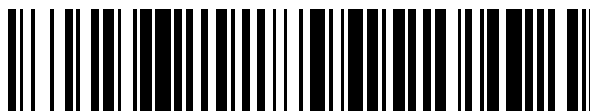


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 409 840**

51 Int. Cl.:

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: **27.09.2007** **E 09016128 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.05.2013** **EP 2181989**

54 Título: **Proceso para la preparación de olopatadina**

30 Prioridad:

02.10.2006 JP 2006271311

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

28.06.2013

73 Titular/es:

SUMITOMO CHEMICAL CO., LTD (100.0%)
2-27-1, Shinkawa, Chuo-ku
Tokyo 104-8260 , JP

72 Inventor/es:

KATSURA, TADASHI;
HAYASHI, TAKETO y
TANAKA, MASAhide

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 409 840 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

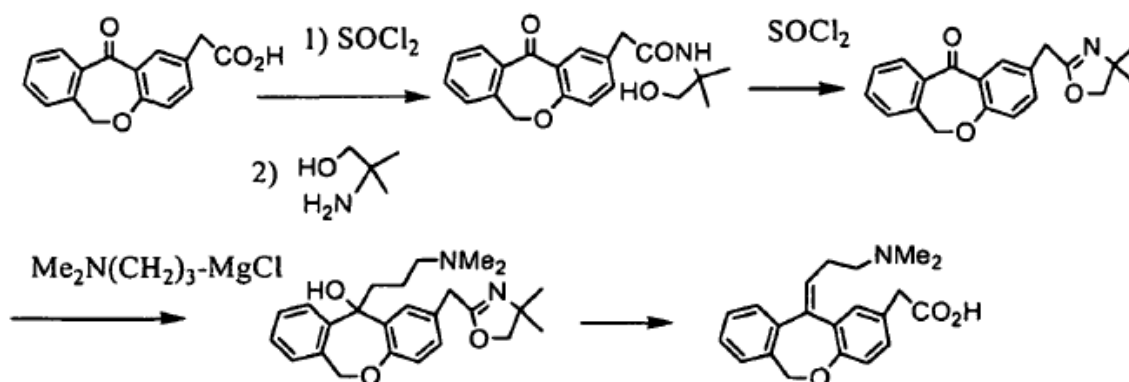
Proceso para la preparación de olopatadina

- 5 La presente invención se refiere a un método para la producción de olopatadina que implica el uso de un alquiléster terciario de ácido oxodibenzoxepinacético.

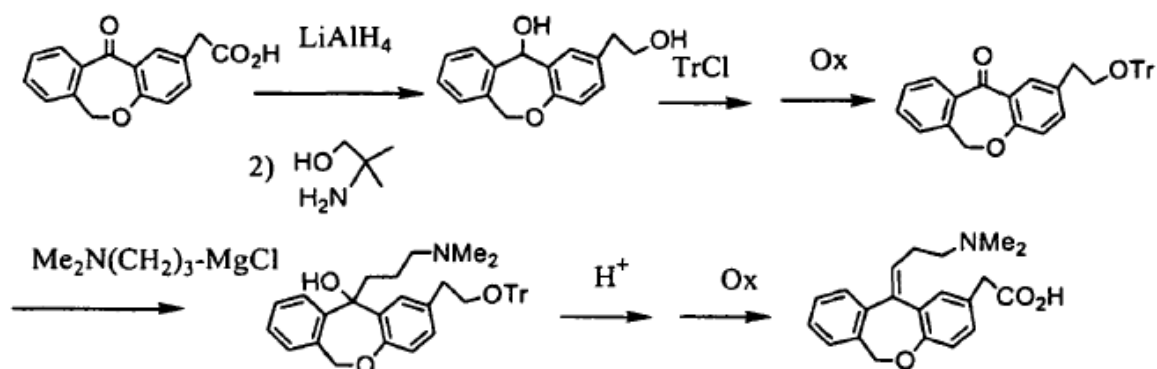
Antecedentes de la técnica

- 10 Los derivados de ácido dibenzoxepinacético son compuestos útiles en el campo farmacéutico. Por ejemplo, en lo que respecta a la olopatadina, un medicamento útil como fármaco antialérgico, se conoce un método de producción que incluye las etapas de llevar a cabo la reacción de un derivado de ácido dibenzoxepinacético con 2-amino-2-metil-1-propanol para producir un derivado de oxazolina, y luego llevar a cabo una reacción con cloruro de 3-dimetilaminopropilmagnesio, de acuerdo con el siguiente esquema (véase el documento JP-B-7-116174).

15



- 20 También se conoce un método para la producción de olopatadina de acuerdo con el siguiente esquema, que incluye etapas de reducir un derivado de ácido dibenzoxepinacético para producir un derivado de dibenzoxepinetanol, proteger el grupo hidroxilo y luego llevar a cabo una reacción con cloruro de 3-dimetilaminopropilmagnesio (véase el documento JP -B-5-86925).



- 25 Ambos métodos de producción anteriores tienen el problema de que se requieren procesos tediosos para la producción de los derivados de dibenzoxepina que se van a hacer reaccionar con el cloruro de 3-dimetilaminopropilmagnesio.

- 30 Otros documentos se refieren a derivados de dibenz[b,e]exepina, tales como, por ejemplo, el documento US 5.116.863.

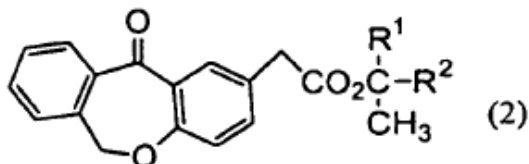
Divulgación de la invención

- 35 Por consiguiente, si se ha encontrado un derivado de dibenzoxepina que se puede producir fácilmente y se puede convertir en olopatadina mediante una reacción con cloruro de 3-dimetilaminopropilmagnesio, sería posible fabricar olopatadina de una manera económica.

