19 mol). La reacción se vuelve exotérmica y se enfría con un baño de hielo. Después de 1 hora, se permite que la solución se entibie hasta alcanzar temperatura ambiente. Después de 18 horas, la mezcla se concentró. Se agregaron agua (400 mL) y HCl concentrado (hasta alcanzar pH 4). Se agregó acetato de etilo (600 mL). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera y se secó (MgSO_4). La solución se calentó sobre un baño de vapor y se agregó carbón (aprox. 3 g). La mezcla se filtró a través de celite y se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo (300 mL) y heptano (600 mL) con calentamiento. Se agregó germen cristalino. Después de enfriar aparece un aceite orgánico. Se agregó heptano (500 mL) y la mezcla se calentó hasta reflujo, se trató con carbón (aprox. 5 g), se filtró y se sembró. Se forma un sólido y se recoge. ^1H NMR muestra una mezcla aprox. 4:1 de isómeros para:meta. La recristalización a partir de acetato de etilo/heptano proporciona ácido 4-(ciclopropilcarbonil)bencenoacético (4,3g, 11%).

25 El derivado de piperidina de fórmula (I) se usa de acuerdo con la presente invención como un antagonista del receptor H_1 de histamina y como tal proporcionará alivio de los síntomas asociados con trastornos alérgicos mediados por histamina en pacientes que padecen los mismos. Los trastornos alérgicos mediados por histamina son enfermedades o afecciones que tienen un componente alérgico mediado por histamina tal como, por ejemplo, rinitis alérgica estacional, rinitis perenne, urticaria idiopática, asma y similares. El alivio de los síntomas de un trastorno alérgico mediante tratamiento de acuerdo con la presente invención se refiere a una disminución de la gravedad del síntoma con respecto a lo esperado en ausencia de tratamiento y no indica necesariamente una eliminación total de la enfermedad.

35 El potencial antihistamínico se mide mediante la afinidad de un compuesto de prueba para sitios de unión a [^3H] pirilamina asociados con el componente antagonista de los receptores histaminérgicos H_1 en membranas cerebrales de animales. La afinidad por este receptor indica el potencial de un compuesto de prueba para interactuar con receptores histaminérgicos H_1 centrales y periféricos.

40 El siguiente método se usa para determinar la afinidad de compuestos de prueba para sitios de unión a [^3H] pirilamina en la corteza de rata.

Se retiran cerebros de ratas macho jóvenes. Se disecan las cortezas y se almacenan a -20°C o se usan inmediatamente. El tejido se homogeniza en 10 mL de solución amortiguadora 50 nM K/NaPO_4 helada (pH 7,4) usando un Politron (configuración 6 durante 15 segundos). El homogenado se centrifuga a 40.000 g durante 15 minutos a 4°C .

El gránulo se

Paso c: Preparación de éster de etilo de ácido 4-(4-cloro-1-oxobutil)- α,α -dimetilbencenoacético

45 En un reactor de 4L equipado con una entrada de gas, agitador superior y control de temperatura, se carga éster de etilo de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)]- α,α -dimetilbencenoacético (500 g). El aceite se calienta hasta alcanzar 60°C y se vacía el espacio de cabeza. Luego se agrega HCl aumentando la presión a 10 psig. Después de 4 horas, el exceso de HCl se vacía y el aceite se asperja con nitrógeno durante 5 minutos.

Paso d: Preparación de clorhidrato de etil [4-[4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinil]-1-oxobutil]- α,α -dimetilbencenoacetato

50 De acuerdo con el procedimiento descrito de Carr et al., Patente de los Estados Unidos No. 4.254.129, se agita una mezcla de 4,5 g (0,0163 mol) de α,α -difetil-4-piperidemetanol, 6,1 g (0,0205 mol) de etil 4-(4-cloro-1-oxobutil)- α,α -dimetilfenilacetato, 5 g (0,05 mol) de bicarbonato de potasio y 0,05 g de yoduro de potasio en 50 mL de tolueno y se somete a reflujo durante 72 horas, luego se filtra. Se agregan éter y luego cloruro de hidrógeno etéreo al filtrado, y el precipitado resultante se recoge y recristaliza varias veces a partir de metanol-butanona y butanona para proporcionar clorhidrato de etil 4-[4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinil]-1-oxobutil]- α,α -dimetilbencenoacetato. M.P. $205,5^\circ\text{C}$ - 208°C .

Paso e: Preparación de etil 4-[4[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinil]-1-hidroxibutil]- α,α -dimetilbencenoacetato

55 De acuerdo con el procedimiento descrito de Carr et al., Patente de los Estados Unidos No. 4.254.129, se hidrogena una solución de 5,64 g (0,01 mol) de clorhidrato de etil 4-[4[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinil]-1-oxobutil]- α,α -

5 dimetilbencenoacetato en 200 mL de etanol absoluto y 50 mL de metanol y 0,5 g de óxido de platino a aproximadamente 50 psi durante aproximadamente 1 hora hasta que el infrarrojo no muestra evidencias de una función carbonil cetona. La solución se filtra y el filtrado se concentra dejando un residuo que se recrystaliza a partir de butanona y metanol-butanona para proporcionar HCl de etil 4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinil]-1-hidroxitil]- α,α -dimetilbencenoacetato. M.P. 185°-187°C.

Paso f: ácido 4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinil]-1-hidroxitil]- α,α -dimetilbencenoacético

10 De acuerdo con el procedimiento descrito de Carr et al., Patente de los Estados Unidos No. 4.254.129, a una solución de 0,6 g de etil 4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinil]-hidroxibutil]- α,α -dimetilbencenoacetato en 20 mL de etanol absoluto se agregan 10 mL de una solución de hidróxido de sodio al 50%. La mezcla se sometió a reflujo durante 3 1/2 horas y se concentró hasta obtener un sólido, después se agregó una cantidad mínima de metanol para disolver el residuo. Se agregó HCl acuoso al 10% hasta alcanzar pH 7, se eliminó el metanol mediante evaporación y se agregó agua (25 mL). El precipitado resultante se recrystalizó a partir de metanolbutanona para proporcionar ácido 4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinil]-1-hidroxitil]- α,α -dimetilbencenoacético. M.P. 195°-197°C.

