

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 433 715**

51 Int. Cl.:

C07D 313/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.07.2008** **E 08380218 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.08.2013** **EP 2145882**

54 Título: **Procedimiento de obtención de olopatadina e intermedios**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.12.2013

73 Titular/es:

CRYSTAL PHARMA, S.A.U. (100.0%)
Parque Tecnológico de Boecillo, Parcela 105A
47151 Boecillo Valladolid, ES

72 Inventor/es:

SILVA GUIASOLA, LUIS OCTAVIO;
MATEOS BURÓN, LYDIA;
LORENTE BONDE-LARSEN, ANTONIO y
GUTIÉRREZ FUENTES, LUIS GERARDO

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 433 715 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

Procedimiento de obtención de olopatadina e intermedios

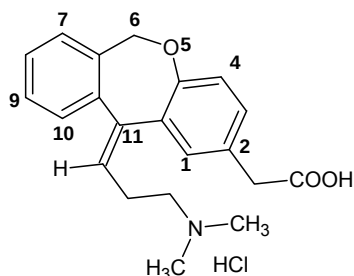
5 CAMPO DE LA INVENCION

La invención se relaciona con un procedimiento para la obtención de ésteres y amidas de Olopatadina útiles para la producción de Olopatadina y sus sales. La invención también se refiere a unos intermedios útiles para producir Olopatadina y sus sales.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La Olopatadina clorhidrato [clorhidrato del ácido (Z)-11-(3-dimetilaminopropiliden)-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-2-acético], de fórmula



15

es un antagonista selectivo de los receptores H1 de la histamina que se utiliza en el tratamiento de síntomas oculares propios de la conjuntivitis alérgica estacional. También se utiliza en el tratamiento sintomático de la rinitis alérgica y de la urticaria así como en el tratamiento de eczema y dermatitis. La Olopatadina clorhidrato puede ser administrada en una forma farmacéutica de administración sólida oral o como una solución oftálmica.

20

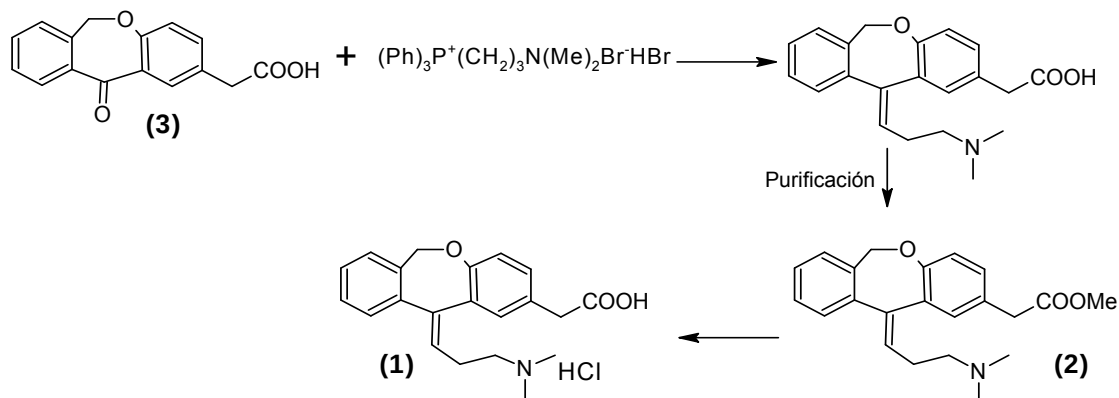
La Olopatadina y sus sales farmacéuticamente aceptables se describen en las patentes EP 214779, US 4871865, EP 235796 y US 5116863. La patente EP 214779 describe dos procedimientos generales para la producción de Olopatadina, uno de ellos implica una reacción de Wittig y el otro una reacción de Grignard seguida de una etapa de deshidratación.

25

La patente US 5116863 describe la producción de Olopatadina clorhidrato por varios procesos diferentes, dos de los cuales incluyen una reacción de Grignard para introducir la cadena lateral en posición 11 y un tercero (denominado "Process C" en dicha patente) en el que dicha cadena lateral se introduce en posición 11 mediante una reacción de Wittig. En una realización concreta (Ejemplo 9), la reacción de Wittig se realiza sobre el sustrato ácido 6,11-dihidro-11-oxodibenz[b,e]oxepin-2-acético (3), también conocido como Isoxepac, que se hace reaccionar con hidrobromuro de (3-dimetilaminopropil)-trifenilfosfonio bromuro, en presencia de n-butil litio dando lugar a una mezcla Z/E de Olopatadina junto con sales de fósforo que, después de purificar mediante la transformación en el éster metílico de la Olopatadina (2) y posterior hidrólisis, proporciona Olopatadina clorhidrato (1), tal como se muestra en el Esquema de Reacción 1.

35

Esquema de Reacción 1



40

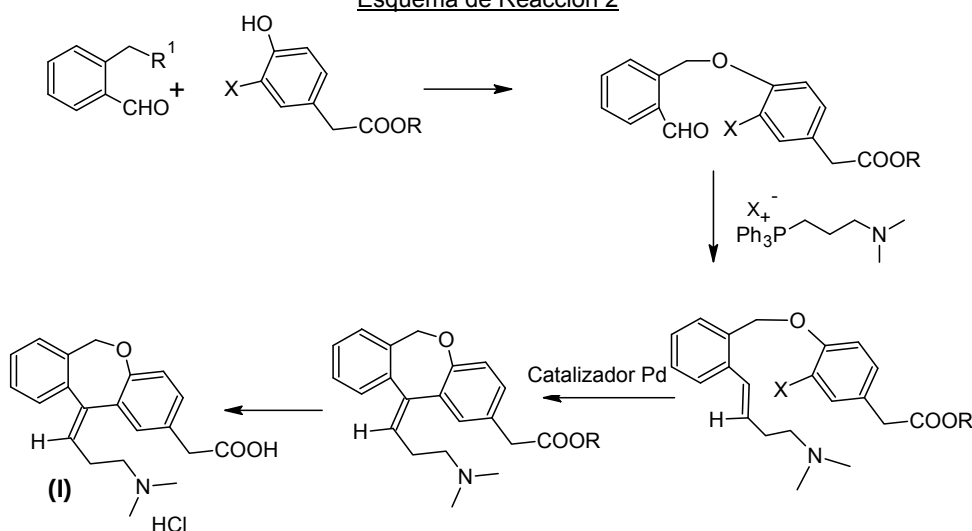
En el procedimiento mostrado en el Esquema de Reacción 1 se utiliza el reactivo de Wittig $[(\text{Ph})_3\text{P}^+(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{Me})_2\text{Br}^- \text{HBr}]$ en un exceso de hasta 5 equivalentes por equivalente de Isoxepac (3), se emplea un reactivo peligroso (n-butil litio), el proceso es muy largo e incluye numerosas extracciones, cambios de pH, además de una esterificación y

posterior saponificación por lo que el procedimiento tiene muy bajos rendimientos y es poco económico. No se describe la proporción de isómeros Z/E obtenida en dicho procedimiento.

Ohshima E., et al., en *J. Med. Chem.*, 1992, 35:2074-2084 (inventores designados en US 5116863) describen varios métodos para sintetizar Olopatadina clorhidrato y otros compuestos de estructura similar mediante reacciones de Grignard, en unos casos, y mediante reacciones de Wittig en otros casos, para introducir la cadena lateral (3-dimetilaminopropiliden). Siguiendo el esquema sintético mostrado en el Esquema de Reacción 1, parten de compuestos de tipo (3) con el ácido carboxílico libre y utilizan (i) como base, n-butil litio, en una proporción respecto al compuesto de tipo (3) de 7,5 equivalentes de base/equivalente de compuesto de tipo (3) y (ii) como reactivo de Wittig, hidrobromuro de (3-dimetilaminopropil)-trifenilfosfonio bromuro, en una proporción respecto al compuesto de tipo (3) de 4,9 equivalentes de reactivo de Wittig/equivalente de compuesto de tipo (3). Para poder aislar mejor los productos, una vez realizada la reacción de Wittig, esterifican posteriormente el ácido; de esa manera, y tras una purificación mediante cromatografía de columna, la proporción de isómeros Z/E obtenida es de 2:1. En dicho artículo, los autores (página 2077) reconocen que cuando intentan realizar esa misma reacción de Wittig partiendo de un compuesto de tipo (3) que presenta un grupo éster en lugar de un ácido carboxílico, la reacción no tiene lugar y se recupera el material de partida sin reaccionar. Este procedimiento presenta numerosos inconvenientes ya que necesita grandes cantidades tanto del reactivo de Wittig como de la base, n-butil litio (reactivo peligroso, tal como ya se ha mencionado), necesita esterificar, purificar por columna, saponificar y volver a purificar, con lo que el procedimiento global no resulta eficiente.

La solicitud WO 2006/010459 describe la obtención de Olopatadina clorhidrato mediante un procedimiento en el que también se realiza una reacción de Wittig pero, esta vez, sobre un sustrato abierto con ciclación final para formar la oxepina mediante catalizador de Pd tal y como se puede ver en el Esquema de Reacción 2.