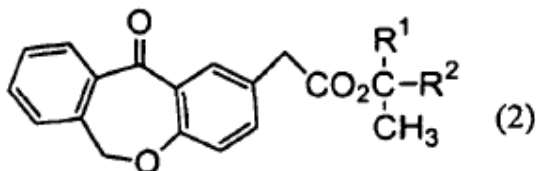
La invención se basa en el hallazgo de que un alquiléster terciario de ácido oxodibenzoxepinacético resuelve los problemas anteriores.

En particular, la invención se refiere a un método de acuerdo con la reivindicación 1. Como referencia y ampliación de la divulgación, se describe lo siguiente:

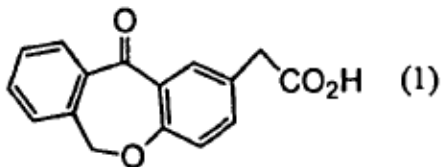
[1] un alquiléster terciario representado por la Fórmula (2):



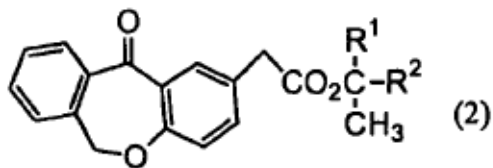
donde R^1 y R^2 representan cada uno independientemente un grupo alquilo C_{1-4} ;
 [2] un alquiléster terciario de acuerdo con [1], donde R^1 y R^2 representan cada uno un grupo metilo (un grupo alquilo C_1);
 [3] un método para la producción de un alquiléster terciario representado por la Fórmula (2):



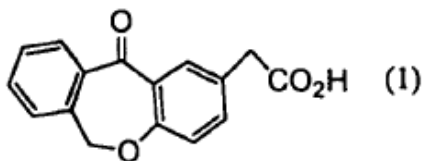
donde R^1 y R^2 representan cada uno independientemente un grupo alquilo C_{1-4} , comprendiendo el método esterificar un ácido carboxílico representado por la Fórmula (1):



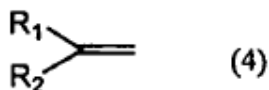
con anhídrido trifluoroacético y un alcohol terciario;
 [4] un método para la producción de un alquiléster terciario representado por la Fórmula (2):



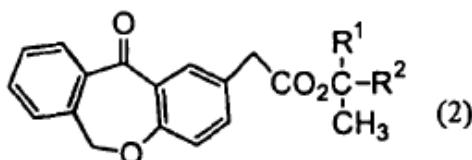
donde R^1 y R^2 representan cada uno independientemente un grupo alquilo C_{1-4} , comprendiendo el método esterificar un ácido carboxílico representado por la Fórmula (1):



con un compuesto de vinilideno representado por la Fórmula (4):



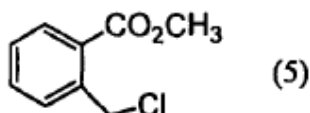
donde R^1 y R^2 representan cada uno independientemente un grupo alquilo C_{1-4} y un haluro de fósforo;
[5] un método para la producción de un alquiléster terciario representado por la Fórmula (2):



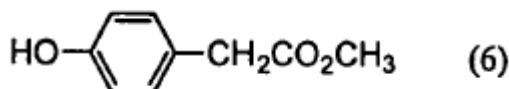
donde R^1 y R^2 representan cada uno independientemente un grupo metilo C_{1-4} , comprendiendo el método:

[Etapa 1] una etapa de una reacción de ftalida con cloruro de tionilo para producir cloruro de 2-clorometilbenzoilo;

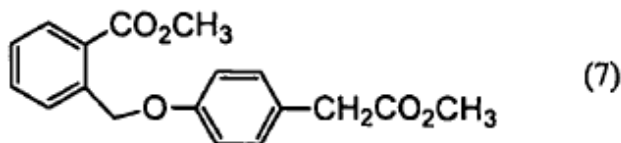
[Etapa 2] una etapa de una reacción del cloruro de 2-clorometilbenzoilo con metanol para producir 2-clorometilbenzoato de metilo representado por la Fórmula (5):



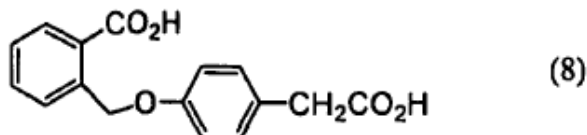
[Etapa 3] una etapa de una reacción del 2-clorometilbenzoato de metilo con 4-hidroxifenilacetato de metilo representado por la Fórmula (6):



para producir 2-(4-metoxycarbonilmetilfenoximetil)benzoato de metilo representado por la Fórmula (7):



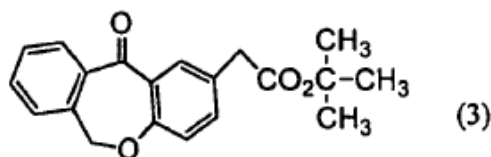
[Etapa 4] una etapa de hidrolizar el 2-(4-metoxycarbonilmetilfenoximetil)benzoato de metilo para producir ácido 2-(4-carboximetilfenoximetil)benzoico representado por la Fórmula (8):



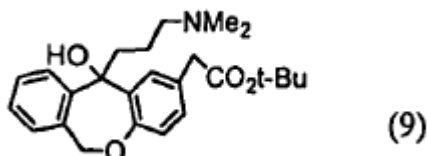
[Etapa 5] una etapa de tratar el ácido 2-(4-carboximetilfenoximetil)benzoico con anhídrido trifluoroacético o un agente de halogenación y ciclar con un catalizador de ácido de Lewis para producir un ácido carboxílico representado por la Fórmula (1); y

[Etapa 6] esterificar el ácido carboxílico representado por la Fórmula (1) mediante un método descrito en [3] o [4], y

[6] un método para la producción de olopatadina, comprendiendo el método las etapas de una reacción de un *t*-butiléster representado por la Fórmula (3):

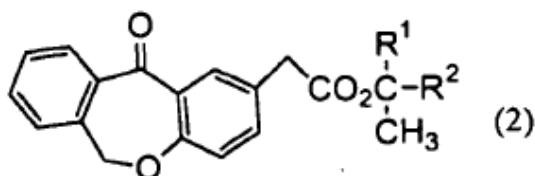


con cloruro de 3-dimetilaminopropilmagnesio para producir *t*-butil-11-hidroxi-11-(3'-dimetilaminopropil)-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-2-acetato representado por la Fórmula (9):

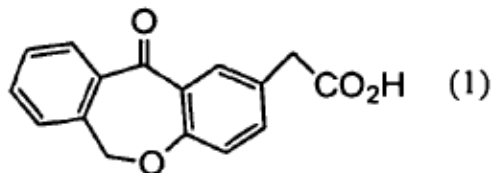


5 y luego someter el mismo a una reacción de deshidratación y una reacción de desesterificación.