15 El derivado de piperidina de fórmula (I) se usa de acuerdo con la presente invención como un antagonista del receptor H₁ de histamina y como tal proporcionará alivio de los síntomas asociados con trastornos alérgicos mediados por histamina en pacientes que padecen los mismos. Los trastornos alérgicos mediados por histamina son enfermedades o afecciones que tienen un componente alérgico mediado por histamina tal como, por ejemplo, rinitis alérgica estacional, rinitis perenne, urticaria idiopática, asma y similares. El alivio de los síntomas de un trastorno alérgico mediante tratamiento de acuerdo con la presente invención se refiere a una disminución de la gravedad del
20 síntoma con respecto a lo esperado en ausencia de tratamiento y no indica necesariamente una eliminación total de la enfermedad.

25 El potencial antihistamínico se mide mediante la afinidad de un compuesto de prueba para sitios de unión a [³H] pirilamina asociados con el componente antagonista de los receptores histaminérgicos H₁ en membranas cerebrales de animales. La afinidad por este receptor indica el potencial de un compuesto de prueba para interactuar con receptores histaminérgicos H₁ centrales y periféricos.

El siguiente método se usa para determinar la afinidad de compuestos de prueba para sitios de unión a [³H] pirilamina en la corteza de rata.

30 Se retiran cerebros de ratas macho jóvenes. Se disecan las cortezas y se almacenan a -20°C o se usan inmediatamente. El tejido se homogeniza en 10 mL de solución amortiguadora 50 mM K/NaPO₄ helada (pH 7,4) usando un Politrón (configuración 6 durante 15 segundos). El homogenado se centrifuga a 40.000 g durante 15 minutos a 4°C. El gránulo se vuelve a suspender en la misma solución amortiguadora para tener 100 mg peso húmedo/mL de solución amortiguadora. Los tubos de incubación contienen solución amortiguadora de 50 mM K/NaPO₄, prometazina (2,10-6M final) o compuesto de prueba, ³H pirilamina (2 nM final) y homogenado (10 mg de peso húmedo por tubo) en un volumen final de 250-1000 mL. Después de una incubación de 30 minutos a temperatura ambiente cada incubación se
35 interrumpe mediante filtración rápida a través de filtros de fibra de vidrio Whatman GF/B, prehumedecidos en agua usando un cosechador de células Brandel, o usados como tal cuando la filtración se lleva a cabo con un cosechador de células de 96 pocillos Skatron. Los filtros se enjuagan con 3 x 3 mL de NaCl al 0,9% (Brandel) o se prehumedecen y enjuagan durante 10 segundos con NaCl (Skatron). Los filtros se transfieren a viales de centelleo y se agregan 10 mL de Quicksafe A para espectrometría de centelleo líquido o se funde una capa delgada de centella en los filtros y luego se cuentan los filtros usando un contador beta de placa beta. La unión específica de ³H pirilamina se mide como un exceso con respecto a los blancos tomados en presencia de 2,10-6 M de prometazina. El contenido de proteínas de las membranas se determina mediante el método de Lowry et al., *J. Biol. Chem.* 193, 265-275 (1951). Las curvas de desplazamiento se analizan usando el GraphPad (GraphPad Software, Inc.) o un programa similar para obtener los valores de pendiente y CI₅₀. El valor K₁ luego se determina con la ecuación Cheng-Prusoff descrita por Cheng et al, en *Biochem, Pharmacol.*, 22, 3099-3108 (1973), usando el K_D para ³H pirilamina como se obtiene de experimentos de saturación anteriores llevados a cabo en las mismas condiciones.

45 El K₁ para ácido 4-[1-hidroxi-4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinil]butil]- α -(hidroximetil)- α -metil-bencenoacético es 3,6 x 10⁻⁷, lo que indica que el derivado de piperidina de fórmula (I) es útil para el tratamiento de trastornos alérgicos mediados por histamina.

50 Tal como se usa en la presente, el término "paciente" se refiere a una persona adulta que está padeciendo un trastorno alérgico mediado por histamina. Se entiende que a los efectos de la presente invención, el término "adulto" se refiere a una persona de 12 años de edad o mayor que típicamente se trataría por trastornos alérgicos con una dosificación de antihistamina como se recomienda para adultos.

55 La identificación de aquellos pacientes que se beneficiarían con la presente invención está dentro de la capacidad y conocimiento de un experto en la técnica. Un médico experto en la técnica puede identificar fácilmente, mediante el uso de pruebas clínicas, examen físico e historia médica/familiar, aquellos pacientes que padecen un trastorno alérgico que es mediado por histamina.

La cantidad de compuesto nuevo administrado variará dependiendo del modo de administración y puede ser cualquier cantidad antialérgica efectiva. La cantidad de compuesto nuevo administrada puede variar sobre un amplio rango para proporcionar en una dosificación unitaria una cantidad efectiva de aproximadamente 0,01 a 20 mg/kg de peso corporal del paciente por día para lograr el efecto deseado. Por ejemplos, los efectos antihistamínicos, antialérgicos y broncodilatadores pueden obtenerse administrando el compuesto de piperidina de fórmula (I) a un paciente en una cantidad diaria de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 50 mg. Una dosis diaria preferida es de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 40 mg. La dosis diaria preferida es de aproximadamente 30 mg.

Se entiende, por supuesto, que la dosis diaria puede administrarse a un paciente de acuerdo con un régimen de dosificación en unidades de dosificación únicas o múltiples. Por ejemplo, una dosis diaria puede administrarse en un régimen que requiera de una, dos, tres o cuatro dosis unitarias. Típicamente, estas dosis unitarias tendrán la misma concentración y se administrarán en un esquema de tiempo de modo que cada dosis esté espaciada aproximadamente de igual modo a lo largo del día. Por ejemplo, una dosis diaria que requiere de un régimen de dosificación de una vez al día puede administrarse aproximadamente cada 24 horas; una dosis diaria que requiere de un régimen de dosificación de dos veces al día puede administrarse aproximadamente cada 12 horas; una dosis diaria que requiere de un régimen de dosificación de tres veces al día puede administrarse cada 8 horas; una dosis diaria que requiere de un régimen de dosificación de cuatro veces al día puede administrarse cada 6 horas.