Esquema de Reacción 2



[R es un grupo protector de ácido, especialmente alquilo C₁-C₄]

El procedimiento mostrado en el Esquema de Reacción 2 presenta numerosas desventajas: elevado número de pasos de síntesis, la utilización de catalizadores de paladio que encarecen mucho el proceso, la proporción de isómeros Z/E obtenida es de solo 2,5:1 a favor del isómero Z, y, por último, la necesidad de utilizar resinas de intercambio iónico y columnas cromatográficas, junto con la utilización de reactivos peligrosos tales como hidruro de aluminio y litio, n-butil litio o reactivo de Jones, hacen inviable el procedimiento a escala industrial.

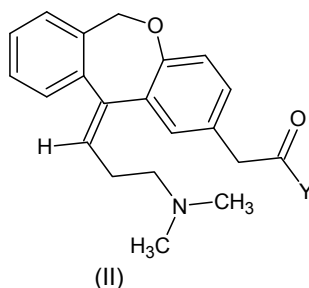
La solicitud US2007/0232814 describe la obtención de Olopatadina clorhidrato mediante un procedimiento que incluye una reacción de Wittig entre Isoxepac (3) y el reactivo de Wittig correspondiente [haluros de (3-dimetilaminopropil)-trifenilfosfonio o sus sales], utilizando como base hidruro sódico (NaH), con lo que se obtiene Olopatadina base que, tras posterior formación de una sal de adición (esencial para la producción y aislamiento del producto de interés) y purificación, rinde Olopatadina clorhidrato (1), tal como se muestra en el Esquema de Reacción 3.

En otro aspecto, la invención se relaciona con un procedimiento para la obtención del éster isopropílico del ácido (Z)-11-(3-dimetilaminopropiliden)-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-2-acético que comprende hacer reaccionar un ácido 6,11-dihidro-11-oxodibenz[b,e]oxepin-2-acético con alcohol isopropílico en un medio de reacción ácido que comprende un disolvente orgánico y posteriormente someter al intermedio obtenido a una reacción de Wittig utilizando un haluro de (3-dimetilaminopropil)-trifenilfosfonio o una sal del mismo, en presencia de una base, en un medio de reacción que comprende un disolvente orgánico, y, opcionalmente, un codisolvente orgánico polar aprótico.

En otro aspecto, la invención se relaciona con un compuesto seleccionado entre la dimetilamida del éster isopropílico del ácido (Z)-11-(3-dimetilaminopropiliden)-6,11-dihidrodibenz[b,e] oxepin-2-acético y el éster bencílico del ácido (Z)-11-(3-dimetilaminopropiliden)-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-2-acético. Dichos compuestos son intermedios útiles en la síntesis de Olopatadina.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

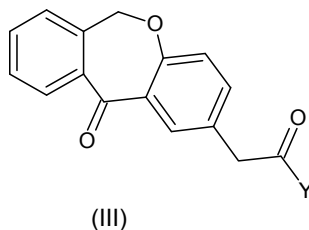
En un aspecto, la invención se relaciona con un procedimiento, en adelante procedimiento de la invención, para la obtención de un compuesto de fórmula general (II)



donde
Y es

OR₁, donde R₁ es alquilo C₁-C₇, cicloalquilo C₃-C₇, arilo, o heterociclo; o
NR₂R₃, donde R₂ y R₃, independientemente entre sí, son alquilo C₁-C₇, arilo, o bien R₂ y R₃ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 3 a 7 miembros,
sus solvatos o sales,
que comprende

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (III)



donde Y tiene el significado anteriormente mencionado,
con un reactivo de Wittig seleccionado del grupo formado por un haluro de (3-dimetilaminopropil)-trifenilfosfonio y sus sales, bajo condiciones de reacción de Wittig, en presencia de una base en un medio de reacción que comprende un disolvente orgánico, para obtener un compuesto de fórmula general (II); y

b) si se desea, convertir el compuesto de fórmula general (II) en un solvato o en una sal del mismo.

El término "alquilo C₁-C₇", tal como aquí se utiliza, se refiere a un radical derivado de un alcano, lineal o ramificado, de 1 a 7 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo, tercbutilo, etc., opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxilo, haloalquilo C₁-C₃, alquilo C₁-C₃ y alquenilo C₂-C₃.

El término "alquilo C₁-C₃", tal como aquí se utiliza, se refiere a un radical derivado de un alcano, lineal o ramificado, de 1 a 3 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxilo, haloalquilo C₁-C₃, alquilo C₁-C₃ y alquenilo C₂-C₃.

El término "alquenilo C₂-C₃", tal como aquí se utiliza, se refiere a un radical derivado de un alqueno de 2 ó 3 átomos de carbono, por ejemplo, etenilo (vinilo), n-propenilo, isopropenilo, etc., opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxilo, haloalquilo C₁-C₃, alquilo C₁-C₃ y alquenilo C₂-C₃.

El término "arilo", tal como aquí se utiliza, se refiere a un radical derivado de un hidrocarburo aromático, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₇, hidroxilo, haloalquilo C₁-C₃ y alquenilo C₂-C₃, por ejemplo, fenilo, bencilo, tolilo, xililo, etc., no sustituido o sustituido por uno o más de dichos sustituyentes.

El término "cicloalquilo C₃-C₇", tal como aquí se utiliza, se refiere a un radical derivado de un cicloalcano de 3 a 7 átomos de carbono, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, etc., opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxilo, haloalquilo C₁-C₃, alquilo C₁-C₃ y alquenilo C₂-C₃.

El término "haloalquilo C₁-C₃", tal como aquí se utiliza, se refiere a un radical derivado de un alcano, lineal o ramificado, de 1 a 3 átomos de carbono, en el que uno o más hidrógenos están sustituidos por halógeno (e.g., flúor, cloro, bromo, etc.), por ejemplo, trifluorometilo, trifluoroetilo, etc., opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre hidroxilo, alquilo C₁-C₃ y alquenilo C₂-C₃. Los halógenos presentes en el radical haloalquilo pueden ser iguales o diferentes.

El término "heterociclo", tal como aquí se utiliza, se refiere a un radical derivado de un compuesto cíclico de 3 a 7 átomos que contiene, formando parte de la estructura cíclica, al menos, un átomo distinto de carbono (heteroátomo), e.g., oxígeno, nitrógeno, azufre, etc., que puede estar, opcionalmente, sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₇, hidroxilo, alquenilo C₂-C₃, por ejemplo, un azol, una piridina, un furano, un pirrol, un oxirano, un imidazol, un benzofurano, un indol, una pirimidina, un tiazol, etc., no sustituido o sustituido por uno o más de dichos sustituyentes.

Un procedimiento como el de la invención presenta numerosas ventajas ya que, por una parte, (i) se requiere una cantidad de reactivo de Wittig y de base necesaria para llevar a cabo el procedimiento de la invención sustancialmente menor a la necesaria para llevar a cabo procedimientos similares descritos en el estado de la técnica, debido, entre otras razones, a que el grupo carboxilo del compuesto de fórmula (III), al estar protegido (en forma de éster o amida), no neutraliza (mediante una reacción ácido-base) parte del iluro de fósforo generado por la acción de la base sobre el reactivo de Wittig; en consecuencia, al requerir menos cantidad de reactivo de Wittig y de base, el procedimiento de la invención resulta más económico; y, por otra parte, (ii) al utilizar menos cantidad de reactivo de Wittig, se generan menos sales e intermedios difíciles de retirar del proceso, tales como el óxido de trifenilfosfina, lo que facilita el posterior tratamiento y aislamiento del producto de interés.

De acuerdo con el procedimiento de la invención, la reacción de Wittig se lleva a cabo entre el compuesto de fórmula (III) y un reactivo de Wittig seleccionado del grupo formado por un haluro de (3-dimetilaminopropil)-trifenilfosfonio y sus sales, bajo condiciones de reacción de Wittig, en presencia de una base, en un medio de reacción que comprende un disolvente orgánico. Dicho reactivo de Wittig, en presencia de una base apropiada, e.g., una base fuerte, forma el intermedio reactivo (iluro de fósforo) mediante la abstracción de un protón adyacente al átomo de fósforo, el cual ataca al grupo carbonilo del compuesto de fórmula (III) hasta formar el compuesto de fórmula general (II), obteniéndose, a su vez, el óxido de trifenilfosfina que, al ser muy estable, potencia la reacción.

El compuesto de fórmula general (III), utilizado como producto de partida en el procedimiento de la invención, es un éster o una amida del ácido 6,11-dihidro-11-oxodibenz[b,e]isoxepin-2-acético (Isoxepac), y puede ser obtenido por métodos convencionales conocidos por los técnicos en la materia, tal como se describe en diversos libros o artículos de referencia, por ejemplo, "Protective groups in Organic Chemistry", Greene T.W., Wuts P.G. Wiley-Interscience, Third edition, 1999; "Advanced Organic Synthesis: Method and Techniques", Richard S. Monson, Academic Press, 1971; "Advanced Organic Chemistry", Francis A. Carey, Richard J. Sundberg, Kluwer Academic/ Plenum Publishers, Fourth edition, 2000.