Un alquiléster terciario representado por la Fórmula (2):

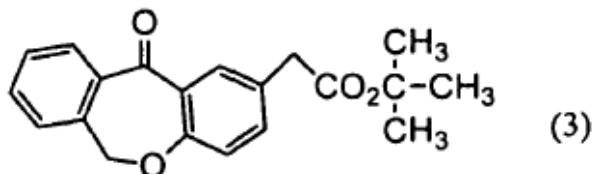


10 donde R¹ y R² representan cada uno independientemente un grupo alquilo C₁₋₄, se puede producir mediante la esterificación de un ácido carboxílico representado por la Fórmula (1) :



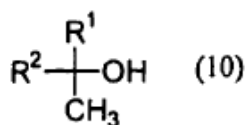
Los ejemplos específicos de los grupos alquilo representados por R¹ y R² incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo y el grupo *n*-butilo.

15 En un ejemplo preferido del alquiléster terciario representado por la Fórmula (2), tanto R¹ como R² son grupos metilo, y el ejemplo es un *t*-butiléster representado por la siguiente Fórmula (3)



que es *t*-butil-11-oxo-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-2-acetato.

20 La esterificación se puede realizar, por ejemplo, con anhídrido trifluoroacético y un alcohol terciario representado por la Fórmula (10):

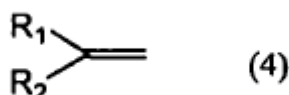


25 donde R¹ y R² representan cada uno independientemente un grupo alquilo C₁₋₄. Más específicamente, la reacción de esterificación se puede llevar a cabo de la siguiente manera. En primer lugar, se añade anhídrido trifluoroacético a

un ácido carboxílico representado por la Fórmula (1) en una cantidad de aproximadamente 1 a 1,5 mol por cada mol del ácido carboxílico, y se agita a una temperatura de aproximadamente 0 a 50 °C durante aproximadamente 0,5 a 2 horas. A continuación, a esto, se añade una cantidad suficiente de un alcohol terciario representado por la Fórmula (10) y se agita a temperatura de aproximadamente 0 a 100 °C durante aproximadamente 0,5 a 10 horas.

Los ejemplos específicos de los alcoholes terciarios representados por la Fórmula (10) incluyen *t*-butanol, 2-metilbutan-2-ol y 3-metilpentano-3-ol. Entre estos, se prefiere especialmente el *t*-butanol. El uso de *t*-butanol proporciona el *t*-butil-éster representado por la Fórmula (3) anterior.

Como otro método de esterificación, cabe mencionar un método que usa un compuesto de vinilideno representado por la Fórmula (4):



donde R^1 y R^2 representan cada uno independientemente un grupo alquilo C_{1-4} y un haluro de fósforo.

En este método, el ácido carboxílico representado por la Fórmula (1) y el compuesto de vinilideno anterior reaccionan en presencia de un haluro de fósforo.

La cantidad del compuesto de vinilideno representado por la Fórmula (4) no se limita a ninguna en particular, y es preferentemente de aproximadamente 1,5 a 10 mol, más preferentemente de 1,8 a 5 mol por cada mol del ácido dibenzoxepinacético representado por la Fórmula (1).

Los ejemplos específicos de los compuestos de vinilideno representados por la Fórmula (4) incluyen isobuteno, 2-metilpropeno, 2-metil-1-buteno y 2-metil-1-penteno. Entre estos, se prefiere el isobuteno. El uso de isobuteno proporciona el *t*-butil-éster representado por la Fórmula (3) anterior.

La cantidad del haluro de fósforo no se limita a ninguna en particular, y es preferentemente de 0,05 a 1 mol, más preferentemente de 0,15 a 0,4 mol, por cada mol de ácido carboxílico representado por la Fórmula (1).

Los ejemplos de los haluros de fósforo incluyen el oxiclورو de fósforo, tricloruro de fósforo, pentacloruro de fósforo y ácido diclorofosfónico. Entre éstos, se prefieren el oxiclورو de fósforo, tricloruro de fósforo y ácido diclorofosfónico, prefiriéndose especialmente el oxiclورو de fósforo.

Más específicamente, el procedimiento puede ser el siguiente. Se disuelve un compuesto de vinilideno representado por la Fórmula (4) en un disolvente inerte tal como tolueno y clorobenceno, y a esto se añade un ácido carboxílico representado por la Fórmula (1). Además, a esto, se añade un haluro de fósforo y se agita a una temperatura de aproximadamente 15 a 60 °C durante aproximadamente 1 a 24 horas. Durante este procedimiento, para potenciar la reacción, se usa preferentemente una cantidad catalítica de agua. La cantidad de agua es preferentemente de 0,05 a 0,25 mol, más preferentemente de 0,07 a 0,2 mol, por cada mol del ácido carboxílico representado por la Fórmula (1).

También se puede añadir un ácido carboxílico representado por la Fórmula (1), un haluro de fósforo y una cantidad catalítica de agua a un disolvente inerte tal como tolueno y clorobenceno, y a esto, añadir sucesivamente un compuesto de vinilideno representado por la Fórmula (4) a una temperatura de aproximadamente 15 a 60 °C.