El derivado de piperidina de fórmula (I) puede administrarse de acuerdo con la presente invención en cualquier forma o modo que hace al compuesto biodisponible en cantidades efectivas, incluidas las vías oral y parenteral. Por ejemplo, el derivado de piperidina de fórmula (I) puede administrarse oralmente, subcutáneamente, transdérmicamente, intranasalmente y similares. Se prefiere la administración oral. Un experto en la técnica de preparar formulaciones puede seleccionar fácilmente la forma y modo apropiados de administración dependiendo de las características particulares del compuesto seleccionado, el estado de la enfermedad que se tratará, la etapa de la enfermedad y otras circunstancias relevantes.

Los compuestos pueden administrarse solos o en forma de una composición farmacéutica con portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables, cuya proporción y naturaleza se determinan según la vía de administración elegida y la práctica farmacéutica estándar. El derivado de piperidina de fórmula (I), aunque es efectivo por sí mismo, puede formularse y administrarse en forma de su sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable a efectos de estabilidad, conveniencia de cristalización, solubilidad aumentada y similares. Adicionalmente, pueden usarse un polimorfo individual, solvato o estereoisómero individual del derivado de piperidina de fórmula (I) [es decir, ácido (R,R)-4-[1-hidroxi-4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinil]butil]- α -(hidroximetil)- α -metil-bencenoacético; ácido (R,S)-4-[1-hidroxi-4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinil]butil]- α -(hidroximetil)- α -metilbencenoacético; ácido (S,S)-4-[1-hidroxi-4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinil]butil]- α -(hidroximetil)- α -metil-bencenoacético y ácido (S,R)-4-[1-hidroxi-4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinil]butil]- α -(hidroximetil)- α -metil-bencenoacético].

La presente invención contempla composiciones que comprenden el derivado de piperidina de fórmula (I) en mezcla o de otra forma en asociación con uno o más portadores inertes. Estas composiciones son útiles, por ejemplo, como estándares de ensayo, como medios convenientes para hacer envíos a granel o como composiciones farmacéuticas. Una cantidad analizable de un derivado de piperidina de fórmula (I) es una cantidad que se mide fácilmente mediante procedimientos y técnicas de ensayo estándares como conocen y aprecian bien los expertos en la técnica. Las cantidades analizables del derivado de piperidina de fórmula (I) variarán generalmente de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 75% de la composición en peso. Los portadores inertes pueden ser cualquier material que no se degrada o de otra forma reacciona covalentemente con el derivado de piperidina de fórmula (I). Son ejemplos de portadores inertes adecuados: agua, soluciones amortiguadoras acuosas, tales como aquellas que son generalmente útiles en el análisis Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), disolventes orgánicos, tales como acetonitrilo, acetato de etilo, hexano y similares; y portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Más particularmente, la presente invención contempla una composición farmacéutica en forma de dosificación unitaria sólida comprendiendo una cantidad del derivado de piperidina de fórmula (I) de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 30 mg en mezcla con un portador farmacéuticamente aceptable. Tal como se usa en la presente, la expresión "forma de dosificación unitaria sólida" contempla una forma de dosificación sólida para administración oral tal como un comprimido, cápsula y similares, así como también formas de dosificación sólidas para administración parenteral tales como parche transdérmico y similares.

Las composiciones farmacéuticamente se preparan en un modo bien conocido en la técnica farmacéutica. El portador o excipiente puede ser un material sólido, semisólido o líquido que puede servir como un vehículo o medio para el ingrediente activo. Los portadores o excipientes adecuados son bien conocidos en la técnica. La composición farmacéutica puede adaptarse para uso oral o parenteral y puede administrarse al paciente en forma de comprimidos, cápsulas, soluciones, suspensiones, parche transdérmico y similares.

El derivado de piperidina de fórmula (I) puede administrarse oralmente, por ejemplo, con un diluyente inerte o con un portador comestible. Puede encapsularse en cápsulas de gelatina o comprimirse en comprimidos. A efectos de administración terapéutica oral, el derivado de piperidina de fórmula (I) puede incorporarse con excipientes y usarse en

5 forma de comprimidos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas, gomas masticables y similares. Estas preparaciones deben contener al menos 4% del compuesto de la invención, el ingrediente activo, pero pueden variarse dependiendo de la forma particular y pueden tener convenientemente entre aproximadamente 4% a aproximadamente 70% del peso de la unidad. La cantidad del compuesto presente en las composiciones es tal que se obtendrá una dosificación adecuada tras la administración. Las composiciones y preparaciones preferidas de acuerdo con la presente invención se preparan de modo que una forma de dosificación unitaria oral contiene entre aproximadamente 15 mg a aproximadamente 30 mg. Las dosis unitarias para administración más preferidas son aquellas que contienen aproximadamente 15 mg a aproximadamente 30 mg.

10 Los comprimidos, píldoras, cápsulas y similares también pueden contener uno o más de los siguientes adyuvantes: aglutinantes tales como celulosa microcristalina, goma tragacanto o gelatina; excipientes tales como almidón o lactosa, agentes desintegrantes tales como ácido algínico, Primogel™, almidón de maíz, sales de carbonato tales como bicarbonato de sodio o carbonato de calcio y similares; lubricantes tales como estearato de magnesio o Sterotex™; deslizantes tales como dióxido de silicio coloidal; y pueden agregarse agentes edulcorantes tales como sacarosa o sacarina o un agente saborizante tal como menta, metilsalicilato o saborizante de naranja. Cuando la forma unitaria de dosificación es una cápsula, puede contener, además de los materiales del tipo anterior, un portador líquido tal como polietilenglicol o un aceite graso. Otras formas unitarias de dosificación pueden contener varios materiales distintos que modifican la forma física de la unidad de dosificación, por ejemplo, recubrimientos. Por consiguiente, los comprimidos o píldoras pueden recubrirse con azúcar, goma laca u otros agentes de recubrimiento entéricos. Un jarabe puede contener, además de los presentes compuestos, sacarosa como agente edulcorante y ciertos conservantes, tintes, colorantes y sabores. Los materiales usados para preparar estas diversas composiciones deben ser farmacéuticamente puros y no tóxicos en las cantidades usadas. Los excipientes preferidos son almidón de maíz, gelatina, lactosa, estearato de magnesio y bicarbonato de sodio.