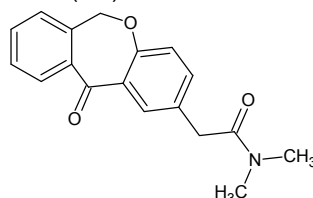
En una realización particular, el compuesto de fórmula general (III) es un éster [compuesto de fórmula (III) en el que Y es OR₁, donde R₁ es alquilo C₁-C₇, cicloalquilo C₃-C₇, arilo, o heterociclo], que puede obtenerse a partir del Isoxepac mediante una reacción de esterificación, por ejemplo, mediante reacción con el alcohol apropiado en un medio ácido (esterificación de Fischer); a modo ilustrativo, cuando Y es isopropilo, dicho éster isopropílico puede obtenerse haciendo reaccionar el Isoxepac con isopropanol en presencia de ácido p-toluensulfónico.

En otra realización particular, el compuesto de fórmula general (III) es una amida [compuesto de fórmula (III) en el que Y es NR₂R₃, donde R₂ y R₃, independientemente entre sí, son alquilo C₁-C₇, arilo, o bien R₂ y R₃ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 3 a 7 miembros], que puede obtenerse a partir del Isoxepac previa transformación en un cloruro de ácido o en un éster, tal como se ha descrito anteriormente, y, posteriormente, haciéndolo reaccionar con una amina.

Compuestos de fórmula (III) particularmente preferidos son aquellos en los que:

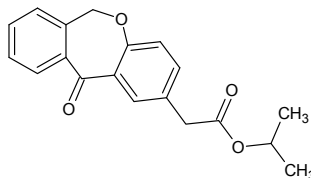
- Y es OR_1 , donde R_1 es alquilo C_1-C_7 , preferentemente, etilo o isopropilo; o, alternativamente,
- Y es OR_1 , donde R_1 es arilo, preferentemente, bencilo; o, alternativamente,
- Y es NR_2R_3 , donde R_2 y R_3 , independientemente entre sí, son alquilo C_1-C_7 , arilo, o bien junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 3 a 7 miembros, preferentemente, R_2 y R_3 son metilo.

Por tanto, en una realización particular y preferida, el compuesto de fórmula (III) es la dimetilamida del ácido 6,11-dihidro-11-oxo-dibenz[b,e]oxepin-2-acético de fórmula (IIIa)



(IIIa)

Dicha amida de fórmula (IIIa) se puede obtener, en una realización particular, a partir de un éster, tal como un compuesto de fórmula general (III) en el que Y es OR_1 , donde R_1 es alquilo C_1-C_7 , cicloalquilo C_3-C_7 , arilo, o heterociclo, por ejemplo, el éster isopropílico del ácido 6,11-dihidro-11-oxo-dibenz[b,e]oxepin-2-acético de fórmula (IIIb)



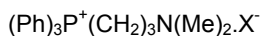
(IIIb)

por adición de dimetilamina y calentamiento en un disolvente orgánico o en una mezcla de varios disolventes orgánicos; ejemplos ilustrativos de dichos disolventes orgánicos incluyen los disolventes aromáticos (e.g., tolueno, xileno, etc.).

Dicha amida de fórmula (IIIa) puede ser utilizada como intermediario en la síntesis de Olopatadina y sus sales y constituye un aspecto adicional de la presente invención.

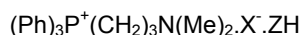
El reactivo de Wittig utilizado para la puesta en práctica del procedimiento de la invención se selecciona entre un haluro de (3-dimetilaminopropil)-trifenilfosfonio y sus sales.

En una realización particular, dicho reactivo de Wittig es un haluro de (3-dimetilaminopropil)-trifenilfosfonio de fórmula general



donde Ph es fenilo y X es halógeno, preferentemente, cloro, bromo o yodo. En una realización concreta, dicho haluro de (3-dimetilaminopropil)-trifenilfosfonio es el bromuro de (3-dimetilaminopropil)-trifenilfosfonio.

En otra realización particular, dicho reactivo de Wittig es una sal de un haluro de (3-dimetilaminopropil)-trifenilfosfonio de fórmula general



donde Ph es fenilo y X y Z, independientemente entre sí, representan un halógeno, preferentemente, cloro, bromo o yodo. En una realización concreta, dicha sal de haluro de (3-dimetilaminopropil)-trifenilfosfonio es el bromhidrato de bromuro de (3-dimetilaminopropil)-trifenilfosfonio.

Aunque la relación (en equivalentes) entre el reactivo de Wittig y el compuesto de fórmula (III) puede variar dentro de un amplio intervalo, en una realización particular, la relación entre el reactivo de Wittig y el compuesto de fórmula (III) está comprendida entre 1 y 2 equivalentes de reactivo de Wittig por equivalente de compuesto de fórmula (III).

La base utilizada en el procedimiento de la invención puede ser prácticamente cualquier base capaz de desprotonar el compuesto de fórmula (III), preferentemente, una base con escaso carácter nucleófilo, por ejemplo, un hidruro metálico, un alcóxido metálico, un amiduro metálico, un amiduro con gran volumen estérico, etc., y sus mezclas. Un

“amiduro con gran volumen estérico”, tal como aquí se utiliza, se refiere a un amiduro que presenta un marcado carácter básico y, debido a su voluminoso tamaño, tiene muy poco carácter nucleófilo, por lo que no presenta problemas de adiciones no deseadas sobre los sustratos. En una realización particular, dicha base se selecciona del grupo formado por un hidruro de un metal alcalino, un hidruro de un metal alcalinotérreo, un alcóxido de un metal alcalino, un alcóxido de un metal alcalinotérreo, un amiduro de un metal alcalino, un amiduro de un metal alcalinotérreo, un amiduro con gran volumen estérico, y sus mezclas; ejemplos ilustrativos, no limitativos, de dichas bases incluyen hidruro de litio, hidruro sódico, hidruro potásico, hidruro de calcio, etóxido sódico, etóxido potásico, tercbutóxido sódico, tercbutóxido potásico, bis(trimetilsilil)amiduro de sodio, bis(trimetilsilil)amiduro de potasio y sus mezclas, preferentemente, hidruro sódico, etóxido potásico, tercbutóxido potásico y sus mezclas.

La relación (en equivalentes) entre la base y el compuesto de fórmula (III) puede variar dentro de un amplio intervalo; no obstante, en una realización particular, la relación entre la base y el compuesto de fórmula (III) está comprendida entre 1 y 2 equivalentes de base por equivalente de compuesto de fórmula (III).

La reacción de Wittig entre el reactivo de Wittig y el compuesto de fórmula (III), en presencia de una base, se lleva a cabo en un medio de reacción que comprende un disolvente orgánico apropiado. En una realización particular, se emplean disolventes orgánicos no próticos, por ejemplo, disolventes aromáticos (e.g., tolueno, xileno, etc.), disolventes halogenados (e.g., cloruro de metileno, etc.), éteres, por ejemplo, éteres alifáticos (e.g., diisopropiléter, ditercbutiléter, etc.), éteres cíclicos (e.g., tetrahidrofurano (THF), metil-tetrahidrofurano (Me-THF)), dioxano (e.g., 1,3-dioxano, 1,4-dioxano y sus derivados), etc., disolventes polares apróticos (e.g., dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMA), etc.), y mezclas de los mismos. En una realización particular, dicho disolvente se selecciona de entre un éter alifático (e.g., diisopropiléter, etc.), un éter cíclico (e.g., THF, dioxano, etc.), y sus mezclas, preferentemente, THF.

La reacción de Wittig entre el reactivo de Wittig y el compuesto de fórmula (III) se puede llevar a cabo a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de reflujo del disolvente utilizado, durante un periodo de tiempo igual o superior a 15 minutos, típicamente comprendido entre 30 minutos y 12 horas, habitualmente, entre 3 y 6 horas.

En una realización particular, la reacción de Wittig se lleva a cabo utilizando como base un alcóxido metálico (e.g., etóxido potásico, tercbutóxido potásico, etc.) en un medio de reacción que comprende THF como disolvente.

Adicionalmente, se ha observado que cuando la base es un hidruro metálico (e.g., hidruro sódico (NaH)), sorprendentemente, la reacción de Wittig transcurre muy bien cuando, además del disolvente orgánico, el medio comprende un codisolvente orgánico polar aprótico; aunque prácticamente cualquier disolvente orgánico polar aprótico puede utilizarse como codisolvente en el procedimiento de la invención, en una realización particular, dicho codisolvente orgánico polar aprótico se selecciona entre dimetilacetamida (DMA), dimetilformamida (DMF), N-metilpirrolidona (NMP), N-metilmorfolina (NMM), y sus mezclas, preferentemente, DMA, DMF y sus mezclas, aún más preferentemente, DMA.

La presencia de dicho codisolvente orgánico polar aprótico favorece (aumenta) la solubilidad de la base (e.g., hidruro sódico o similar), normalmente insoluble en el medio de reacción que comprende THF o tolueno como disolvente, y, por tanto, hace que reaccione de forma mucho más rápida y eficiente formando el iluro de fósforo en tiempos de reacción cortos, permitiendo obtener mejores rendimientos.

La cantidad de dicho codisolvente orgánico polar aprótico eventualmente presente en el medio de reacción puede variar dentro de un amplio intervalo; no obstante, en una realización particular, la cantidad de dicho codisolvente orgánico polar aprótico presente en el medio de reacción está comprendida entre el 2% y el 50% en volumen, preferentemente, entre el 5% y el 20%, en volumen del codisolvente respecto a la cantidad de disolvente presente en el medio de reacción.

