

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 399 453**

51 Int. Cl.:

C07C 69/76 (2006.01)

C07C 67/31 (2006.01)

C07C 67/14 (2006.01)

C07D 313/12 (2006.01)

C07B 61/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.08.2007 E 07792980 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.01.2013 EP 2058294**

54 Título: **Método para producir éster metílico del ácido 2-(4-toxicarbonilmetilfenoximetil)benzoico**

30 Prioridad:

21.08.2006 JP 2006224166

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

01.04.2013

73 Titular/es:

**SUMITOMO CHEMICAL COMPANY LIMITED
(100.0%)
27-1, SHINKAWA 2-CHOME
CHUO-KU, TOKYO 104-8260, JP**

72 Inventor/es:

**KATSURA, TADASHI;
HAYASHI, TAKETO y
TANAKA, MASAHIDE**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 399 453 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

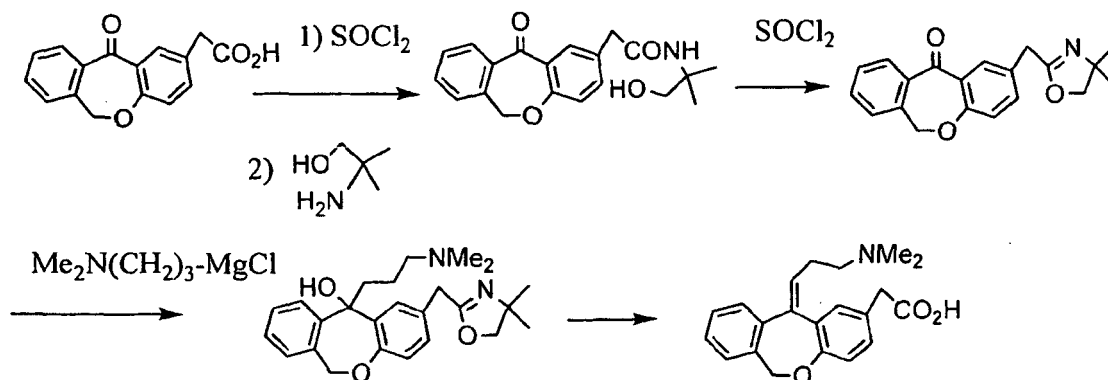
Método para producir éster metílico del ácido 2-(4-metoxicarbonilmetilfenoximetil)benzoico.

Campo técnico

5 La presente invención se refiere al 2-(4-metoxicarbonilmetilfenoximetil)benzoato de metilo y a un método para producir el mismo.

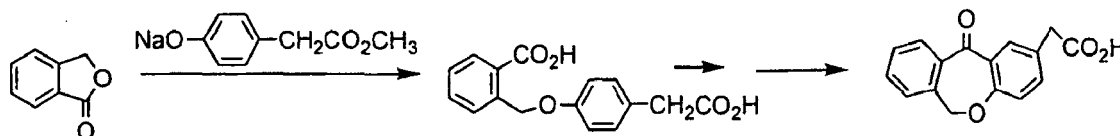
Antecedentes de la invención

Las etapas de reacción representadas por el siguiente esquema se dan a conocer en el documento JP-A-Hei 6-9609 para un método para producir olopatadina, que es un medicamento útil como fármaco antialérgico, a partir de ácido dibenzoxepinacético.



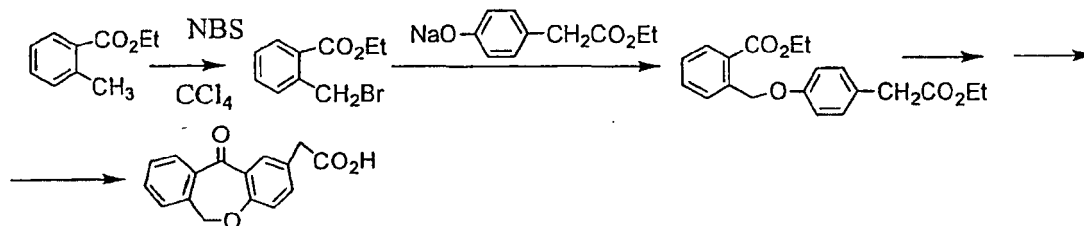
10 El ácido dibenzoxepinacético se produce sometiendo ácido 2-(4-metoxicarbonilmetilfenoximetil)benzoico o su éster etílico, que se produce a partir de ftalida o ácido 2-metilbenzoico, a la reacción de cierre de anillos. El método para la reacción de cierre de anillos se da a conocer en la publicación del documento JP-A-Hei 6-9609 y la memoria descriptiva del documento USP 4.082.850.