20 Las formas de dosificación unitarias orales pueden formularse para proporcionar características de liberación inmediata o sostenida. Estas formas pueden formularse de acuerdo con técnicas y procedimientos convencionales para proporcionar las características de disolución y biodisponibilidad deseadas.

25 Adicionalmente, el derivado de piperidina de fórmula (I) puede incorporarse a una solución o suspensión para administración oral o parenteral. Estas preparaciones deben contener al menos 0,1% del derivado de piperidina de fórmula (I), pero pueden variarse para contener entre 0,1 y aproximadamente 50% del peso de las mismas. La cantidad del derivado de piperidina de fórmula (I) en tales composiciones es tal que se obtendrá una dosificación adecuada tras la administración oral o parenteral.

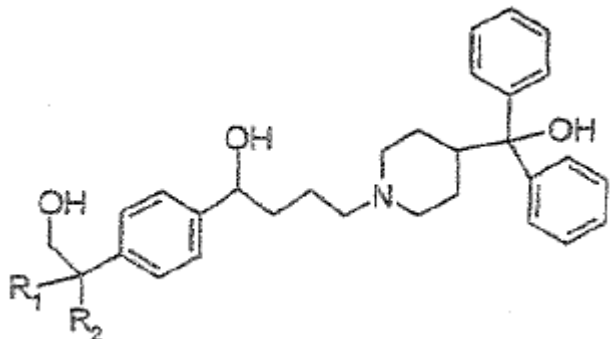
30 Las soluciones o suspensiones también pueden incluir uno o más de los siguientes adyuvantes: diluyentes estériles tales como agua para inyección, solución salina, aceites fijos, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros disolventes sintéticos; agentes antibacterianos tales como alcohol de bencilo o parabeno de metilo; antioxidantes tales como ácido ascórbico o bisulfito de sodio; agentes quelantes tales como ácido diaminotetraacético de etileno; soluciones amortiguadoras tales como acetatos, citratos o fosfatos y agentes para el ajuste de la tonicidad tales como cloruro de sodio o dextrosa.

35 Las formas de dosificación transdérmica para administrar el derivado de piperidina de fórmula (I) pueden prepararse mediante técnicas convencionales bien conocidas en la técnica de la ciencia farmacéutica tales como incorporar el derivado de piperidina de fórmula (I) a diversos materiales de matriz de depósito polimérica. Estos materiales de matriz polimérica pueden incluir matrices adhesivas de acrílico, silicona, poliuretano, copolímeros de etileno y acetato de vinilo, poliolefinas y caucho sensibles a la presión, fluidos de silicona de grado médico y elastómeros de silicona de grado médico, que son bien conocidos en la técnica para formar depósitos para la administración transdérmica de fármacos.

40 Además se contempla que el derivado de piperidina de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención pueda formularse con una variedad de ingredientes activos diferentes que comúnmente se combinan con antihistaminas, tales como descongestivos, incluidos pseudoefedrina y similares; analgésicos tales como acetaminofeno y similares, agentes antiinflamatorios no esteroideos tales como ibuprofeno y similares.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula



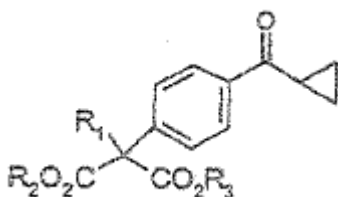
en donde

5 R_1 es H o alquilo C_1-C_6 y el resto alquilo C_1-C_6 es lineal o ramificado;

R_2 es $-COOH$ o $-COO$ alquilo y el resto alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono y es lineal o ramificado; o estereoisómeros o sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R_1 es metilo y R_2 es $COOCH_2CH_3$.

3. Un compuesto de fórmula



10

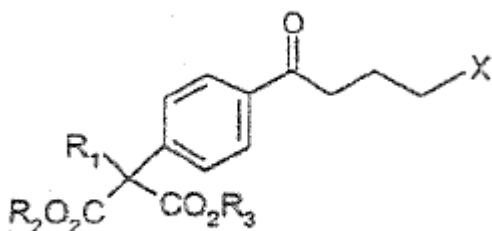
en donde

R_1 es H o alquilo C_1-C_6 y el resto alquilo C_1-C_6 es lineal o ramificado;

R_2 y R_3 son cada uno independientemente alquilo C_1-C_6 y el resto alquilo C_1-C_6 es lineal o ramificado; o estereoisómeros del mismo.

15 4. El compuesto de la reivindicación 3, en donde R_1 es metilo y R_2 y R_3 son etilo.

5. Un compuesto de fórmula



en donde

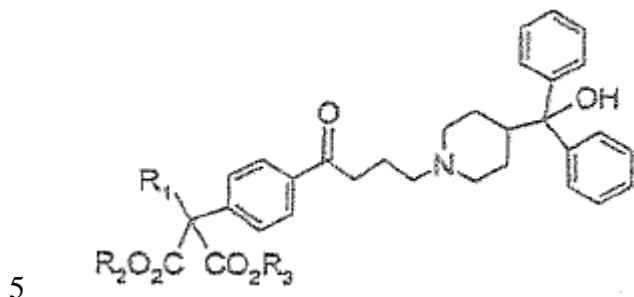
R_1 es H o alquilo C_1-C_6 y el resto alquilo C_1-C_6 es lineal o ramificado;

20 R_2 y R_3 son cada uno independientemente alquilo C_1-C_6 y el resto alquilo C_1-C_6 es lineal o ramificado;

X es Cl, Br o I; o estereoisómeros del mismo.