Se han probado diversos ésteres de Isoxepac (e.g., etílico, isopropílico, bencílico, etc.), utilizando un hidruro metálico (e.g., NaH) como base y un medio de reacción que comprende, además del disolvente orgánico, un codisolvente orgánico polar aprótico (e.g., DMA), observándose que los mejores resultados se obtenían cuando el éster de Isoxepac era el éster isopropílico. Por tanto, en una realización particular, la reacción de Wittig se lleva a cabo utilizando un compuesto de fórmula (III) en el que Y es OR₁, donde R₁ es etilo, isopropilo, o bencilo, preferentemente, isopropilo, en presencia de NaH, en un medio de reacción que comprende DMA como codisolvente orgánico polar aprótico, preferentemente, en un medio de reacción que comprende THF como disolvente orgánico y DMA como codisolvente orgánico polar aprótico. En esas condiciones, la reacción de Wittig transcurre muy bien, con un alto rendimiento, utilizando una cantidad de reactivo de Wittig muy pequeña, típicamente, del orden de 1-1,6 equivalentes de reactivo de Wittig por equivalente de compuesto de fórmula (III), lo que facilita tanto el procesamiento como la producción de Olopatadina y sus sales a nivel industrial.

El procedimiento de la invención permite obtener una proporción de isómeros Z/E superior a lo que sería esperable según las referencias del estado de la técnica. La proporción de isómeros Z/E puede tener alguna variación

dependiendo del sustituyente Y presente en el producto de partida [compuesto de fórmula (III)] para la reacción de Wittig. En una realización particular, cuando el producto de partida es un compuesto de fórmula (III) en el que Y es OR₁, donde R₁ es un grupo alquilo C₁-C₇, la proporción de isómeros Z/E puede ser de 3,5/1, o incluso superior, a favor del isómero Z deseado, esto es, más alta que la obtenida utilizando el Isoxepac (en donde la relación de isómeros Z/E obtenida típicamente es de 2,5/1). Esta proporción de isómeros Z/E se obtuvo utilizando como base NaH y un medio de reacción que comprende THF como disolvente y DMA como codisolvente. En una realización particular y preferida, el producto de partida es el éster isopropílico del Isoxepac [compuesto de fórmula (III) en el que Y es OR₁, donde R₁ es isopropilo], lo que permite obtener una relación de isómeros Z/E del orden de 4/1.

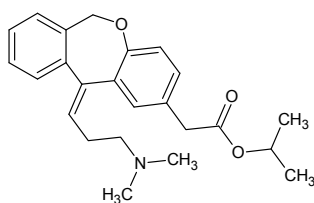
El procedimiento de la invención permite obtener compuestos de fórmula general (II), sus solvatos (incluyendo hidratos) y sus sales.

Compuestos preferidos de fórmula general (II) son aquellos en los que:

- Y es OR₁, donde R₁ es alquilo C₁-C₇, preferentemente, etilo o isopropilo; o, alternativamente,
- Y es OR₁, donde R₁ es arilo, preferentemente, bencilo; o, alternativamente,
- Y es NR₂R₃, donde R₂ y R₃, independientemente entre sí, son alquilo C₁-C₇, arilo, o bien junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 3 a 7 miembros, preferentemente, R₂ y R₃ son metilo.

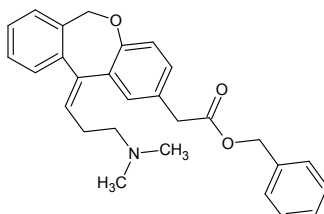
Compuestos particularmente preferidos de fórmula general (II) incluyen:

- el éster isopropílico del ácido (Z)-11-(3-dimetilaminopropiliden)-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-2-acético de fórmula (IIa)



(IIa)

- el éster bencílico del ácido (Z)-11-(3-dimetilaminopropiliden)-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-2-acético de fórmula (IIb)



(IIb)

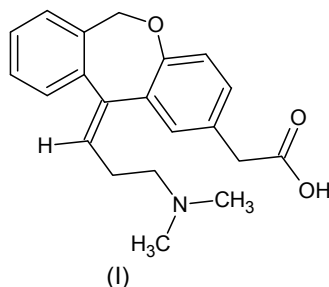
Los ésteres de fórmulas (IIa) y (IIb) pueden ser utilizados como intermediarios en la síntesis de Olopatadina y sus sales y constituyen aspectos adicionales de la presente invención.

El compuesto de fórmula general (II) es una amina y puede formar sales de adición con ácidos orgánicos o inorgánicos cuando reacciona con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado en agua, en un disolvente orgánico o en una mezcla de ambos. Habitualmente los medios no acuosos preferidos son diisopropiléter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Entre las sales de adición de ácido se incluyen las sales de adición de ácidos minerales tales como hidrocloreuro, hidrobromuro, sulfato, nitrato y fosfato, y las sales de adición de ácidos orgánicos tales como acetato, maleato, fumarato, lactato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, malato, mandelato, metansulfonato y p-toluensulfonato. Dichas sales pueden obtenerse por métodos convencionales haciendo reaccionar la amina libre con el ácido en cuestión. En una realización particular, dicha sal es una sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, el hidrocloreuro. Dicha sal puede obtenerse por reacción de la amina libre con ácido clorhídrico. Opcionalmente, si se desea, dicha sal de adición puede ser transformada en la correspondiente amina libre por métodos convencionales, por ejemplo, variando el pH de una disolución que comprende dicha sal hasta obtener la amina libre.

El compuesto de fórmula general (II) se puede obtener en forma de base libre o de sal. En ambos casos se obtiene preferentemente en forma cristalina, tanto como compuestos libres, como solvatos (por ejemplo, hidratos) quedando ambas formas incluidas dentro del ámbito de la presente invención. Los métodos de solvatación son generalmente conocidos en el estado de la técnica.

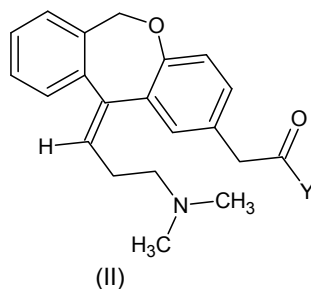
Los compuestos de fórmula general (II) pueden ser utilizados para producir Olopatadina y sus sales.

Por tanto, en otro aspecto, la invención se relaciona con un procedimiento para la obtención de Olopatadina, de fórmula (I)



sus solvatos y sales, que comprende

a) someter a hidrólisis un compuesto de fórmula general (II)



donde Y es

OR₁, donde R₁ es alquilo C₁-C₇, cicloalquilo C₃-C₇, arilo, o heterociclo; o NR₂R₃, donde R₂ y R₃, independientemente entre sí, son alquilo C₁-C₇, arilo, o bien R₂ y R₃ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 3 a 7 miembros, y, si se desea,

b) convertir dicho compuesto de fórmula (I) en una sal del mismo.

El compuesto de fórmula general (II) puede obtenerse de acuerdo con el procedimiento de la invención, previamente descrito. La hidrólisis del grupo éster o amida presente en el compuesto de fórmula general (II) para dar el ácido carboxílico correspondiente se puede realizar mediante métodos convencionales, por ejemplo, cualquier método de desprotección descrito de manera general en libros de química de referencia tales como "Protective groups in Organic Chemistry", Greene T.W., Wuts P.G. Wiley-Interscience, Third edition, 1999; "Comprehensive Organic Transformation", Richard C. Larock, VCH, Second edition, 1999".

La hidrólisis del compuesto de fórmula general (II) puede ser básica o ácida.

En una realización particular, el compuesto de fórmula general (II) se somete a una hidrólisis básica mediante reacción con una base; ejemplos ilustrativos, no limitativos de bases que pueden utilizarse incluyen hidróxido sódico, hidróxido potásico, etc.

En otra realización particular, el compuesto de fórmula general (II) se somete a una hidrólisis ácida por reacción con un ácido, tal como un ácido orgánico (e.g., ácido metansulfónico, ácido p-toluensulfónico, etc.) o inorgánico (e.g., ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, etc.) y sus mezclas.

En una realización particular y preferida, la hidrólisis ácida se realiza utilizando ácido clorhídrico ya que permite el aislamiento de la Olopatadina como clorhidrato, si se desea.

La hidrólisis del compuesto de fórmula general (II) se lleva a cabo en un medio de reacción que comprende un disolvente orgánico, tal como un alcohol (e.g., metanol, etanol, isopropanol, etc.), una cetona (e.g., acetona, metil-etil-cetona, etc.), un nitrilo (e.g., acetonitrilo, etc.), o sus mezclas, o, alternativamente, una mezcla de dicho disolvente orgánico y agua, preferentemente, acetona, isopropanol o acetonitrilo, opcionalmente mezclados con

agua. En una realización particular, dicho medio de reacción comprende acetona, mientras que, en otra realización particular, dicho medio de reacción comprende acetona y agua.