15 El método para producir el éster del ácido 2-(4-carboximetilfenoximetil)benzoico tal como se describe en la publicación de JP-A-Hei 6-9609 es el método representado por el siguiente esquema; se usa ftalida en una cantidad molar de 1,62 veces la del 4-hidroxifenilacetato de metilo, para la reacción a una temperatura alta de 150°C durante 6 horas.



20 Sin embargo, el método no es un método económico porque el rendimiento de ácido 2-(4-carboximetilfenoximetil)benzoico no es satisfactorio, de modo que debe usarse una cantidad en exceso de ftalida. Puesto que se requiere la alta temperatura de 150°C, además, el uso de cualquier conducto de vapor como fuente de calor implica dificultad, siendo desventajoso para la producción industrial.

25 Mientras, el método para producir 2-(4-etoxicarbonilmetilfenoximetil)benzoato de etilo tal como se describe en la memoria descriptiva del documento USP 4.082.850 es el método representado por el siguiente esquema, en el que se somete a bromación 2-metilbenzoato de etilo con N-bromosuccinimida en tetracloruro de carbono, usando peróxido de benzoilo como catalizador, y luego, se deja reaccionar el 2-bromometilbenzoato de etilo resultante con la sal de sodio de 4-hidroxifenilacetato de etilo durante 16 horas, para su hidrólisis posterior.

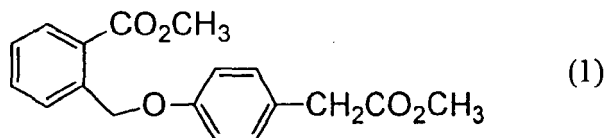


30 Incluso mediante el método, sin embargo, el disolvente, el peróxido, el caro agente de halogenación usado son factores limitativos en la práctica industrial, de manera problemática.

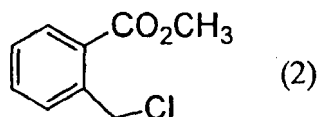
También se da a conocer un método de sintetizar un ácido 6,11-dihidro[b,e]oxepinalcanoico en el documento US 4 082 850.

La invención se refiere a métodos tales como los comprendidos por las reivindicaciones 1 a 4.

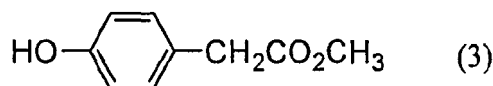
Un método para producir 2-(4-metoxicarbonilmetilfenoximetil)benzoato de metilo representado por la fórmula (1):



que comprende una reacción de 2-clorometilbenzoato de metilo representado por la fórmula (2):



con 4-hidroxifenilacetato de metilo representado por la fórmula (3):



10 o una sal del mismo.

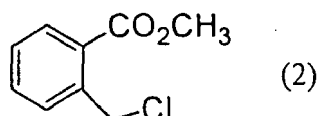
Un método para producir 2-(4-metoxicarbonilmetilfenoximetil)benzoato de metilo que comprende las siguientes etapas 1 a 3:

[Etapas 1]

una etapa de producir cloruro de 2-clorometilbenzoílo que comprende una reacción de ftalida con cloruro de tionilo;

15 [Etapas 2]

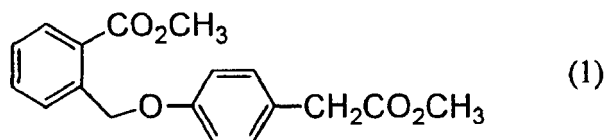
una etapa de producir 2-clorometilbenzoato de metilo representado por la fórmula (2):



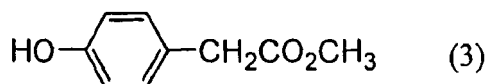
que comprende una reacción de cloruro de 2-clorometilbenzoílo con metanol;

[Etapas 3]

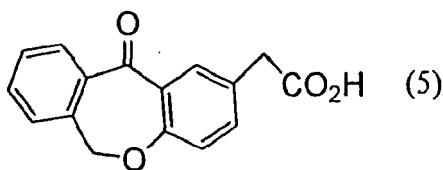
20 una etapa de producir 2-(4-metoxicarbonilmetilfenoximetil)benzoato de metilo representado por la fórmula (1):



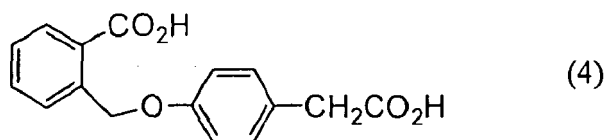
que comprende una reacción de 2-clorometilbenzoato de metilo con 4-hidroxifenilacetato de metilo representado por la fórmula (3):