6. El compuesto de la reivindicación 5 en donde X es Cl, R₁ es metilo y R₂ y R₃ son etilo.

7. Un compuesto de fórmula



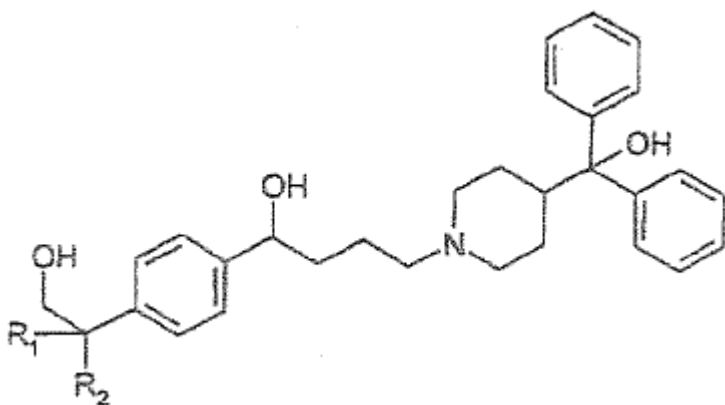
en donde

R₁ es H o alquilo C₁-C₆ y el resto alquilo C₁-C₆ es lineal o ramificado;

R₂ y R₃ son cada uno independientemente alquilo C₁-C₆ y el resto alquilo C₁-C₆ es lineal o ramificado; o estereoisómeros o sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 8. El compuesto de la reivindicación 7, en donde R₁ es metilo y R₂ y R₃ son etilo.

9. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula

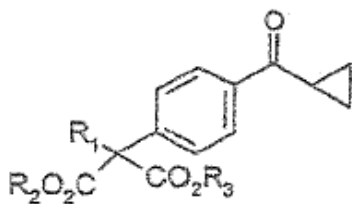


en donde

R₁ es H o alquilo C₁-C₆ y el resto alquilo C₁-C₆ es lineal o ramificado;

15 R₂ es -COOH o -COOalquilo y el resto alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono y es lineal o ramificado; o estereoisómeros o sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende los pasos de:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula



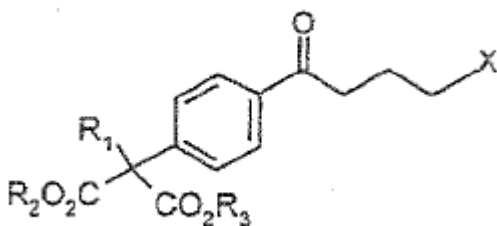
en donde

R₁ es H o alquilo C₁-C₆ en donde el resto alquilo C₁-C₆ es lineal o ramificado;

R₂ y R₃ son cada uno independientemente alquilo C₁-C₆ y el resto alquilo C₁-C₆ es lineal o ramificado; o

estereoisómeros del mismo;

5 con un haluro de hidrógeno adecuado para producir un diéster de ácido [4-(4-halo-1-oxo-butil)fenil]propanodioico de fórmula



en donde

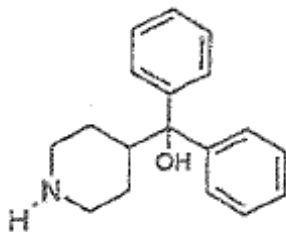
R₁ es H o alquilo C₁-C₆ y el resto alquilo C₁-C₆ es lineal o ramificado;

10 R₂ y R₃ son cada uno independientemente alquilo C₁-C₆ y el resto alquilo C₁-C₆ es lineal o ramificado,

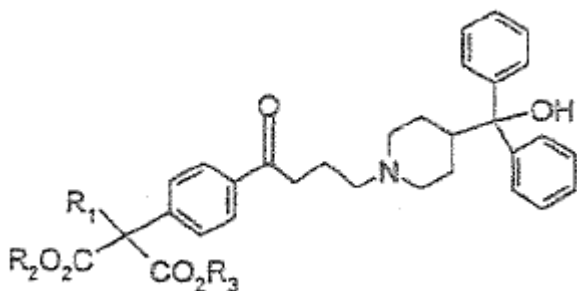
X es Cl, Br o I; o

estereoisómeros del mismo;

(b) hacer reaccionar el diéster de ácido [4-(4-halo-1-oxo-butil)fenil]propanodioico con un compuesto de fórmula



15 para producir un compuesto de diéster de ácido [4-[4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinil]-1-oxobutil]fenil]propanodioico de fórmula



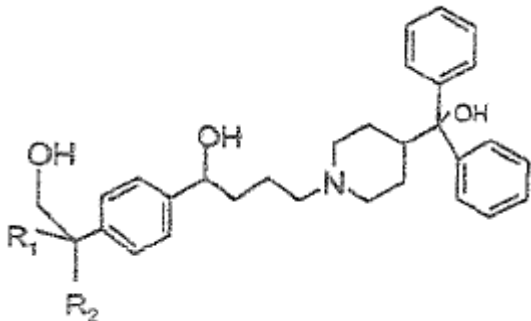
en donde

R₁ es H o alquilo C₁-C₆ y el resto alquilo C₁-C₆ es lineal o ramificado;

20 R₂ y R₃ son cada uno independientemente alquilo C₁-C₆ y el resto alquilo C₁-C₆ es lineal o ramificado; o

estereoisómeros o sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo;

(c) hacer reaccionar el compuesto de diéster de ácido [4-[4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinil]-1-oxobutil]fenil]propanodioico con un agente reductor selectivo adecuado para proporcionar un compuesto de éster de ácido 4-[1-hidroxi-4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinil]butil]- α -(hidroximetil)-bencenoacético de fórmula



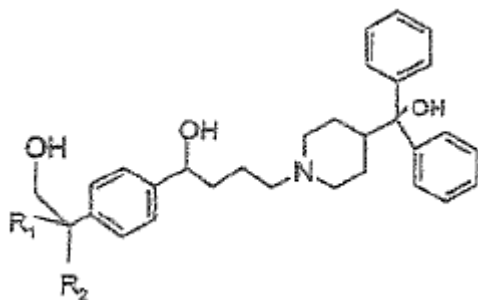
5 en donde

R₁ es H o alquilo C₁-C₆ y el resto alquilo C₁-C₆ es lineal o ramificado;

R₂ es -COOalquilo y el resto alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono y es lineal o ramificado; o

estereoisómeros o sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, y

10 (d) hidrolizar opcionalmente el compuesto de éster de ácido 4-[1-hidroxi-4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinil]butil]- α -(hidroximetil)-bencenoacético para producir un compuesto de fórmula



en donde

R₁ es H o alquilo C₁-C₆ y el resto alquilo C₁-C₆ es lineal o ramificado;

R₂ es -COOH, o

15 estereoisómeros o sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo;

con la condición de que cada uno de los grupos ceto presentes en los compuestos descritos en los pasos a-b estén opcionalmente protegidos o desprotegidos.

10. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el agente reductor selectivo adecuado es tri-terc-butoxialuminohidruro de litio.