La hidrólisis del compuesto de fórmula general (II), bien hasta que la desprotección sea completa o bien hasta que se alcance el punto de equilibrio, puede llevarse a cabo dentro de un amplio intervalo de temperaturas; no obstante, en una realización particular, dicha hidrólisis se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente (18-22°C) y la temperatura de reflujo del disolvente utilizado, durante un periodo de tiempo igual o superior a 15 minutos, típicamente comprendido entre 30 minutos y 18 horas. En general, la hidrólisis del compuesto de fórmula general (II) puede acelerarse mediante calentamiento de la mezcla de reacción. En una realización particular, este calentamiento se realiza a la temperatura de reflujo de la acetona.

El compuesto de fórmula (I) [Olopatadina], que presenta el ácido carboxílico desprotegido, puede ser aislado por métodos convencionales, por ejemplo, la presencia de un ácido en la mezcla de reacción puede dar lugar a la formación de la sal de adición de ácido correspondiente de la amina que precipita en forma de un sólido, el cual puede ser aislado mediante el empleo de técnicas convencionales conocidas por el experto en la materia. A modo ilustrativo, si se desea, se puede provocar la precipitación de la sal de adición de ácido de la Olopatadina, sometiendo el compuesto de fórmula general (II) a hidrólisis ácida en un medio de reacción que comprende uno o más disolventes orgánicos, parcial o totalmente miscibles con agua, por ejemplo, un alcohol (e.g., metanol, etanol, isopropanol, etc.), una cetona (e.g., acetona, metil-etil-cetona, etc.), un nitrilo (e.g., acetonitrilo, etc.), o sus mezclas, o, alternativamente, una mezcla de dicho disolvente orgánico y agua.

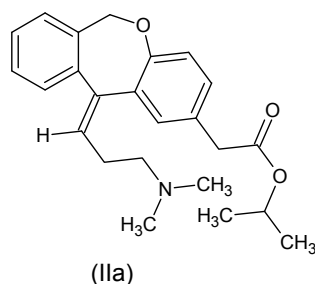
El compuesto de fórmula (I) [Olopatadina] es una amina y puede formar sales de adición con ácidos orgánicos o inorgánicos cuando reacciona con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado en agua, en un disolvente orgánico o en una mezcla de ambos. Habitualmente los medios no acuosos preferidos son diisopropiléter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Entre las sales de adición de ácido se incluyen las sales de adición de ácidos minerales tales como hidrocloreuro, hidrobromuro, sulfato, nitrato y fosfato, y las sales de adición de ácido orgánico tales como acetato, maleato, fumarato, lactato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, malato, mandelato, metansulfonato y p-toluensulfonato. Dichas sales pueden obtenerse por métodos convencionales haciendo reaccionar la amina libre con el ácido en cuestión. En una realización particular, dicha sal es una sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, el hidrocloreuro. Dicha sal puede obtenerse por reacción de la amina libre con ácido clorhídrico. Opcionalmente, si se desea, dicha sal de adición puede ser transformada en la correspondiente amina libre por métodos convencionales, por ejemplo, variando el pH de una disolución que comprende dicha sal hasta obtener la amina libre. En otra realización particular, dicha sal no es una sal farmacéuticamente aceptable, por lo que no puede utilizarse en la elaboración de formulaciones farmacéuticas; no obstante, puede tener interés producir dichas sales con fines de aislamiento y/o purificación del producto final deseado, e.g., Olopatadina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Adicionalmente, la Olopatadina puede formar sales de adición de base y sales metálicas. Las sales de adición de base pueden obtenerse haciendo reaccionar la Olopatadina con una cantidad estequiométrica de la base apropiada, normalmente, una base orgánica, en un disolvente apropiado (e.g., agua, un disolvente orgánico, o mezclas de los mismos). Entre las sales de adición de base se incluyen las sales de adición de aminas orgánicas, tales como trietilamina, morfina, etc. Dichas sales pueden obtenerse por métodos convencionales haciendo reaccionar el ácido libre con la base en cuestión. Las sales metálicas de Olopatadina pueden obtenerse haciendo reaccionar la Olopatadina con una base apropiada; ejemplos ilustrativos, no limitativos, de sales metálicas de Olopatadina incluyen las sales de sodio, potasio, magnesio, calcio, aluminio, zinc, etc.

El compuesto de fórmula (I) [Olopatadina] se puede obtener en forma de base libre o de sal. En ambos casos se obtiene preferentemente en forma cristalina, tanto como compuestos libres, como solvatos (por ejemplo, hidratos) quedando ambas formas incluidas dentro del ámbito de la presente invención. Los métodos de solvatación son generalmente conocidos en el estado de la técnica.

En una realización particular, dicha sal de adición es una sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, hidrocloreuro. Dicha sal puede obtenerse por reacción de la amina libre presente en el compuesto de fórmula (I) [Olopatadina] con ácido clorhídrico utilizando un disolvente apropiado, preferentemente acetona.

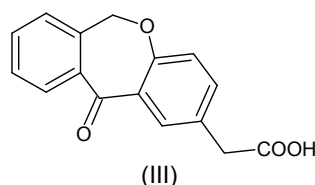
La obtención del compuesto de fórmula (I) puede llevarse a cabo a partir del compuesto de fórmula general (II) sin necesidad de tener que ser aislado; alternativamente, dicho compuesto puede ser aislado y, si se desea, purificado, por métodos convencionales. Por tanto, en una realización particular, el compuesto de fórmula (I) se obtiene a partir del compuesto de fórmula general (II) obtenido directamente mediante el procedimiento de la invención, sin necesidad de tener que ser aislado. En otra realización particular alternativa, el compuesto de fórmula (I) se obtiene a partir del compuesto de fórmula general (II) obtenido mediante el procedimiento de la invención, aislado y, opcionalmente, purificado.

En otro aspecto, la invención se relaciona con un procedimiento para la obtención del éster isopropílico del ácido (Z)-11-(3-dimetilaminopropiliden)-6,11-dihidrobenz[b,e]oxepin-2-acético de fórmula (IIa)

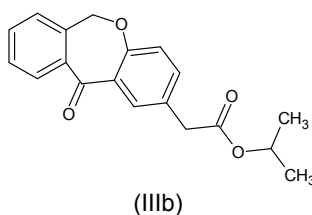


y sus sales,
que comprende

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III):



con alcohol isopropílico en un medio de reacción ácido que comprende, al menos, un disolvente orgánico, para obtener el compuesto de fórmula (IIb)



b) someter dicho compuesto de fórmula (IIIb) a una reacción de Wittig con un reactivo de Wittig seleccionado del grupo formado por un haluro de (3-dimetil-aminopropil)-trifenilfosfonio y sus sales, bajo condiciones de reacción de Wittig, en presencia de una base, en un medio que comprende un disolvente orgánico, para obtener dicho compuesto de fórmula (IIa); y, opcionalmente

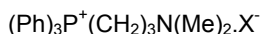
c) convertir el compuesto de fórmula (IIa) en una sal del mismo.

De acuerdo con este procedimiento, el grupo carboxílico del Isoxepac (III) se protege mediante la formación del éster isopropílico [etapa a)] mediante una reacción de esterificación que comprende hacer reaccionar el Isoxepac con isopropanol en un medio de reacción ácido que comprende uno o más ácidos, orgánicos o inorgánicos, e.g., ácido p-toluensulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido metansulfónico, ácido trifluoro-acético, etc.

Dicho medio de reacción comprende isopropanol o una mezcla que comprende isopropanol y un disolvente orgánico. Prácticamente cualquier disolvente orgánico puede ser utilizado conjuntamente con el isopropanol; no obstante, en una realización particular, dicho disolvente orgánico es un disolvente capaz de arrastrar el agua que se va formando en la reacción, tal como el tolueno, xileno etc.; en una realización preferida, el disolvente utilizado es únicamente isopropanol que, por destilación, es capaz también de arrastrar el agua que se forma en la reacción y que, además, permite el aislamiento por filtración del producto formado que se hace insoluble al bajar la temperatura.

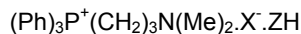
A continuación, en la etapa b), el compuesto de fórmula (IIIb) es sometido a una reacción de Wittig con un reactivo de Wittig seleccionado del grupo formado por un haluro de (3-dimetilaminopropil)-trifenilfosfonio y sus sales, bajo condiciones de reacción de Wittig, en presencia de una base, en un medio que comprende un disolvente orgánico, para obtener dicho compuesto de fórmula (IIa). Las condiciones de reacción son las mismas que las mencionadas previamente en relación con el procedimiento de la invención, por lo que lo mencionado en dicho procedimiento en relación con la realización de la reacción de Wittig es aplicable a este procedimiento.

Por tanto, en una realización particular, el reactivo de Wittig es un haluro de (3-dimetilaminopropil)-trifenilfosfonio de fórmula general



donde Ph es fenilo y X es halógeno, preferentemente, cloro, bromo o yodo. En una realización concreta, dicho haluro de (3-dimetilaminopropil)-trifenilfosfonio es el bromuro de (3-dimetilaminopropil)-trifenilfosfonio.

En otra realización particular, dicho reactivo de Wittig es una sal de un haluro de (3-dimetilaminopropil)-trifenilfosfonio de fórmula general



donde Ph es fenilo y X y Z, independientemente entre sí, representan un halógeno, preferentemente, cloro, bromo o yodo. En una realización concreta, dicha sal de haluro de (3-dimetilaminopropil)-trifenilfosfonio es el bromhidrato de bromuro de (3-dimetilaminopropil)-trifenilfosfonio.