En cualquiera de los métodos de esterificación anteriores, tras la reacción de esterificación, se puede someter la mezcla de reacción convenientemente a una separación de fases, un lavado, un secado, un aislamiento, una concentración, etc. de acuerdo con un método conocido según sea necesario, obteniéndose de este modo la sustancia deseada.

El ácido carboxílico representado por la Fórmula (1) que se usa para producir el alquiléster terciario representado por la Fórmula (2) se puede preparar, por ejemplo, a través de la siguiente [Etapa 1] a [Etapa 5]. Este método de preparación da el ácido carboxílico representado por la Fórmula (1) con un alto rendimiento, y las reacciones se pueden realizar a temperaturas inferiores a 140 °C. Por consiguiente, se puede emplear fácilmente una calefacción por vapor, lo que permite llevar a cabo el método cómodamente.

[Etapa 1] Etapa de reacción de ftalida con cloruro de tionilo para producir cloruro de 2-clorometilbenzoílo:

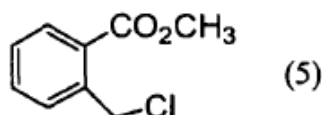
En esta etapa, se disuelve ftalida en un disolvente inerte, tal como xileno, y se añade cloruro de tionilo a la misma mientras se calienta en presencia de un catalizador tal como el complejo de BF_3 -eterato. La cantidad del disolvente es preferentemente de 100 a 1.000 partes en peso por cada 100 partes en peso de la ftalida. La cantidad del catalizador es preferentemente de aproximadamente 0,01 a 0,2 mol por cada mol del ftalida.

La mezcla de reacción contiene preferentemente una sal de amonio cuaternario, tal como cloruro de benciltriethylamonio, con el propósito de potenciar la reacción. El contenido de la misma es preferentemente de aproximadamente 0,01 a 0,2 mol por cada mol del ftalida.

La cantidad del cloruro de tionilo es preferentemente de aproximadamente 1 a 2 mol por cada mol del ftalida. La temperatura de la solución tras la adición del cloruro de tionilo a una solución ftalida es preferentemente de 80 a 130 °C. La adición gota a gota del cloruro de tionilo se lleva a cabo preferentemente durante aproximadamente 0,5 a 2 horas por cantidad molar. Tras la adición gota a gota del cloruro de tionilo, con el fin de garantizar aún más la reacción, se agita la mezcla preferentemente a temperatura de aproximadamente 120 a 135 °C durante aproximadamente 1 a 5 horas.

Una vez completada la reacción, se eliminan el exceso de cloruro de tionilo y disolvente. Preferentemente, el cloruro de tionilo se separa por destilación a presión normal, y luego se separa el disolvente por destilación bajo presión reducida. Como resultado de ello, se obtiene cloruro de 2-clorometilbenzoílo como residuo.

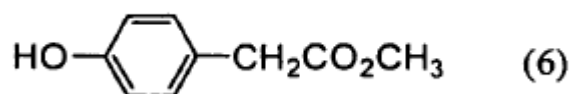
[Etapa 2] Etapa de una reacción de cloruro de 2-clorometilbenzoílo con metanol para producir 2-clorometilbenzoato de metilo representado por la Fórmula (5):



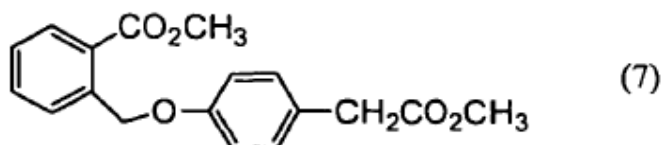
Esta etapa puede ser, por ejemplo, de la siguiente manera. Se añade metanol gota a gota a cloruro de 2-clorometilbenzoílo durante aproximadamente 0,5 a 2 horas por cada mol de metanol, y se agita a 30 a 60 °C durante aproximadamente 0,5 a 1 hora. También es posible añadir el cloruro de 2-clorometilbenzoílo gota a gota a una solución mixta de metanol y tolueno. La cantidad del metanol es preferentemente de 1 a 3 mol por cada mol de cloruro de 2-clorometilbenzoílo.

La mezcla de reacción obtenida mediante la reacción descrita anteriormente contiene ácido clorhídrico producido durante la reacción y, por lo tanto, es preferible neutralizarlo con un álcali. Por ejemplo, se puede añadir la mezcla de reacción anterior gota a gota a 0 a 50 °C a una solución acuosa que tenga disuelta una cantidad establecida de carbonato de potasio. Tras la neutralización, se lleva a cabo el lavado con salmuera que tiene una concentración del aproximadamente 15 al 35% en peso, y se concentra la capa orgánica bajo presión reducida, dando así 2-clorometilbenzoato de metilo representado por la Fórmula (5) como residuo.

[Etapa 3] Etapa de reacción de 2-clorometilbenzoato de metilo con 4-hidroxifenilacetato de metilo representado por la Fórmula (6):



para producir 2-(4-metoxycarbonilmetilfenoximetil)benzoato de metilo representado por la Fórmula (7):

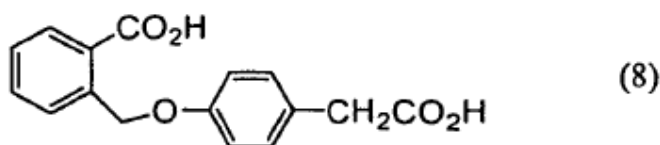


Esta etapa se puede realizar, por ejemplo, de la siguiente manera. Se calienta una mezcla 2-clorometilbenzoato de metilo, carbonato de potasio y un disolvente tal como dimetilacetamida hasta una temperatura de aproximadamente 50 a 120 °C, se añade una cantidad establecida de 4-hidroxifenilacetato de metilo a la misma, y se agita la mezcla a la misma temperatura durante aproximadamente 1 a 12 horas. En ese momento, preferentemente, las cantidades de 2-clorometilbenzoato de metilo y 4-hidroxifenilacetato de metilo son cantidades aproximadamente estequiométricas (cantidades equimolares), y el 4-hidroxifenilacetato de metilo se añade preferentemente gota a gota durante aproximadamente 0,5 a 2 horas por cada cantidad molar de 0,2. La cantidad del carbonato de potasio es preferentemente de aproximadamente 0,5 a 1,5 mol por cada mol de 2-clorometilbenzoato de metilo. La cantidad preferible del disolvente, tal como de dimetilacetamida, es de aproximadamente 100 a 500 partes en peso por cada 100 partes en peso de la 4-hidroxifenilacetato de metilo.