20 11. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el proceso es catalítico.

12. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el agente reductor selectivo adecuado es un silano adecuado en combinación con un catalizador en base a titanoceno adecuado.

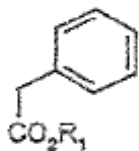
13. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el silano adecuado es polimetilhidrosiloxano y el catalizador en base a titanoceno adecuado es "Cp₂TiH".

25 14. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde la reducción es asimétrica.

15. Una composición farmacéutica en forma de dosificación unitaria que comprende una cantidad antialérgica efectiva de un compuesto de la reivindicación 1 en mezcla con un portador farmacéuticamente aceptable.

16. Un proceso para preparar un compuesto de la reivindicación 1 que comprende los pasos de:

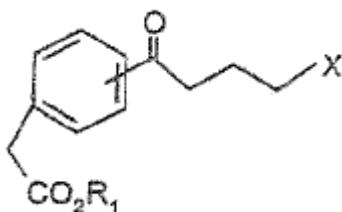
a) hacer reaccionar un éster de ácido bencenoacético de fórmula



5 en donde

R₁ es alquilo C₁-C₆ y el resto alquilo C₁-C₆ es lineal o ramificado;

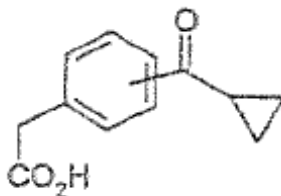
con un butirilhaluro 4-halo-sustituido en condiciones de Friedel-Crafts para proporcionar una mezcla de éster de ácido ω-halo-α-ceto-bencenoacético para- y meta-sustituido de fórmula



10 en donde

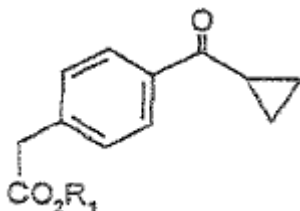
R₁ es como se definió anteriormente en la presente y X es Cl, Br o I;

(b) hidrolizar la mezcla de éster de ácido (ω-halo-α-ceto sustituido bencenoacético para- y meta-sustituido para proporcionar una mezcla de éster de ácido (ciclopropilcarbonyl)bencenoacético para- y meta-sustituido de fórmula



15 (c) cristalizar y aislar selectivamente el ácido 4-(ciclopropilcarbonyl)bencenoacético sustancialmente puro;

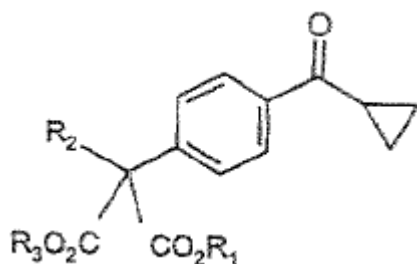
(d) esterificar el ácido 4-(ciclopropilcarbonyl)bencenoacético sustancialmente puro para proporcionar un éster de ácido 4-(ciclopropilcarbonyl)bencenoacético correspondiente de fórmula



en donde

20 R₁ es alquilo C₁-C₆ y el resto alquilo C₁-C₆ es lineal o ramificado;

(e) acilar el éster de ácido (ciclopropilcarbonyl)bencenoacético para proporcionar un diéster de ácido [4-(ciclopropilcarbonyl)fenil]propanodioico de fórmula

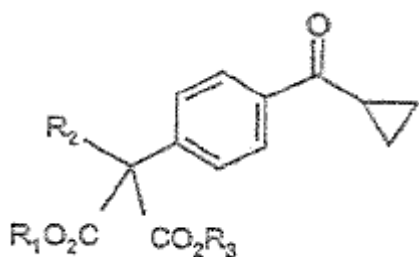


en donde

R₂ es H; y

R₁ y R₃ son cada uno independientemente alquilo C₁-C₆ y el resto alquilo C₁-C₆ es lineal o ramificado;

- 5 (f) alquilar opcionalmente el diéster de ácido [4-(ciclopropilcarbonyl)fenil]propanodioico para proporcionar un diéster de ácido [4-(ciclopropilcarbonyl)fenil]propanodioico de fórmula



en donde

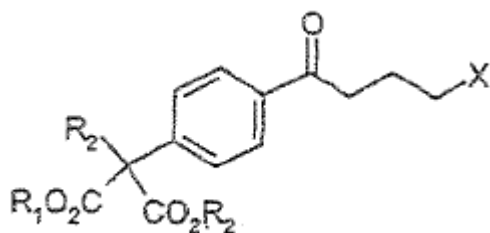
- 10 R₂ es alquilo C₁-C₆ y el resto alquilo C₁-C₆ es lineal o ramificado y R₁ y R₃ son cada uno independientemente alquilo C₁-C₆ y el resto alquilo C₁-C₆ es lineal o ramificado;

(g) hacer reaccionar el diéster de ácido [4-(ciclopropilcarbonyl)fenil]propanodioico en donde

R₂ es H o alquilo C₁-C₆ y el resto alquilo C₁-C₆ es lineal o ramificado; y

R₁ y R₃ son cada uno independientemente alquilo C₁-C₆ y el resto alquilo C₁-C₆ es lineal o ramificado;

- 15 con un haluro de hidrógeno adecuado para producir un diéster de ácido [4-(4-halo-1-oxo-butil)fenil]propanodioico de fórmula



en donde

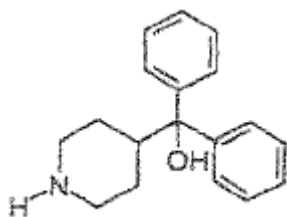
R₂ es H o alquilo C₁-C₆ y el resto alquilo C₁-C₆ es lineal o ramificado;

R₁ y R₃ son alquilo C₁-C₆ y el resto alquilo C₁-C₆ es lineal o ramificado;

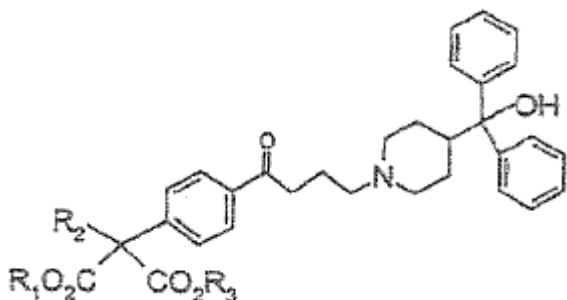
- 20 X es Cl, Br o I o

estereoisómeros del mismo;