En una realización particular, la relación entre el reactivo de Wittig y el compuesto de fórmula (IIIb) está comprendida entre 1 y 2 equivalentes de reactivo de Wittig por equivalente de compuesto de fórmula (IIIb).

Como base puede utilizarse prácticamente cualquier base capaz de desprotonar el compuesto de fórmula (IIIb), por ejemplo, un hidruro metálico, un alcóxido metálico, un amiduro metálico, un amiduro con gran volumen estérico, etc., y sus mezclas. En una realización particular, dicha base se selecciona del grupo formado por un hidruro de un metal alcalino, un hidruro de un metal alcalinotérreo, un alcóxido de un metal alcalino, un alcóxido de un metal alcalinotérreo, un amiduro de un metal alcalino, un amiduro de un metal alcalinotérreo, un amiduro con gran volumen estérico, y sus mezclas; ejemplos ilustrativos, no limitativos, de dichas bases incluyen hidruro de litio, hidruro sódico, hidruro potásico, hidruro de calcio, etóxido sódico, etóxido potásico, tercbutóxido sódico, tercbutóxido potásico, bis(trimetilsilil)amiduro de sodio, bis(trimetilsilil)amiduro de litio y sus mezclas, preferentemente, hidruro sódico, etóxido potásico, tercbutóxido potásico y sus mezclas. En una realización particular, la relación entre la base y el compuesto de fórmula (IIIb) está comprendida entre 1 y 2 equivalentes de base por equivalente de compuesto de fórmula (IIIb).

La reacción de Wittig entre el reactivo de Wittig y el compuesto de fórmula (IIIb), en presencia de una base, se lleva a cabo en un disolvente orgánico apropiado, por ejemplo, un disolvente aromático (e.g., tolueno, xileno, etc.), un disolvente halogenado (e.g., cloruro de metileno, etc.), un éter, por ejemplo, un éter alifático (e.g., diisopropiléter, dterbutiléter, etc.), un éter cíclico (e.g., tetrahidrofurano (THF), metil-tetrahidrofurano (Me-THF)), dioxano (e.g., 1,3-dioxano, 14-dioxano y sus derivados), etc.), un disolvente polar aprótico (e.g., dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMA), etc.), y mezclas de los mismos. En una realización particular, dicho disolvente se selecciona de entre un éter alifático (e.g., diisopropiléter, etc.), un éter cíclico (e.g., THF, Me-THF, dioxano, etc.), y sus mezclas, preferentemente, THF; a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de reflujo del disolvente utilizado, durante un periodo de tiempo igual o superior a 15 minutos, típicamente comprendido entre 30 minutos y 12 horas, habitualmente, entre 3 y 6 horas.

En una realización particular, la reacción de Wittig se lleva a cabo utilizando como base un alcóxido metálico (e.g., etóxido potásico, tercbutóxido potásico, etc.) en un medio de reacción que comprende THF como disolvente.

Adicionalmente, se ha observado que cuando la base es un hidruro metálico (e.g., hidruro sódico (NaH)), sorprendentemente, la reacción de Wittig transcurre muy bien cuando, además del disolvente orgánico, el medio comprende un codisolvente orgánico polar aprótico; en una realización particular, dicho codisolvente polar aprótico se selecciona entre dimetilacetamida (DMA), dimetilformamida (DMF), N-metilpirrolidona (NMP), N-metilmorfolina (NMM), y sus mezclas, preferentemente, DMA, DMF y sus mezclas, aún más preferentemente, DMA. En una realización particular, la cantidad de dicho codisolvente orgánico polar aprótico presente en el medio de reacción está comprendida entre el 2% y el 50% en volumen, preferentemente, entre el 5% y el 20%, en volumen del codisolvente respecto a la cantidad de disolvente presente en el medio de reacción.

Se han probado diversas combinaciones de bases y disolventes y se ha observado que se obtienen buenos resultados utilizando como base un alcóxido metálico (e.g., etóxido potásico, tercbutóxido potásico, etc.) y como disolvente THF; alternatively, también se obtuvieron buenos resultados utilizando como base un hidruro metálico (e.g., NaH, etc.) y un medio de reacción que comprende THF como disolvente y DMA como codisolvente orgánico polar aprótico ya que, en esas condiciones, la reacción de Wittig transcurre muy bien, con un alto rendimiento, utilizando una cantidad de reactivo de Wittig muy pequeña, típicamente, del orden de 1-1,6 equivalentes de reactivo de Wittig por equivalente de compuesto de fórmula (IIIa), lo que facilita tanto el procesamiento como la producción de Olopatadina y sus sales a nivel industrial.

Finalmente, si se desea, el compuesto de fórmula (IIa) puede ser convertido en una sal por métodos convencionales tal como se ha descrito previamente en relación con el compuesto de fórmula general (II).

Los siguientes ejemplos ilustran la invención sin que deban ser considerados limitativos del alcance de la misma.

EJEMPLO 1

6,11-Dihidro-11-oxodibenz[b,e]oxepin-2-etil acetato

Se disolvieron 10 g (0,037 moles) de ácido 6,11-dihidro-11-oxodibenz[b,e]oxepin-2-acético en 50 ml de etanol (EtOH) y, sobre esa disolución, se añadió 1 g (0,005 moles) de ácido *p*-toluensulfónico (*p*-TsOH). La disolución resultante se calentó a reflujo, destilando a presión atmosférica EtOH (10 ml) que se reponía inmediatamente en el medio de reacción. Esta operación se repitió varias veces durante 90 minutos. Pasado ese periodo de tiempo, la reacción se enfrió a 20-25°C y se añadieron 0,54 g (0,005 moles) de acetato potásico. A continuación, se concentró a presión reducida hasta que se obtuvo un residuo sobre el que se añadieron 40 ml de CH₂Cl₂ y 10 ml de H₂O. La mezcla se agitó durante 5 minutos y se decantó, separándose la fase orgánica de la fase acuosa. La fase orgánica se concentró a presión reducida hasta que se obtuvo un residuo sobre el que se añadieron 20 ml de acetato de etilo (AcOEt). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente (18-22°C) durante 30 minutos. Transcurrido ese periodo de tiempo se enfrió la suspensión a 0-5°C durante 30 minutos, y a continuación, se filtró, lavándose el sólido obtenido con AcOEt a 0-5°C, que se secó en estufa de aire forzado a 50-55°C, obteniéndose de ese modo 10,2 g (0,034 moles, 93%) de un sólido blanco identificado como el compuesto del título, cuyas propiedades espectroscópicas son:

¹H-MNR (CDCl₃, 400 MHz), δ: 1,24 (t, 3H); 3,61 (s, 2H); 4,14 (q, 2H); 5,15 (m, 2H); 7,00 (d, 1H); 7,33 (d, 1H); 7,42 (m, 2H); 7,52 (m, 1H); 7,86 (d, 1H); 8,09 (d, 1H) ppm.

¹³C-MNR (CDCl₃, 400 MHz), δ: 14,28; 40,33; 61,04; 73,68; 121,09; 125,20; 127,87; 128,02; 129,30; 129,54; 132,49; 132,82; 135,64; 136,41; 140,52; 160,50; 171,49; 190,88 ppm.

EM, M⁺+1: 297,10.

EJEMPLO 2

6,11-Dihidro-11-oxodibenz[b,e]oxepin-2-isopropil acetato

Se disolvieron 10 g (0,037 moles) de ácido 6,11-dihidro-11-oxodibenz[b,e]oxepin-2-acético en 150 ml de isopropanol (iPrOH) y, sobre esa disolución, se añadieron 2 g (0,01 moles) de ácido *p*-toluensulfónico (*p*-TsOH). La disolución resultante se calentó a reflujo, destilando 100 ml de iPrOH del medio de reacción. La reacción se enfrió a 40-45°C y se añadió 1 ml (0,007 ml) de Et₃N. A continuación, se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta 20-25°C y se mantuvo la agitación a esa temperatura durante 30 minutos. A continuación, se dejó enfriar la suspensión hasta 5-10°C, se filtró y se lavó el producto resultante con iPrOH. Se obtuvieron 11 g (0,035 moles, 96%) de un sólido blanco identificado como el compuesto del título, cuyas propiedades espectroscópicas son:

¹H-MNR (CDCl₃, 400 MHz), δ: 1,21 (d, 6H); 3,59 (s, 2H); 4,12 (m, 1H); 5,11 (s, 2H); 6,97 (d, 1H); 7,29 (d, 1H); 7,38 (m, 2H); 7,47 (m, 1H); 7,84 (d, 1H); 8,08 (d, 1H) ppm.

¹³C-MNR (CDCl₃, 400 MHz), δ: 21,78 (2); 40,22; 68,35; 73,55; 120,95; 125,10; 127,93; 129,18; 129,42; 132,34; 132,72; 135,55; 136,31; 140,39; 160,40; 170,90; 171,37; 190,71 ppm.