25 Un método según la reivindicación 3 para producir ácido dibenzoxepinacético representado por la fórmula (5):



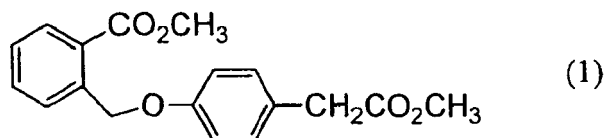
que comprende hidrolizar 2-(4-metoxicarbonilmetilfenoximetil)benzoato de metilo para producir ácido 2-(4-carboximetilfenoximetil)benzoico representado por la fórmula (4):



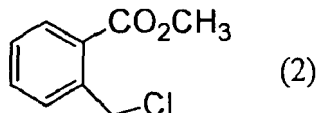
5 y someter posteriormente el ácido 2-(4-carboximetilfenoximetil)benzoico resultante a una reacción de ciclación.

Según la invención, puede producirse ácido 2-(4-carboximetilfenoximetil)benzoico eficazmente a bajo coste a escala industrial. Por tanto, la invención es ventajosa para producir ácido dibenzoxepinacético. Mediante el método según la invención puede realizarse una serie de las reacciones a una temperatura menor de 140°C, de manera que se utiliza fácilmente calentamiento por vapor, lo que es ventajoso desde el punto de vista del ahorro de energía.

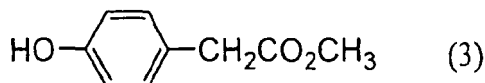
10 Según la invención, se produce 2-(4-metoxicarbonilmetilfenoximetil)benzoato de metilo representado por la fórmula (1):



mediante una reacción de 2-clorometilbenzoato de metilo representado por la fórmula (2):



15 con 4-hidroxifenilacetato de metilo representado por la fórmula (3):



o una sal del mismo.

Puede producirse 2-clorometilbenzoato de metilo, representado por la fórmula (1) por ejemplo mediante las etapas 1 y 2 descritas posteriormente.

20 [Etapa 1]

Etapa de producir cloruro de 2-clorometilbenzoílo que comprende una reacción de ftalida con cloruro de tionilo.

La etapa se lleva a cabo generalmente en un disolvente según las descripciones en la memoria descriptiva del documento USP 6.222.060. Por ejemplo, se añade con calentamiento cloruro de tionilo a una disolución de ftalida disuelta en un disolvente apropiado, para permitir la reacción de ftalida y cloruro de tionilo. El disolvente incluye, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos tales como xileno y tolueno, e hidrocarburos halogenados tales como clorobenceno. Preferiblemente, el disolvente es xileno. Además se usa preferiblemente un catalizador ácido tal como complejo BF₃-éter.

La cantidad de un disolvente de este tipo, si se usa, está preferiblemente a una razón de 100 a 1.000 partes en peso con respecto a 100 partes en peso de ftalida. Es preferible que se añada una sal de amonio cuaternario (por ejemplo, cloruro de benciltrietilamonio, cloruro de benciltrimetilamonio y bromuro de tetrabutilamonio) a la disolución de reacción para promover la reacción. El contenido de la misma está preferiblemente a una razón de aproximadamente 0,01 a 0,2 moles con respecto a un mol de ftalida.

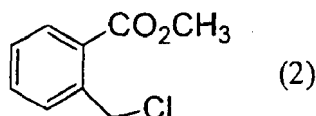
Cuando se usa el catalizador, la cantidad del mismo está preferiblemente a una razón de aproximadamente 0,01 a 0,2 moles con respecto a un mol de ftalida.

La cantidad de cloruro de tionilo que va a usarse está preferiblemente a una razón de aproximadamente uno a 2 moles con respecto a un mol de ftalida. La temperatura de la ftalida o la disolución de la misma es preferiblemente de 80 a 130°C justo cuando se añade el cloruro de tionilo. El cloruro de tionilo se añade gota a gota, preferiblemente a lo largo de aproximadamente 0,5 a 2 horas por mol de cloruro de tionilo. Tras completarse la adición gota a gota de cloruro de tionilo, se agita la mezcla de reacción preferiblemente a una temperatura de aproximadamente 120 a 135°C durante aproximadamente de una a 5 horas, de modo que se promueve la reacción de forma segura.

Tras completarse la reacción, se eliminan el disolvente y el cloruro de tionilo en exceso. Como método para ello, se separa por destilación cloruro de tionilo a presión atmosférica. Posteriormente, se separa por destilación el disolvente a presión reducida, si es necesario. De esta manera, se obtiene cloruro de 2-clorometilbenzoílo como el residuo resultante.