(h) hacer reaccionar el diéster de ácido [4-(4-halo-1-oxo-butil)fenil]propanodioico con un compuesto de fórmula



para producir un compuesto de diéster de ácido [4-[4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinil]-1-oxobutil]fenil]propanodioico de fórmula



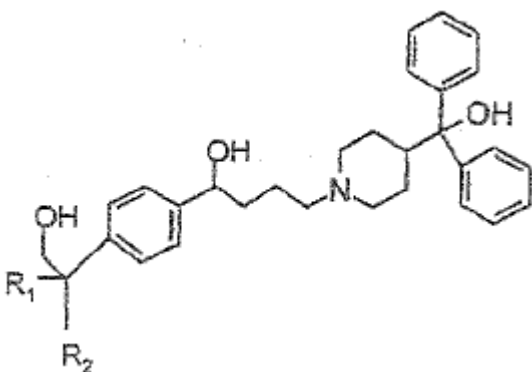
5 en donde

R_2 es H o alquilo C_1-C_6 en donde el resto alquilo C_1-C_6 es lineal o ramificado;

R_1 y R_3 son cada uno independientemente alquilo C_1-C_6 en donde el resto alquilo C_1-C_6 es lineal o ramificado;

o estereoisómeros o sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo;

10 (i) hacer reaccionar el compuesto de diéster de ácido [4-[4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinil]-1-oxobutil]fenil]propanodioico con un agente reductor selectivo adecuado para proporcionar un compuesto de éster de ácido 4-[1-hidroxi-4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinil]butil]- α -(hidroximetil)-bencenoacético de fórmula



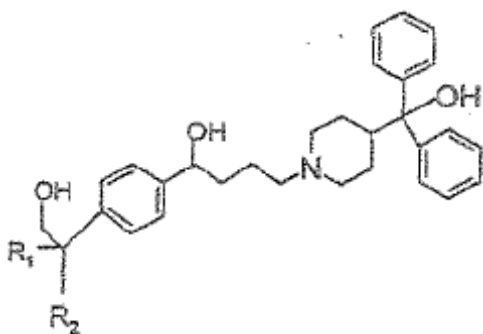
en donde

15 R_2 es H o alquilo C_1-C_6 en donde el resto alquilo C_1-C_6 es lineal o ramificado;

R_1 es $-COO$ alquilo en donde resto alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono y es lineal o ramificado; o

estereoisómeros o sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo; y

(j) hidrolizar opcionalmente el compuesto de éster de ácido 4-[1-hidroxi-4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinil]butil]- α -(hidroximetil)-bencenoacético para producir un compuesto de fórmula



en donde

R₂ es H o alquilo C₁-C₆ en donde el resto alquilo C₁-C₆ es lineal o ramificado; R₁ es -COOH; o

estereoisómeros o sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo;

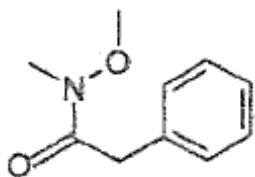
5 con la condición de que cada uno de los grupos ceto presentes en los compuestos descritos en los pasos d-h estén opcionalmente protegidos o desprotegidos.

17. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 16, en donde R₂ del compuesto proporcionado en (j) es metilo.

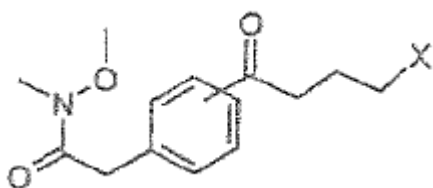
18. Un proceso para preparar un compuesto de la reivindicación 1

que comprende los pasos de:

10 (a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula



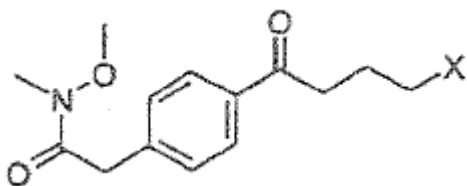
con un butirilhaluro 4-halo-sustituido en condiciones de Friedel-Crafts para proporcionar una mezcla de (4-halo-1-oxobutil)-N-metoxi-N-metil-bencenoacetamida para- y meta- sustituida de fórmula



15 en donde

X es Cl, Br o I;

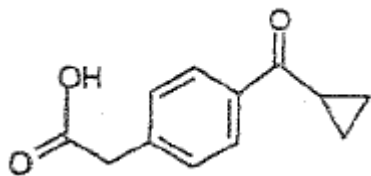
(b) cristalizar y aislar selectivamente [4-(4-halo-1-oxobutil)]-N-metoxi-N-metil-bencenoacetamida sustancialmente pura de fórmula



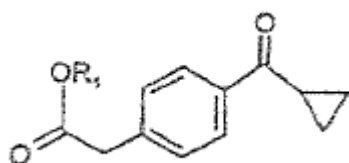
20 en donde

X es Cl, Br o I;

(c) hidrolizar la [4-(4-halo-1-oxobutil)]-N-metoxi-N-metil-bencenoacetamida sustancialmente pura para proporcionar un ácido (ciclopropilcarbonil)bencenoacético de fórmula



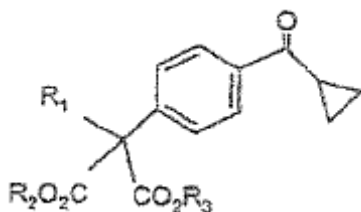
5 (d) esterificar el ácido (ciclopropilcarbonil)bencenoacético para proporcionar un éster de ácido (ciclopropilcarbonil)bencenoacético de fórmula



en donde

R₁ es alquilo C₁-C₆ en donde el resto alquilo C₁-C₆ es lineal o ramificado;

10 (e) acilar el éster de ácido (ciclopropilcarbonil)bencenoacético para proporcionar un diéster de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]propanodioico de fórmula

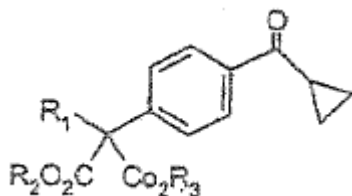


en donde

R₁ es H;