Tras la reacción, se puede aislar la sustancia diana mediante un método conocido. Por ejemplo, se vierte la mezcla de reacción en agua, se añade un disolvente orgánico tal como tolueno a la misma para separar la capa orgánica, que a continuación se lava con agua. El disolvente orgánico se separa por destilación, dando 2-(4-metoxycarbonilmetilfenoximetil)benzoato de metilo representado por la Fórmula (7).

El 4-hidroxifenilacetato de metilo se puede preparar dejando que el ácido 4-hidroxifenilacético reaccione directamente con metanol en presencia de un catalizador ácido tal como ácido sulfúrico.

[Etapla 4] Etapa de hidrólisis de 2-(4-metoxycarbonilmetilfenoximetil)benzoato de metilo para producir ácido 2-(4-carboximetilfenoximetil)benzoico representado por la Fórmula (8):



La hidrólisis en esta etapa se puede realizar de acuerdo con un método de hidrólisis de ésteres conocido que lleva a cabo la hidrólisis con un ácido o un álcali.

[Etapla 5] Etapa de tratamiento de ácido 2-(4-carboximetilfenoximetil)benzoico con anhídrido trifluoroacético o un agente de halogenación y ciclación con un catalizador de ácido de Lewis para producir un ácido carboxílico representado por la Fórmula (1):

Esta etapa se realiza generalmente en un disolvente, y se usa un disolvente inerte tal como diclorobenceno y clorobenceno. El disolvente se usa normalmente en una cantidad de aproximadamente 0,5 a 2 l por cada mol de ácido 2-(4-carboximetilfenoximetil)benzoico. La temperatura de tratamiento del ácido 2-(4-carboximetilfenoximetil)benzoico con el anhídrido trifluoroacético o el agente de halogenación es preferentemente de 10 a 100 °C.

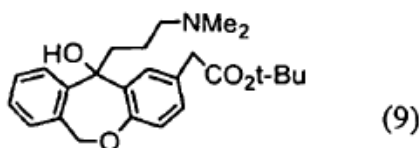
La cantidad del anhídrido trifluoroacético es preferentemente de aproximadamente 2 a 2,5 mol por cada mol de ácido 2-(4-carboximetilfenoximetil)benzoico.

En el tratamiento del ácido 2-(4-carboximetilfenoximetil)benzoico con el agente de halogenación, el agente de halogenación reacciona con el ácido 2-(4-carboximetilfenoximetil)benzoico en una cantidad de 2 a 2,5 mol por cada mol del ácido 2-(4-carboximetilfenoximetil)benzoico para producir un haluro de ácido (dihaluro carboxílico) y, a continuación, se cicla con un catalizador de ácido de Lewis tal como trifluoruro de boro, cloruro de aluminio o similares. Preferentemente, como agente de halogenación, se usa cloruro de tionilo o similar.

La cantidad del ácido de Lewis es preferentemente de aproximadamente 0,05 a 0,2 mol por cada mol de ácido 2-(4-carboximetilfenoximetil)benzoico. La temperatura para la reacción de ciclación es preferentemente de -20 °C a +30 °C.

El alquiléster terciario representado por la Fórmula (2) se puede convertir a la olopatadina después de una reacción con cloruro de 3-dimetilaminopropil magnesio, y el alquiléster terciario es útil como producto intermedio de olopatadina, que es útil como medicamento. Es decir, una vez que el alquiléster terciario representado por la Fórmula (2) ha reaccionado con el cloruro de 3-dimetilaminopropil magnesio, se llevan a cabo la reacción de deshidratación y de desesterificación, mediante lo que se produce la olopatadina. De aquí en adelante, se da una explicación con referencia a un ejemplo en el que se usa *t*-butiléster como alquiléster terciario.

En primer lugar, se produce *t*-butil-11-hidroxi-11-(3'-dimetilaminopropil)-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-2-acetato representado por la Fórmula (9):



mediante una reacción del *t*-butiléster representado por la Fórmula (3) con cloruro de 3-dimetilaminopropil magnesio.

El cloruro de 3-dimetilaminopropil magnesio usado en la presente memoria se puede producir a partir, por ejemplo, de clorhidrato de cloruro de 3-dimetilaminopropilo y magnesio de acuerdo con un método convencional para producir un reactivo de Grignard. La cantidad del cloruro de 3-dimetilaminopropilo es preferentemente de aproximadamente 1

a 2 mol por cada mol del *t*-butiléster representado por la Fórmula (3). El cloruro de 3-dimetilaminopropilo se usa preferentemente en forma de solución disuelto en un disolvente adecuado, tal como un disolvente mixto de tolueno y tetrahidrofurano, a una concentración del aproximadamente 10 al 40%, y preferentemente se añade lentamente gota a gota a una solución del *t*-butiléster representado por la Fórmula (3) disuelto en un disolvente inerte tal como tetrahidrofurano. La temperatura de la solución es preferentemente de aproximadamente 10 a 30 °C en la adición gota a gota.

Una vez completada la reacción, se puede obtener *t*-butil-11-hidroxi-11-(3'-dimetilaminopropil)-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-2-acetato de la mezcla de reacción mediante procedimientos convencionales tales como extracción, separación de fases, lavado, secado y concentración.