[Etapa 2]

Etapa de producir 2-clorometilbenzoato de metilo representado por la fórmula (2):



que comprende una reacción de cloruro de 2-clorometilbenzoílo con metanol.

En la etapa puede usarse cloruro de 2-clorometilbenzoílo obtenido en la etapa 1, tal como es, sin ninguna purificación para la reacción con metanol.

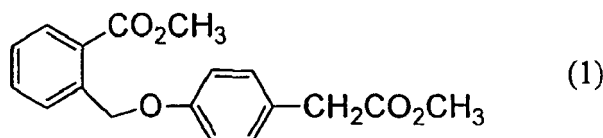
Como método, por ejemplo, se añade gota a gota metanol preferiblemente a lo largo de aproximadamente de 0,5 a 2 horas por mol de cloruro de 2-clorometilbenzoílo. Tras añadirse gota a gota metanol al cloruro de 2-clorometilbenzoílo, la mezcla resultante se agita a de 30 a 60°C durante aproximadamente de 0,5 a una hora. Puede diluirse el metanol con un disolvente apropiado para su uso en la adición gota a gota. Alternativamente, puede añadirse gota a gota cloruro de 2-clorometilbenzoílo a una disolución mixta de metanol con un disolvente apropiado. Como disolvente pueden enumerarse hidrocarburos aromáticos tales como tolueno y xileno e hidrocarburos halogenados tales como clorobenceno. Preferiblemente, se usa tolueno. La cantidad de metanol que va a usarse está preferiblemente a una razón de aproximadamente uno a 3 moles por mol de cloruro de 2-clorometilbenzoílo.

Debido a que el cloruro de hidrógeno generado durante la reacción está contenido en la disolución de reacción, la disolución de reacción se neutraliza preferiblemente con un álcali. Por ejemplo, la disolución de reacción se añade gota a gota a una cantidad dada de una disolución acuosa de carbonato de potasio a de 0 a 50°C. Tras la neutralización, se lava la disolución de reacción en solución salina acuosa a aproximadamente del 15 al 35% en peso; entonces, se concentra la fase orgánica resultante a presión reducida para obtener 2-clorometilbenzoato de metilo representado por la fórmula (2) como el residuo.

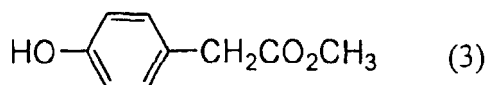
Usando el 2-clorometilbenzoato de metilo obtenido de la manera mencionada anteriormente se lleva a cabo entonces la etapa 3 descrita posteriormente para producir 2-(4-metoxicarbonilmetilfenoximetil)benzoato de metilo representado por la fórmula (1).

[Etapa 3]

Etapa de producir 2-(4-metoxicarbonilmetilfenoximetil)benzoato de metilo representado por la fórmula (1):



que comprende una reacción de 2-clorometilbenzoato de metilo con 4-hidroxifenilacetato de metilo representado por la fórmula (3):



o una sal del mismo.

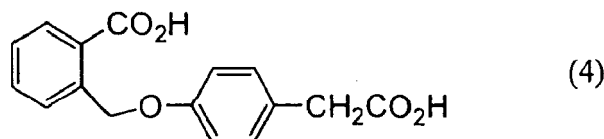
En la etapa puede usarse el 2-clorometilbenzoato de metilo obtenido en la etapa 1 para la siguiente reacción, tal como es, sin ninguna purificación. Mientras puede producirse 4-hidroxifenilacetato de metilo mediante una reacción de ácido 4-hidroxifenilacético con metanol en presencia de un catalizador ácido tal como ácido sulfúrico, ácido clorhídrico y ácido fosfórico.

La etapa se lleva a cabo generalmente en un disolvente en presencia de una base con calentamiento a aproximadamente de 50 a 120°C. La base que va a usarse incluye, por ejemplo, sales de carbonato de metales alcalinos tales como carbonato de potasio y carbonato de sodio, e hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de potasio e hidróxido de sodio. El disolvente incluye, por ejemplo, amidas de ácido tales como dimetilacetamida, hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, e hidrocarburos halogenados tales como clorobenceno.