15 R₂ y R₃ son cada uno independientemente alquilo C₁-C₆ en donde el resto alquilo C₁-C₆ es lineal o ramificado,

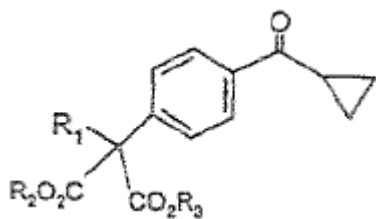
(f) alquilar opcionalmente el diéster de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]propanodioico para proporcionar un diéster de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]propanodioico de fórmula



en donde

20 R₁ es alquilo C₁-C₆ en donde el resto alquilo C₁-C₆ es lineal o ramificado y R₂ y R₃ son cada uno independientemente alquilo C₁-C₆ en donde el resto alquilo C₁-C₆ es lineal o ramificado;

(g) hacer reaccionar el diéster de ácido [4-(ciclopropilcarbonil)fenil]propanodioico de fórmula

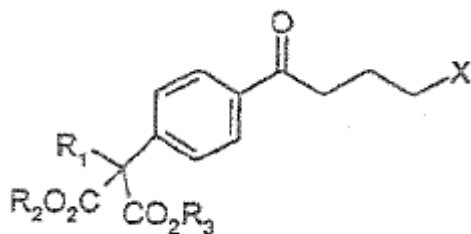


en donde

R₁ es H o alquilo C₁-C₆ y el resto alquilo C₁-C₆ es lineal o ramificado

R₂ y R₃ son cada uno independientemente alquilo C₁-C₆ en donde el resto alquilo C₁-C₆ es lineal o ramificado,

- 5 con un haluro de hidrógeno adecuado para producir un diéster de ácido [4-(4-halo-1-oxo-butil)fenil]propanodioico de fórmula

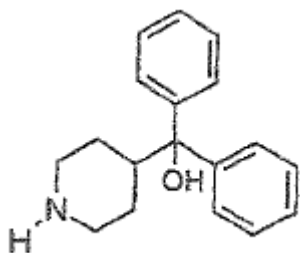


en donde

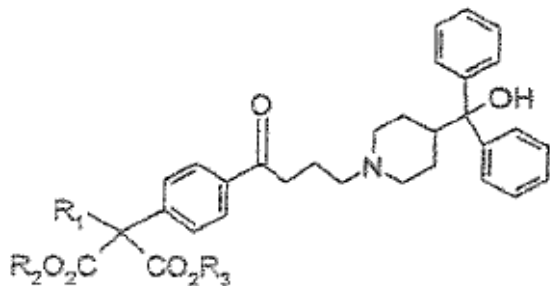
R₁ es H o alquilo C₁-C₆ en donde el resto alquilo C₁-C₆ es lineal o ramificado;

- 10 R₂ y R₃ son cada uno independientemente alquilo C₁-C₆ en donde el resto alquilo C₁-C₆ es lineal o ramificado,
X es Cl, Br o I;

(h) hacer reaccionar el diéster de ácido [4-(4-halo-1-oxo-butil)fenil]propanodioico con un compuesto de fórmula



- 15 para producir un compuesto de diéster de ácido [4-[4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinil]-1-oxobutil]fenil]propanodioico de fórmula



en donde

R₁ es H o alquilo C₁-C₆ en donde el resto alquilo C₁-C₆ es lineal o ramificado;

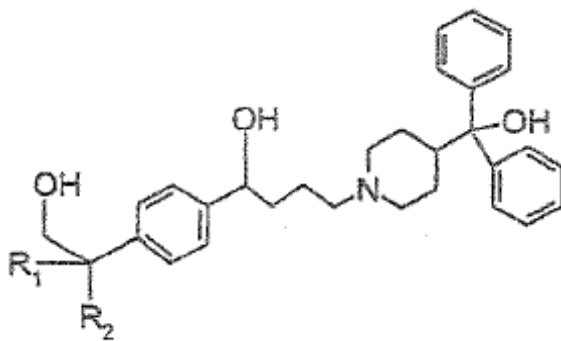
R₂ y R₃ son cada uno independientemente alquilo C₁-C₆ en donde el resto alquilo C₁-C₆ es lineal o ramificado;

o

estereoisómeros o sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo;

5

(i) hacer reaccionar el compuesto de diéster de ácido [4-[4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinil]-1-oxobutil]fenil]propanodioico con un agente reductor selectivo adecuado para proporcionar un compuesto de éster de ácido 4-[1-hidroxi-4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinil]butil]-α-(hidroximetil)-bencenoacético de fórmula



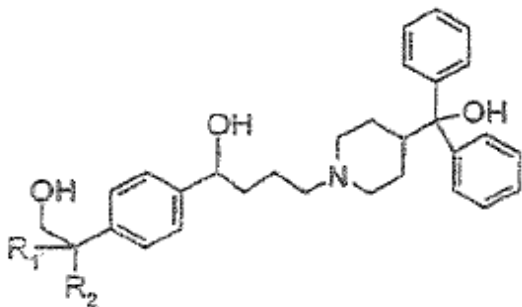
en donde

10 R₁ es H o alquilo C₁-C₆ en donde el resto alquilo C₁-C₆ es lineal o ramificado;

R₂ es -COOalquilo en donde el resto alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono y es lineal o ramificado; o

estereoisómeros o sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo; y

(j) hidrolizar opcionalmente el compuesto de éster de ácido 4-[1-hidroxi-4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinil]butil]-α-(hidroximetil)-bencenoacético para producir un compuesto de fórmula



15

en donde

R₁ es H o alquilo C₁-C₆ y el resto alquilo C₁-C₆ es lineal o ramificado

R₂ es -COOH, o

estereoisómeros o sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo;

20

con la condición de que cada uno de los grupos ceto presentes en los compuestos descritos en los pasos c-h estén opcionalmente protegidos o desprotegidos.

19. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 18, en donde la [4-(4-halo-1-oxobutil)-N-metoxi-N-metil-bencenoacetamida del paso (c) es [4-(4-cloro-1-oxobutil)]-N-metoxi-N-metil-bencenoacetamida.

20. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 18, en donde R₁ del compuesto producido en el paso (j) es metilo.

25

21. Uso del compuesto de la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos alérgicos mediados por histamina.