EM, M⁺+1: 311,12

EJEMPLO 3

6,11-Dihidro-11-oxodibenz[b,e]oxepin-2-bencil acetato

Se disolvieron 10 g (0,037 moles) de ácido 6,11-dihidro-11-oxodibenz[b,e]oxepin-2-acético en 100 ml de tolueno y, sobre esa disolución, se añadieron 2 g (0,01 moles) de ácido *p*-toluensulfónico (*p*-TsOH) y 17,5 ml (0,169 moles) de alcohol bencílico. La reacción se equipó con un Dean-Stark, destilándose así una mezcla de agua/tolueno. La reacción se mantuvo hasta que se recogieron 0,7 ml de agua. La reacción se dejó enfriar a 20-25°C, temperatura a la que se añadieron 1,5 ml (0,011 moles) de Et₃N. La disolución resultante se concentró a presión reducida hasta que se obtuvo un residuo que se disolvió en isopropanol (50 ml), dando lugar a una suspensión. La suspensión obtenida se agitó a 20-25°C durante 30 minutos, enfriándose a continuación a 0-5°C. Se mantuvo la agitación a esa temperatura durante 30 minutos. A continuación, la suspensión se filtró y se lavó obteniéndose 12,5 g (0,036 moles, 98%) de un sólido blanco identificado como el compuesto del título, cuyas propiedades espectroscópicas son:

¹H-MNR (CDCl₃, 400 MHz), δ: 3,70 (s, 2H); 5,14 (m, 4H); 7,02 (d, 1H); 7,33 (m, 1H); 7,41-7,46 (m, 4H); 7,52 (m, 3H); 7,88 (m, 2H); 8,15 (d, 1H) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 400 MHz), δ: 39,95; 66,56; 73,37; 120,88; 124,92; 127,48; 127,64; 128,04 (2); 128,10; 128,39 (2); 129,05; 129,25; 132,32; 132,58; 135,33; 135,53; 136,20; 140,60; 160,72; 171,48; 191,01.

EM, M⁺+1: 358,12.

EJEMPLO 4

Ácido (Z)-11-(3-dimetilaminopropiliden)-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-2-acético

Parte A: Éster etílico del ácido (Z)-11-(3-dimetilaminopropiliden)-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-2-acético

En un matraz de reacción, bajo corriente de N₂, se suspendieron 21,49 g (0,050 moles) de bromuro de (3-dimetilaminopropil)-trifenilfosfina en 80 ml de tetrahidrofurano (THF). Manteniendo la suspensión obtenida a 20-25°C, se añadieron cuidadosamente 1,86 g (0,046 moles) de NaH 60%. A continuación, se añadieron lentamente sobre la suspensión anterior 10 ml de dimetilacetamida. La mezcla resultante se calentó a 35-40°C durante 1 hora. Al finalizar ese periodo de tiempo se añadieron, goteando sobre la disolución anterior, 10 g (0,031 moles) de 6,11-dihidro-11-oxodibenz[b,e]oxepin-2-etil acetato disuelto en 30 ml de THF. La mezcla de reacción obtenida se mantuvo a 35-40°C durante 2 horas. Transcurrido ese periodo de tiempo, la mezcla de reacción se dejó enfriar a una temperatura inferior a 10°C, añadiendo a continuación 150 ml de agua sobre la mezcla de reacción. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida hasta que se obtuvo un residuo acuoso sobre el que se añadieron 100 ml de tolueno. Posteriormente, se decantaron las fases orgánica y acuosa, y se separaron. La fase orgánica se lavó con HCl concentrado (2x50 ml). A continuación, se decantaron las fases orgánica y acuosa, y se separaron. Las fases acuosas obtenidas se reunieron y, sobre ellas, se añadieron 100 ml de tolueno y 2x10 ml de una disolución de Na₂CO₃ al 20%. Las fases orgánica y acuosa se decantaron y separaron y la fase orgánica se concentró a presión reducida hasta que se obtuvo un residuo que se utilizó sin purificar en la Parte B.

El producto obtenido se puede identificar, después de ser purificado mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice. Con una mezcla diclorometano/metanol/ amoníaco (95/5/1) se eluye el compuesto del título, cuyas propiedades espectroscópicas son:

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz), δ: 1,24 (t, 3H), 2,80 (s, 6H), 2,89 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 3,51 (s, 2H), 4,11 (m, 2H), 5,15 (bs, 2H), 5,63 (t, 1H), 6,82 (d, 1H), 7,04 (m, 2H), 7,25 (m, 4H) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 400 MHz), δ: 14,41; 25,03; 40,12; 43,14; 57,33; 61,16; 70,93; 120,34; 123,95; 125,44; 126,34; 126,63; 127,72; 128,27; 129,33; 130,85; 131,64; 133,66; 143,74; 144,12; 154,96; 163,34; 172,27 ppm.

EM, M⁺+1: 366,06.

Parte B: Ácido (Z)-11-(3-dimetilaminopropiliden)-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-2-acético

En un matraz de reacción se disolvió el compuesto éster etílico del ácido (Z)-11-(3-dimetilamino-propiliden)-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-2-acético (residuo obtenido en la Parte A) en 100 ml de acetona. Sobre esa disolución se añadieron 3,4 ml (0,040 moles) de HCl. La reacción se calentó a reflujo durante 10 horas, tiempo en el cual la reacción pasó de ser una disolución a ser una suspensión. Pasado ese tiempo, la reacción se enfrió hasta alcanzar 20-25°C. El sólido se filtró, se lavó y el producto resultante se secó en estufa de aire forzado a 50-55°C, obteniéndose 5,2 g (0,015 moles, 50%) de un sólido blanco identificado como ácido (Z)-11-(3-dimetilaminopropiliden)-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-2-acético, aislado como clorhidrato, cuyas propiedades espectroscópicas son las siguientes:

¹H-NMR (DMSO, 400MHz), δ: 2,69 (s, 6H); 2,77 (m, 2H); 3,24 (m, 2H); 3,56 (s, 2H); 5,15 (bs, 2H); 5,62 (t, 1H); 6,76 (d, 1H); 7,06 (m, 2H); 7,30 (m, 4H) ppm.

¹³C-NMR (DMSO, 400MHz), δ: 25,12; 40,13; 42,44(2); 56,02; 70,26; 119,95; 123,43; 126,62; 127,64; 128,03; 128,47(2); 129,85; 131,34; 132,57; 134,12; 141,63; 145,25; 154,52; 173,67 ppm.

EM, M⁺+1: 338,17

EJEMPLO 5

Ácido (Z)-11-(3-dimetilaminopropiliden)-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-2-acético

Parte A: Éster isopropílico del ácido (Z)-11-(3-dimetilaminopropiliden)-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-2-acético

Se repitió el procedimiento descrito en la Parte A del Ejemplo 4 pero utilizando 6,11-dihidro-11-oxodibenz[b,e]oxepin-2-isopropil acetato en lugar de 6,11-dihidro-11-oxodibenz[b,e]oxepin-2-etil acetato. El residuo obtenido se utilizó sin purificar en la Parte B.

5 El producto obtenido se puede identificar, después de ser purificado mediante cromatografía sobre gel de sílice. Para ello, con una mezcla heptano/acetato de etilo/ trietilamina (20/10/0,5) se eluye el compuesto del título identificado como éster isopropílico del ácido (Z)-11-(3-dimetilaminopropiliden)-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-2-acético, cuyas propiedades espectroscópicas son:

10 ¹H-NMR (DMSO, 400MHz), δ: 1,13 (d, 6H); 2,06 (s, 6H); 2,34 (m, 2H); 2,46 (m, 2H); 3,50 (s, 2H); 4,85 (m, 1H); 5,15 (bs, 2H); 5,64 (t, 1H); 6,74 (d, 1H); 7,05 (m, 2H); 7,32 (m, 4H) ppm.

¹³C-NMR (DMSO, 400MHz), δ: 22,21; 28,13; 40,32; 45,65; 59,34; 68,11; 70,14; 119,86; 123,85; 126,43; 126,94; 128,14; 128,48; 129,86; 130,74; 131,94; 132,63; 134,14; 139,38; 146,05; 154,53; 171,42 ppm.

15 EM, M⁺+1: 380,21

Parte B: Ácido (Z)-11-(3-dimetilaminopropiliden)-6,11-dihidrodibenz[b,e] oxepin-2-acético

20 A partir del residuo obtenido en la Parte A y siguiendo el mismo procedimiento que en la Parte B del Ejemplo 4 se obtuvieron 6,6 g (0,02 moles, 67%) de un sólido blanco identificado como ácido (Z)-11-(3-dimetilaminopropiliden)-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-2-acético, aislado como clorhidrato, cuyas propiedades espectroscópicas han sido descritas anteriormente en el Ejemplo 4.

25 EJEMPLO 6

Ácido (Z)-11-(3-dimetilaminopropiliden)-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-2-acético

Parte A: Éster bencílico del ácido (Z)-11-(3-dimetilaminopropiliden)-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-2-acético

30 Se repitió el procedimiento descrito en la Parte A del Ejemplo 4 pero utilizando 6,11-dihidro-11-oxodibenz[b,e]oxepin-2-bencil acetato en lugar de 6,11-dihidro-11-oxodibenz[b,e]oxepin-2-etil acetato. El residuo obtenido se utilizó sin purificar en la Parte B.