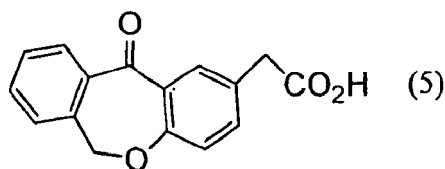
Específicamente, por ejemplo, se mezclan entre sí 2-clorometilbenzoato de metilo, carbonato de potasio y un disolvente (por ejemplo, dimetilacetamida) y se calientan hasta de 50 a 120°C; se añade 4-hidroxifenilacetato de metilo a la disolución resultante, para su agitación a la misma temperatura durante aproximadamente de una a 12 horas. Se usa generalmente carbonato de potasio a una razón de aproximadamente 0,5 a 1,5 moles por mol de 2-clorometilbenzoato de metilo; el disolvente se usa generalmente a una razón de aproximadamente 100 a 500 partes en peso por 100 partes en peso de 4-hidroxifenilacetato de metilo. Se usa 4-hidroxifenilacetato de metilo con un número de moles aproximadamente igual al número de moles de 2-clorometilbenzoato de metilo; por ejemplo, 2-clorometilbenzoato de metilo a una razón de 0,95 a 1,05 moles por mol de 4-hidroxifenilacetato de metilo, que se añade gota a gota a la disolución calentada, por ejemplo, a lo largo de aproximadamente de 0,5 a 2 horas. En el presente documento, puede dejarse reaccionar de manera preliminar 4-hidroxifenilacetato de metilo con una base, por ejemplo, una sal de carbonato de metales alcalinos tal como carbonato de potasio y carbonato de sodio, o un hidróxido de metales alcalinos tal como hidróxido de potasio e hidróxido de sodio, para producir por ejemplo la sal de potasio o la sal de sodio del mismo. De esta manera, pueden reaccionar entre sí el 2-clorometilbenzoato de metilo y la sal de 4-hidroxifenilacetato de metilo.

Tras la reacción, el producto objetivo se separa mediante un método general. Por ejemplo, se vierte en agua la disolución de reacción, a la que se añade un disolvente orgánico (por ejemplo, tolueno) para obtener una fase orgánica. Se lava la fase orgánica con agua y se separa el disolvente orgánico por destilación para obtener 2-(4-metoxicarbonilmetilfenoximetil)benzoato de metilo deseado representado por la fórmula (1).

Mediante la hidrólisis de 2-(4-metoxicarbonilmetilfenoximetil)benzoato de metilo, puede producirse ácido 2-(4-carboximetilfenoximetil)benzoico representado por la fórmula (4):



que se cicla entonces, para producir el ácido dibenzoxepinacético representado por la fórmula (5):



La hidrólisis de 2-(4-metoxicarbonilmetilfenoximetil)benzoato de metilo puede realizarse según un método general para hidrolizar ésteres con un ácido o una base.

Por ejemplo, se disuelve 2-(4-metoxicarbonilmetilfenoximetil)benzoato de metilo en un disolvente de alcohol tal como metanol y etanol y se trata con una disolución acuosa básica de hidróxido de potasio e hidróxido de sodio, o una disolución acuosa ácida tal como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico. La base o ácido que va a usarse está generalmente a una razón de un mol con respecto a una cantidad extremadamente en exceso, preferiblemente a una razón de aproximadamente un mol con respecto a 5 moles por mol de 2-(4-metoxicarbonilmetilfenoximetil)benzoato de metilo. La temperatura de reacción es generalmente de aproximadamente 20 a 80°C.

Además, la reacción de ciclación del ácido 2-(4-carboximetilfenoximetil)benzoico puede llevarse a cabo en condiciones generales para deshidratación y condensación.

La reacción de ciclación puede progresar mediante la reacción de ácido 2-(4-carboximetilfenoximetil)benzoico con un agente de deshidratación tal como anhídrido trifluoroacético, poli(ácido fosfórico) o pentóxido de fósforo. En caso de que se use anhídrido trifluoroacético, generalmente se usan disolventes tales como hidrocarburos halogenados, por ejemplo, clorobenceno, mientras que se usa preferiblemente un catalizador tal como complejo BF₃-éter. La temperatura de reacción es generalmente de aproximadamente -20 a 50°C.

Ejemplos

Se describe ahora la invención más específicamente en los siguientes ejemplos. Sin embargo, la invención no se

limita nunca a los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1

Producción de 2-(4-metoxicarbonilmetilfenoximetil)benzoato de metilo por medio de la producción de 2-clorometilbenzoato de metilo.

5 [Etapa 1]

Se cargaron 643 ml de xileno, 134,1 g (1,0 moles) de ftalida, 18,2 g (0,08 moles) de cloruro de benciltrietilamonio y 9,9 g (0,07 moles) de complejo BF₃-éter en un matraz de 4 bocas de 1 litro y se calentaron hasta 100°C. Posteriormente se añadieron gota a gota a la mezcla 142,8 g (1,2 moles) de cloruro de tionilo a lo largo de una hora, para su agitación posterior de 2 horas a de 125 a 132°C. Hasta que la temperatura interna alcanzó 135°C a presión atmosférica se separaron por destilación el xileno y el cloruro de tionilo en exceso (aproximadamente 350 ml), y luego se separó por destilación adicionalmente el xileno (aproximadamente 350 ml) a presión reducida.