A continuación, el *t*-butil-11-hidroxi-11-(3'-dimetilaminopropil)-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-2-acetato se deshidrata y desesterifica. La reacción de deshidratación y desesterificación se pueden realizar, por ejemplo, de la siguiente manera.

Se añade ácido clorhídrico que tiene una concentración del aproximadamente 1 al 35% al *t*-butil-11-hidroxi-11-(3'-dimetilaminopropil)-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-2-acetato en una cantidad de aproximadamente 1 a 5 mol por cada mol del *t*-butil-11-hidroxi-11-(3'-dimetilaminopropil)-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-2-acetato, y se agita a temperatura de aproximadamente 20 a 100 °C durante aproximadamente 0,5 a 10 horas.

Ejemplos

De aquí en adelante, la presente invención se describirá más detalladamente con referencia a los Ejemplos. Sin embargo, la invención no se limita a estos ejemplos.

Ejemplo 1 (Referencia)

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

• Etapa 1

A un matraz de cuatro bocas y 1 l de capacidad, se añadieron 643 ml de xileno, 134,1 g (1,0 mol) de ftalida, 18,2 g (0,08 moles) de cloruro de benciltriethylamonio y 9,9 g (0,07 moles) de complejo de BF₃-eterato, y se calentó hasta 100 °C. A continuación, se añadieron a esto 142,8 g (1,2 mol) de cloruro de tionilo gota a gota durante 1 hora, y se agitó a una temperatura de 125 a 132 °C durante 2 horas. Se separaron por destilación el xileno y el cloruro de tionilo en exceso (aproximadamente 350 ml) a presión normal hasta que la temperatura interna llegó a 135 °C, y se siguió separando el xileno por destilación (aproximadamente 350 ml) a presión reducida.

• Etapa 2

Se enfrió el residuo concentrado obtenido en la Etapa 1 anterior en un baño de agua, y mientras se mantenía la temperatura interna a no más de 60 °C, se añadieron 80,1 g (2,5 mol) de metanol gota a gota durante 1 hora. Además, se agitó la mezcla a 50 °C durante 1 hora y después se enfrió hasta 25 °C.

A continuación, se añadieron 300 ml de tolueno a la mezcla de reacción, y se añadió la mezcla gota a gota durante 30 minutos a una solución de 70,0 g (0,51 mol) de carbonato de potasio disuelto en 300 ml de agua. Se separó la capa de tolueno, se lavó con 130 g de salmuera al 30% y después se concentró a presión reducida, obteniéndose 189,2 g de 2-clorometilbenzoato de metilo. El rendimiento aparente fue del 102,5%.

(Datos de propiedades físicas)

EM (m/z) 184 (M⁺).

• Etapa 3

En un matraz de cuatro bocas y 500 ml de capacidad, se cargaron 30,4 g (0,20 mol) de ácido 4-hidroxifenilacético y 300 ml de metanol, y se añadieron 0,1 g de ácido sulfúrico al mismo. A continuación, se agitó la mezcla mientras se calentaba y se sometía a reflujo durante 1 hora. Posteriormente, se separó el metanol principalmente por destilación bajo presión reducida. A continuación, se añadieron 100 ml de metanol, y se volvió a separar el metanol por destilación de nuevo, preparándose 4-hidroxiacetato de metilo.

En un matraz de cuatro bocas y 1 l de capacidad, se cargaron 38,8 g (0,21 mol) de la 2-clorometilbenzoato de metilo obtenido en la Etapa 2 anterior, 30,4 g (0,22 mol) de carbonato de potasio y 100 ml de dimetilacetamida, y se calentó hasta 90 °C.

Se añadió la cantidad total de 4-hidroxiacetato de metilo obtenido anteriormente gota a gota a esta solución durante 1 hora, y después se agitó a 90 °C durante 7 horas. Se vertió la mezcla de reacción en 400 ml de agua, luego se añadieron 200 ml de tolueno a la misma, y se separó la capa de tolueno. Se lavó la capa de tolueno obtenida con

200 ml de agua, y a continuación, se separó el tolueno por destilación, obteniéndose 64,3 g (0,2045 mol) de 2-(4-metoxycarbonilmetilfenoximetil)benzoato de metilo. El rendimiento aparente fue del 102,2%.

(Datos de las propiedades físicas)

5 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3):

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 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,0 Hz, 1H).

• Etapa 4

10 Se cargó la cantidad entera del 2-(4-metoxycarbonilmetilfenoximetil)benzoato de metilo obtenido en la Etapa 3 anterior en un matraz de cuatro bocas. Se añadió una solución de 17,0 g de hidróxido de sodio disuelto en 100 ml de agua y 150 ml de metanol a la misma, y se agitó a 65 °C durante 2 horas. A continuación, se enfrió la mezcla hasta la temperatura ambiente (aproximadamente 25 °C) y se diluyó con 200 ml de agua. Posteriormente, se añadieron 15 2,0 g de carbón activo a la misma, se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se filtró a través de un embudo Buchner para separar el carbón activo. Se lavó el carbón activo en un embudo Buchner con 100 ml de agua. Se mezclaron el filtrado y la solución de limpieza, y se calentaron hasta 60 °C, y a esto se añadió una solución de 26,5 g de ácido acético disuelto en 50 ml de agua gota a gota durante 2 horas para hacer precipitar los cristales a la misma temperatura. Posteriormente, se enfrió la mezcla hasta 10 °C, se filtró a través de un embudo Buchner para recoger 20 los cristales y se lavó con 200 ml de agua. Se secaron los cristales lavados a presión reducida, obteniéndose 46,5 g (0,1624 mol) de ácido 2-(4-carboximetilfenoximetil)benzoico. El rendimiento (rendimiento a partir del ácido 4-hidroxifenilacético de la Etapa 3) fue del 81,2%.

(Datos de las propiedades físicas)

25 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6):

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 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 7,6 Hz, 1H).