10

[Etapa 2]

Se añadieron gota a gota ochenta con 1 gramos (80,1 g) de metanol (2,5 moles) al residuo concentrado obtenido en la etapa 1 a lo largo de una hora. Durante el periodo, se mantuvo la disolución a la temperatura interna de 60°C o menos, mientras se enfriaba la disolución en un baño de agua. Posteriormente, se realizó la agitación a 50°C durante una hora y luego se enfrió la disolución hasta 25°C.

15

Entonces se añadió gota a gota una disolución de 300 ml de tolueno añadida a la disolución de reacción a lo largo de 30 minutos a una disolución de 70,0 g (0,51 moles) de carbonato de potasio disuelto en 300 ml de agua. Se lavó la fase de tolueno separada en 130 g de solución salina acuosa al 30% y se concentró a presión reducida para obtener 189,2 g de 2-clorometilbenzoato de metilo. El rendimiento aparente fue del 102,5%.

20

EM (m/z) 184 (M+)

[Etapa 3]

Se cargaron 30,4 g (0,20 moles) de ácido 4-hidroxifenilacético y 300 ml de metanol en un matraz de 4 bocas de 500 ml, al que se le añadieron 0,1 g de ácido sulfúrico, para su agitación con calentamiento y reflujo durante una hora. Entonces se separó por destilación la mayor parte del metanol a presión reducida. Posteriormente se añadieron 100 ml de metanol al residuo resultante, del que de nuevo se separó por destilación el metanol para obtener 4-hidroxifenilacetato de metilo.

25

Se cargaron treinta y ocho con ocho gramos (38,8 g) de 2-clorometilbenzoato de metilo (0,21 moles) obtenido en la etapa 2, 30,4 g (0,22 moles) de carbonato de potasio y 100 ml de dimetilacetamida en un matraz de 4 bocas de 1 litro para su calentamiento hasta 90°C.

30

Se añadió gota a gota la cantidad total del 4-hidroxifenilacetato de metilo obtenido anteriormente a la disolución a lo largo de una hora, para su agitación posterior a 90°C durante 7 horas. Se vertió la disolución de reacción en 400 ml de agua, a los que se les añadieron 200 ml de tolueno, para separar la fase de tolueno resultante. Se lavó la fase de tolueno obtenida en 200 ml de agua, de los que se separó por destilación el tolueno, para obtener 64,3 g (0,2045 moles) de 2-(4-metoxicarbonilmetilfenoximetil)benzoato de metilo. El rendimiento aparente fue del 102,2%.

35

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃)

δ 3,57 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 5,49 (s, 2H), 6,95 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,19 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,37 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,74 (d, J=7,6, 1H), 8,02 (d, J=8,0, 1H)

Ejemplo 2

40 Producción de ácido (11-oxo-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-2-il)acético

Se cargó la cantidad total de 2-(4-metoxicarbonilmetilfenoximetil)benzoato de metilo obtenido en el ejemplo 1 en un matraz de 4 bocas, al que se le añadieron 150 ml de metanol y una disolución de 17,0 g de sodio hidróxido de disuelto en 100 ml de agua, para su agitación a 65°C durante 2 horas.

45

Tras enfriarse la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente (aproximadamente 25°C), se diluyó la mezcla de reacción con 200 ml de agua, a los que se les añadieron 2,0 g de carbón activo para su agitación a temperatura ambiente durante una hora. Posteriormente se filtró la mezcla resultante a través de un embudo Buchner para eliminar el carbón activo. Se lavó el carbón activo en el embudo Buchner con 100 ml de agua. Se combinó el filtrado con el agua de lavado que se calentó entonces hasta 60°C. Se añadió gota a gota una disolución de 26,5 g de ácido acético disuelto en 50 ml de agua a la disolución calentada a lo largo de 2 horas, para depositar un cristal a la misma temperatura. Tras enfriarse la disolución hasta 10°C, se recogió entonces el cristal mediante filtración con un embudo Buchner y se lavó con 200 ml de agua. Tras lavar el cristal se secó a presión reducida para obtener 46,5 g

50

(0,1624 moles) de ácido 2-(4-carboximetilfenoximetil)benzoico. El rendimiento (el rendimiento del ácido 4-hidroxifenilacético en el ejemplo 1) fue del 81,2%.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