• Etapa 5

30 Se cargaron toda la cantidad del ácido 2-(4-carboximetilfenoximetil)benzoico obtenido en la Etapa 4 anterior y 200 ml de clorobenceno en un matraz de cuatro bocas de 500 ml de capacidad, a esto se añadieron 75,0 g (0,3753 mol) de anhídrido trifluoroacético, y se agitó la mezcla a aproximadamente 20 °C durante 4 horas. Después, se añadieron 2,3 g (0,0162 mol) de complejo de BF_3 -eterato gota a gota a una temperatura de -10 a 0 °C durante 10 minutos, tras lo que se agitó la mezcla durante 30 minutos. Luego se separó una fase acuosa y se lavó la capa orgánica con 35 200 ml de agua. Se añadió la capa orgánica lavada a una solución de 7,2 g de hidróxido de sodio disuelto en 300 ml de agua, y se agitó durante 30 minutos. A continuación, se separó una fase acuosa. A la capa acuosa separada, se añadieron 2,0 g de carbón activo, se agitó durante 30 minutos y se filtró a través de un embudo Buchner para separar el carbón activo. Se lavó el carbón activo en un embudo Buchner con 10 ml de agua. Se mantuvo una mezcla del filtrado y la solución de limpieza a aproximadamente 40 °C, y se añadió una solución mixta de 11,3 g 40 (0,1876 mol) de ácido acético y 50 ml de agua gota a gota a la misma durante 30 minutos. Una vez completada la adición gota a gota, se enfrió la mezcla a una temperatura de 0 a 10 °C, se filtró a través de un embudo Buchner para recoger los cristales y se lavó con 200 ml de agua. Se secaron los cristales lavados a presión reducida, obteniéndose 42,0 g del compuesto del título, (ácido 11-oxo-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-2-acético). El rendimiento (rendimiento a partir de ácido 2-(4-carboximetilfenoximetil)benzoico) fue del 96,4%, y la pureza medida mediante 45 HPLC fue del 99,9%.

(Condiciones de la HPLC)

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

Fase móvil: solución acuosa de ácido trifluoroacético al 0,02%/acetronitrilo = 5/5 $\rightarrow$ 3/7 (30 minutos)

Longitud de onda de la detección: UV 254 nm

50 (Datos de las propiedades físicas)

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6):

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).

55 Ejemplo 2 (Referencia)

Producción de *t*-butil-11-oxo-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-2-acetato

60 A un matraz de cuatro bocas y 1 l de capacidad, se cargaron 60,4 g (0,0225 mol) de ácido 11-oxo-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-2-acético obtenido de acuerdo con el método del Ejemplo 1 y 300 ml de tolueno, a esto se añadieron 49,6 g (0,236 mol) de anhídrido trifluoroacético, y se agitó la mezcla a aproximadamente 20 °C durante 1 hora. A continuación, se añadieron 100 ml de *t*-butanol a la misma, se agitó a aproximadamente de 20 °C durante 2 horas y se siguió agitando a 80 °C durante 2 horas. Se enfrió la mezcla hasta aproximadamente 20 °C, se añadieron 600 ml de agua y se agitó durante 20 minutos, y luego se separó una capa orgánica. Se lavó la capa orgánica con 65 400 ml de agua, y después se lavó con una solución de 6,2 g (0,045 mol) de carbonato de potasio disuelto en 100 ml

de agua. A la capa orgánica lavada, se añadieron 3,0 g de carbón activo, se agitó y después se filtró a través de un embudo Buchner para separar el carbón activo. Se lavó el carbón activo en un embudo Buchner con 50 ml de tolueno. Se mezclaron el filtrado y la solución de limpieza, y se concentraron bajo presión reducida, obteniéndose 58,3 g del compuesto del título. El rendimiento aparente fue del 79,9%, y la pureza medida por HPLC fue del 99,1%.

(Condiciones de la HPLC)

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

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

Longitud de onda de la detección: UV 254 nm

(Datos de las propiedades físicas)

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3):

δ 1,45 (s, 9H), 3,55 (s, 2H), 5,17 (s, 2H), 7,02 (d, J = 8,4, 1H), 7,40-7,48 (m, 3H), 7,54 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 2,4 Hz, 1H).

Ejemplo 3 (Referencia)

Producción de *t*-butil-11-oxo-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-2-acetato

En un matraz de cuatro bocas y 3 l de capacidad, se cargaron 200 g (0,746 mol) de ácido 11-oxo-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-2-acético y 1.500 ml de clorobenceno, se añadieron a esto 45,8 g (0,298 mol) de oxiclورو de fósforo y 2,7 g (0,149 mol) de agua, y se calentó la mezcla hasta 40 °C. Luego, se soplaron en su interior 209,2 g (3,728 mol) de isobuteno durante aproximadamente 8 horas. Se vertió la mezcla de reacción, con enfriamiento, en una solución acuosa de 206,2 g (1,492 mol) de carbonato de potasio disuelto en 800 ml de agua, y se agitó a aproximadamente 25 °C durante 1 hora. A continuación, se separó una capa orgánica. Además, se lavó la capa orgánica con una solución acuosa de 51,5 g (0,323 mol) de carbonato de potasio disuelto en 200 ml de agua, y después se concentró a presión reducida, obteniéndose 243 g de aceite en bruto del compuesto del título.

Se disolvió el aceite en bruto obtenido en 500 ml de metanol, y a esto se añadieron 10 g de carbón activo, se agitó a 50 °C durante 1 hora y se filtró a través de un embudo Buchner. Después, se lavó el carbón activo con 50 ml de metanol calentado hasta 50 °C. Se mezclaron el filtrado y la solución de limpieza, y se enfrió lentamente, con lo que precipitaron cristales a 30 °C. Se volvió a enfriar hasta 10 °C y, a continuación, se filtró a través de un embudo Buchner. Se lavaron los cristales con 15 ml de metanol enfriado hasta 10 °C. Se secaron los cristales obtenidos a presión reducida, obteniéndose 206,2 g (0,636 mol) del compuesto del título. El rendimiento fue del 85,3%, y la pureza medida por HPLC fue del 99,4%. Punto de fusión: 68,8 °C.