5 δ 3,47 (s, 2H), 5,45 (s, 2H), 6,90 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,16 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,47 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,36 (t, J=7,4 Hz, 1H), 7,57 (d, J=7,2, 1H), 7,86 (d, J=7,6, 1H)

10 Se cargó la cantidad total del ácido 2-(4-carboximetilfenoximetil)benzoico obtenido anteriormente y 200 ml de clorobenceno en un matraz de 4 bocas de 500 ml, al que se le añadieron 75,0 g (0,3753 moles) de anhídrido trifluoroacético, para su agitación posterior a aproximadamente 20°C durante 4 horas. Tras añadir 2,3 g (0,0162 moles) de complejo BF₃-éter a de -10 a 0°C a lo largo de 10 minutos, se realizó la agitación durante otros 30 minutos para separar las fases líquidas. Se lavó la fase orgánica resultante con 200 ml de agua. Tras añadirse la fase orgánica a una disolución de 7,2 g de sodio hidróxido de disuelto en 300 ml de agua para su agitación durante 30 minutos, se realizó la separación de fases. Se añadieron 2,0 g de carbón activo a la fase acuosa resultante para su agitación durante 30 minutos; y se separó el carbón activo mediante filtración con un embudo Buchner. Se lavó el carbón activo resultante con 10 ml de agua en el embudo Buchner. Se combinaron entre sí el filtrado y el agua de lavado y la mezcla resultante se mantuvo a aproximadamente 40°C. A la mezcla se le añadió gota a gota una disolución mixta de 11,3 g (0,1876 moles) de ácido acético y 50 ml de agua, a lo largo de 30 minutos. Tras completarse la adición gota a gota se enfrió la mezcla resultante hasta de 0 a 10°C y se filtró con un embudo Buchner para recoger el cristal depositado que se lavó adicionalmente con 200 ml de agua. Tras lavar el cristal se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título de 42,0 g. El rendimiento (el rendimiento de ácido 2-(4-carboximetilfenoximetil)benzoico) fue del 96,4%, con una pureza del 99,9%, tal como se determinó mediante HPLC.

(Condiciones de HPLC)

Columna: Inertsil ODS-5 µm (4,6 mm de DI x 15 cm)

Fase móvil: 0,02% de disolución acuosa de ácido trifluoroacético/acetonitrilo = 5/5 → 3/7 (30 minutos)

Longitud de onda de detección: UV 254 nm

25 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

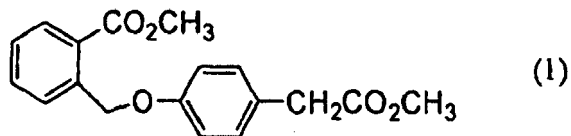
δ 3,63 (s, 2H), 5,30 (s, 2H), 7,07 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,48 (t, J=3,6 Hz, 1H), 7,55 (d-d, J=7,9 Hz, 2H), 7,67 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,78 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,97 (d, J=2,0 Hz, 1H)

Aplicabilidad industrial

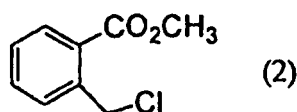
30 La presente invención proporciona un método para producir 2-(4-metoxicarbonilmetilfenoximetil)benzoato de metilo y un método para producir ácido dibenzoxepinacético. El ácido dibenzoxepinacético puede usarse para producir olopatadina como agente farmacéutico útil como agente antialérgico.

REIVINDICACIONES

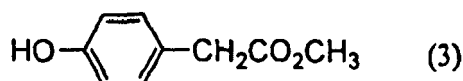
1. Método para producir 2-(4-metoxycarbonilmetilfenoximetil)benzoato de metilo representado por la fórmula (1):



- 5 que comprende una reacción de 2-clorometilbenzoato de metilo representado por la fórmula (2):

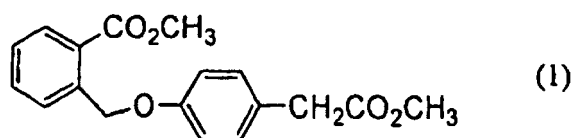


con 4-hidroxifenilacetato de metilo representado por la fórmula (3):



o una sal del mismo.

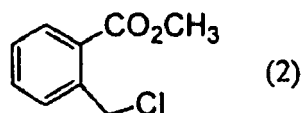
- 10 2. Método según la reivindicación 1, para producir 2-(4-metoxycarbonilmetilfenoximetil)benzoato de metilo representado por la fórmula (1):



que comprende las etapas de:

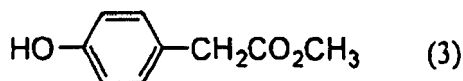
- 15 una etapa de producir cloruro de 2-clorometilbenzoílo que comprende una reacción de ftalida con cloruro de tionilo;

una etapa de producir 2-clorometilbenzoato de metilo representado por la fórmula (2):

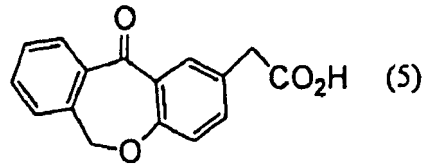


que comprende una reacción de cloruro de 2-clorometilbenzoílo con metanol; y

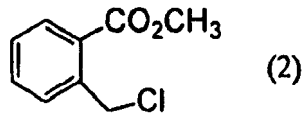
- 20 una etapa de producir 2-(4-metoxycarbonilmetilfenoximetil)benzoato de metilo que comprende una reacción de 2-clorometilbenzoato de metilo con 4-hidroxifenilacetato de metilo representado por la fórmula (3):



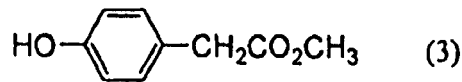
3. Método para producir ácido dibenzoxepinacético representado por la fórmula (5):



que comprende una reacción de 2-clorometilbenzoato de metilo representado por la fórmula (2):

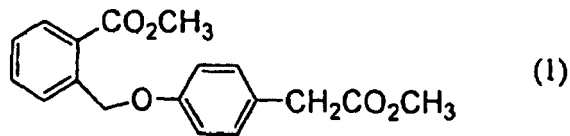


con 4-hidroxifenilacetato de metilo representado por la fórmula (3):



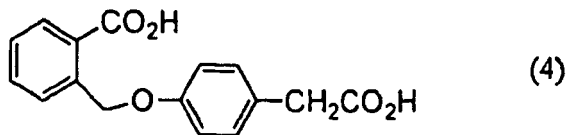
5

o una sal del mismo para producir 2-(4-metoxicarbonilmetilfenoximetil)benzoato de metilo representado por la fórmula (1):



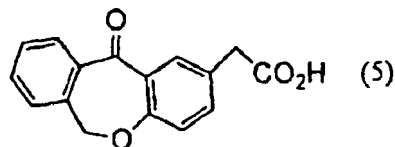
10

e hidrolizar el 2-(4-metoxicarbonilmetilfenoximetil)benzoato de metilo obtenido para producir ácido 2-(4-carboximetilfenoximetil)benzoico representado por la fórmula (4):



y someter posteriormente el ácido 2-(4-carboximetilfenoximetil)benzoico resultante a una reacción de ciclación.

4. Método según la reivindicación 3, para producir ácido dibenzoxepinacético representado por la fórmula (5):

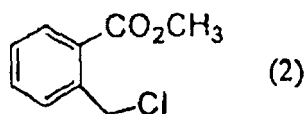


15

que comprende las etapas de:

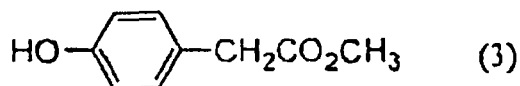
una etapa de producir cloruro de 2-clorometilbenzoílo que comprende una reacción de ftalida con cloruro de tionilo;

una etapa de producir 2-clorometilbenzoato de metilo representado por la fórmula (2):



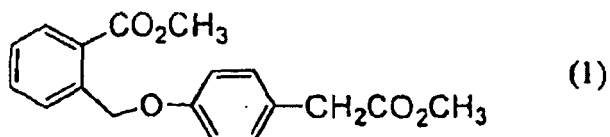
que comprende una reacción de cloruro de 2-clorometilbenzoílo con metanol; y

una etapa de producir 2-(4-metoxicarbonilmetilfenoximetil)benzoato de metilo que comprende una reacción de 2-clorometilbenzoato de metilo con 4-hidroxifenilacetato de metilo representado por la fórmula (3):

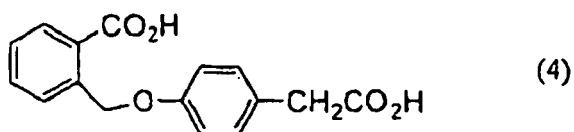


5

para producir 2-(4-metoxicarbonilmetilfenoximetil)benzoato de metilo representado por la fórmula (1):



e hidrolizar el 2-(4-metoxicarbonilmetilfenoximetil)benzoato de metilo obtenido para producir ácido 2-(4-carboximetilfenoximetil)benzoico representado por la fórmula (4):



10

y someter posteriormente el ácido 2-(4-carboximetilfenoximetil)benzoico resultante a una reacción de ciclación.