Ejemplo 4 (Referencia)

Producción de *t*-butil-11-oxo-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-2-acetato

En un matraz de cuatro bocas y 500 ml de capacidad, se cargaron 100 ml de tolueno, se enfrió hasta 0 °C y se soplaron en su interior 11,2 g (0,20 mol) de isobuteno. A esta solución, se añadieron 13,4 g (0,05 mol) del ácido 11-oxo-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-2-acético obtenido de acuerdo con el método del Ejemplo 1, y se agitó a 0 °C. Además, se añadieron 1,53 g (0,01 mol) de oxiclورو de fósforo a esta solución, a continuación, se elevó lentamente la temperatura hasta la temperatura ambiente (aproximadamente 25 °C) y posteriormente se añadieron 0,09 g de agua a la misma. A continuación, se calentó la mezcla hasta 40 °C en un autoclave y se agitó durante 5 horas para hacerla reaccionar. Se vertió la mezcla de reacción en una solución de 13,8 g (0,10 mol) de carbonato de potasio disuelto en 100 ml de agua, y se agitó a temperatura ambiente (aproximadamente 25 °C) durante 30 minutos. A continuación, se separó la capa de tolueno, se secó sobre 2,0 g de sulfato de magnesio y se filtró a través de un embudo Buchner. Se concentró el filtrado a presión reducida, obteniéndose 10,8 g (0,0033 mol) del compuesto del título. El rendimiento aparente fue del 66,7%, y la pureza medida por HPLC fue del 99,5%.

(Condiciones de la HPLC)

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

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

Longitud de onda de la detección: UV 254 nm

(Datos de las propiedades físicas)

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3):

δ 1,45 (s, 9H), 3,55 (s, 2H), 5,17 (s, 2H), 7,02 (d, J = 8,4, 1H), 7,40-7,48 (m, 3H), 7,54 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 2,4 Hz, 1H).

Ejemplo 5

Producción de ácido 11-(3'-dimetilaminopropiliden)-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-2-acético

En un matraz de cuatro bocas, se cargaron 6,49 g (0,02 mol) de la *t*-butil-(11-oxo-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-2-il)acetato obtenido de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo 1 y 50 ml de tetrahidrofurano. Se añadió una solución de disolvente mixto de tolueno (15,4 ml)/tetrahidrofurano (11,7 ml) que contenía una cantidad equivalente a

0,03 mol de cloruro de 3-dimetilaminopropilmagnesio gota a gota a una temperatura de 15 a 20 °C durante 2,5 horas. Una vez completada la adición gota a gota, se agitó la mezcla durante 30 minutos, y se confirmó la desaparición de los ingredientes por HPLC. Se añadió la mezcla de reacción a una solución mixta de 30 ml de agua y 5,4 g de ácido acético, y se ajustó el pH a 9,6 con amoníaco acuoso al 28%. Se separó una fase acuosa de la misma. Se lavó la capa orgánica con 50 ml de salmuera al 15% y se concentró, obteniéndose de *t*-butil-11-hidroxi-11-(3'-dimetilaminopropil)-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-2-acetato a una rendimiento del 97,7%.

(Datos de las propiedades físicas)

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3):

δ 1,41 (s, 9H), 1,43-1,45 (m, 2H) 1,96 (c, J = 8,4 Hz, 1H), 2,19-2,26 (m, 2H), 2,26 (s, 6H), 3,20 (c, J = 8,0 Hz, 1H), 3,48 (s, 1H), 5,02 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 5,45 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,13-7,16 (m, 2H), 7,23 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 9,6 Hz, 1H).

En un matraz de cuatro bocas, se cargaron 8,04 g (0,02 mol) del *t*-butil-11-hidroxi-11-(3'-dimetilaminopropil)-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-2-acetato obtenido de acuerdo con el método anterior, 4,2 g (0,04 mol) de ácido clorhídrico al 35% y 16,0 ml de tolueno, y se agitó a 100 °C durante 6 horas. Se confirmó la desaparición de los ingredientes mediante HPLC, y de este modo se obtuvo el compuesto del título.

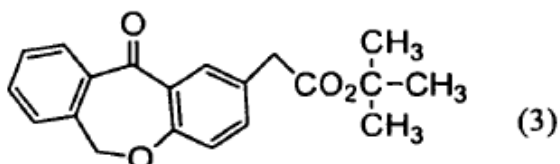
Aplicabilidad industrial

El alquiléster terciario de la invención se puede fabricar fácilmente mediante el método de acuerdo con la invención, y es útil como producto intermedio que se puede convertir en olopatadina tras una reacción con cloruro de 3-dimetilaminopropilmagnesio.

REIVINDICACIONES

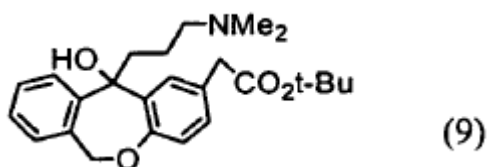
1. Un método para la producción de olopatadina, comprendiendo el método las etapas de hacer reaccionar *t*-butiléster representado por la Fórmula (3):

5



con cloruro de 3-dimetilaminopropil magnesio para producir *t*-butil-11-hidroxi-11-(3'-dimetilaminopropil)-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-2-acetato representado por la Fórmula (9):

10



y luego someter esto a una reacción de deshidratación y una reacción de desesterificación.

2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, donde la reacción de deshidratación y la reacción de desesterificación se llevan a cabo mediante la adición del 1 al 35% de ácido clorhídrico a *t*-butil-11-hidroxi-11-(3'-dimetilaminopropil)-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-2-acetato en una cantidad de 1 a 5 mol por cada mol del *t*-butil-11-hidroxi-11-(3'-dimetilaminopropil)-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-2-acetato, y la agitación a una temperatura de 20 a 100 °C durante 0,5 a 10 horas.

15