35 El producto obtenido se puede identificar, después de ser purificado mediante cromatografía sobre gel de sílice. Para ello, con una mezcla heptano/acetato de etilo/ trietilamina (50/10/1) se eluye el compuesto del título identificado como éster bencílico del ácido (Z)-11-(3-dimetilaminopropiliden)-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-2-acético, cuyas propiedades espectroscópicas son:

40 ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 2,08 (m, 2H); 2,25 (s, 6H); 2,42 (m, 2H); 3,53 (s, 2H); 5,24 (s, 2H); 5,34 (m, 2H); 5,98 (t, 1H); 6,63 (m, 1H); 6,85 (m, 1H); 6,99 (s, 1H); 7,08 (m, 1H); 7,16 (m, 2H); 7,24 (d, 1H); 7,32-7,38 (m, 5H) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 24,28; 45,93(2); 48,36; 68,41; 75,71; 113,28; 114,78; 115,33; 126,94; 127,08; 127,18(2); 127,72; 127,82; 128,27; 128,82; 128,93; 129,06(2); 135,21; 137,03; 140,10; 158,45; 171,24 ppm.

45 EM, M⁺+1: 428,21

Parte B: Ácido (Z)-11-(3-dimetilaminopropiliden)-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-2-acético

50 A partir del residuo obtenido en la Parte A y siguiendo el mismo procedimiento que en la Parte B del Ejemplo 4 se obtuvieron 12,8 g (0,03 moles, 61%) de un sólido blanco identificado como ácido (Z)-11-(3-dimetilaminopropiliden)-6,11-dihidrodibenz[b,e] oxepin-2-acético, aislado como clorhidrato, cuyas propiedades espectroscópicas han sido descritas anteriormente en el Ejemplo 4.

55 EJEMPLO 7

Dimetilamida del ácido 6,11-dihidro-11-oxo-dibenz[b,e]oxepin-2-acético

60 Se disolvieron 8 g (0,029 moles) de ácido 6,11-dihidro-11-oxodibenz[b,e]oxepin-2-acético en 30 ml de acetonitrilo y, sobre esa disolución, se añadieron 0,15 ml de DMF. Sobre la disolución resultante se añadieron a 20-25°C 2,3 ml (0,032 moles) de cloruro de tionilo. Una vez acabada la reacción, la mezcla de reacción se vertió lentamente sobre una disolución acuosa de Me₂NH al 40% (14,4 g, 0,32 ml) enfriada a 0-5°C y se mantuvo la agitación a esa temperatura durante 30 minutos. Posteriormente, se destiló la parte orgánica a presión reducida y se añadieron 80 ml de cloruro de metileno. Se decantaron las fases separando la fase orgánica. Se destiló el disolvente obteniéndose un aceite con el producto del título con un rendimiento del 60%.

EJEMPLO 8

Ácido (Z)-11-(3-dimetilaminopropiliden)-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-2-acético

- 5 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 6 pero utilizando la dimetilamida del ácido 6,11-dihidro-11-oxodibenz[b,e]oxepin-2-acético [Ejemplo 7] como producto de partida se obtuvo el producto del título.

EJEMPLO 9

10 **Ácido (Z)-11-(3-dimetilaminopropiliden)-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-2-acético**

- En un matraz de reacción, bajo corriente de N₂, se suspendieron 3,98 g (0,009 moles) de bromuro de (3-dimetilaminopropil)-trifenilfosfina y 2,0 g (0,006 moles) de 6,11-dihidro-11-oxodibenz[b,e]oxepin-2-etil acetato en 10 ml de tetrahidrofurano (THF). Manteniendo la suspensión obtenida a 30-35°C, se añadieron cuidadosamente 0,98 g (0,009 moles) de tercbutóxido potásico. La mezcla resultante se calentó a 35-40°C durante 3 horas. Transcurrido ese periodo de tiempo, la mezcla de reacción se dejó enfriar a una temperatura inferior a 10°C, añadiendo a continuación 50 ml de agua sobre la mezcla de reacción. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida hasta que se obtuvo un residuo acuoso sobre el que se añadieron 50 ml de tolueno. Posteriormente, se decantaron las fases orgánica y acuosa, y se separaron. La fase orgánica se lavó con HCl concentrado (2x20 ml). A continuación, se decantaron las fases orgánica y acuosa, y se separaron. Las fases acuosas obtenidas se reunieron y, sobre ellas, se añadieron 40 ml de tolueno y 2x5 ml de una disolución de Na₂CO₃ al 20%. Las fases orgánica y acuosa se decantaron y separaron y la fase orgánica se concentró a presión reducida hasta que se obtuvo un residuo. Dicho residuo, que se utilizó sin purificar, fue sometido a un tratamiento similar al descrito en la Parte B del Ejemplo 4.
- 25 El producto del título se obtuvo aislado como clorhidrato 0,88 g (0,003 moles) con un rendimiento del 44%, cuyas propiedades espectroscópicas han sido descritas anteriormente en el Ejemplo 4.

EJEMPLO 10

30 **Ácido (Z)-11-(3-dimetilaminopropiliden)-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-2-acético**

- En un matraz de reacción, bajo corriente de N₂, se suspendieron 3,96 g (0,009 moles) de bromuro de (3-dimetilaminopropil)-trifenilfosfina en 30 ml de tetrahidrofurano (THF). Manteniendo la suspensión a 20-25°C, se añadieron 0,73 g (0,009 moles) de etóxido potásico (EtOK). La mezcla resultante se calentó a 50-60°C durante 1 hora.
- Al finalizar ese periodo de tiempo se añadieron, goteando sobre la disolución anterior, 2,0 g (0,006 moles) de 6,11-dihidro-11-oxodibenz[b,e]oxepin-2-etil acetato disuelto en 10 ml de THF. La mezcla de reacción obtenida se mantuvo a 50-60°C durante 2 horas. Transcurrido ese periodo de tiempo, la mezcla de reacción se dejó enfriar a una temperatura inferior a 10°C, añadiendo a continuación 50 ml de agua sobre la mezcla de reacción. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida hasta que se obtuvo un residuo acuoso sobre el que se añadieron 50 ml de tolueno. Posteriormente, se decantaron las fases orgánica y acuosa, y se separaron. La fase orgánica se lavó con HCl concentrado (2x20 ml). A continuación, se decantaron las fases orgánica y acuosa, y se separaron. Las fases acuosas obtenidas se reunieron y, sobre ellas, se añadieron 40 ml de tolueno y 2x5 ml de una disolución de Na₂CO₃ al 20%. Las fases orgánica y acuosa se decantaron y separaron y la fase orgánica se concentró a presión reducida hasta que se obtuvo un residuo. Dicho residuo, que se utilizó sin purificar, fue sometido a un tratamiento similar al descrito en la Parte B del Ejemplo 4.
- El producto del título se obtuvo aislado como clorhidrato 0,62 g (0,002 moles) con un rendimiento del 32%, cuyas propiedades espectroscópicas han sido descritas anteriormente en el Ejemplo 4.

EJEMPLO 11

55 **Ácido (Z)-11-(3-dimetilaminopropiliden)-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-2-acético**

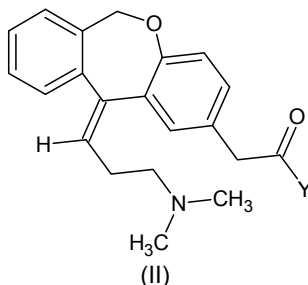
- En un matraz de reacción, bajo corriente de N₂, se suspendieron 16,12 g (0,037 moles) de bromuro de (3-dimetilaminopropil)-trifenilfosfina en 60 ml de tetrahidrofurano (THF). Manteniendo la suspensión obtenida a 20-25°C, se añadieron cuidadosamente 1,51 g (0,035 moles) de NaH 60%. La mezcla resultante se calentó a 35-40°C durante 1 hora. Al finalizar ese periodo de tiempo se añadieron, goteando sobre la disolución anterior, 7,4 g (0,023 moles) de 6,11-dihidro-11-oxodibenz[b,e]oxepin-2-etil acetato disuelto en 22 ml de THF. La mezcla de reacción obtenida se mantuvo a 35-40°C durante 2 horas. Transcurrido ese periodo de tiempo, la mezcla de reacción se dejó enfriar a una temperatura inferior a 10°C, añadiendo a continuación 110 ml de agua sobre la mezcla de reacción. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida hasta que se obtuvo un residuo acuoso sobre el que se añadieron 75 ml de tolueno. Posteriormente, se decantaron las fases orgánica y acuosa, y se separaron. La fase orgánica se lavó con HCl concentrado (2x40 ml). A continuación, se decantaron las fases orgánica y acuosa, y se separaron. Las

fases acuosas obtenidas se reunieron y, sobre ellas, se añadieron 100 ml de tolueno y 2x8 ml de una disolución de Na_2CO_3 al 20%. Las fases orgánica y acuosa se decantaron y separaron y la fase orgánica se concentró a presión reducida hasta que se obtuvo un residuo. Dicho residuo, que se utilizó sin purificar, fue sometido a un tratamiento similar al descrito en la Parte B del Ejemplo 4.

- 5 El producto del título se obtuvo aislado como clorhidrato 2.96 g (0,008 moles) con un rendimiento del 41%, cuyas propiedades espectroscópicas han sido descritas anteriormente en el Ejemplo 4.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la obtención de un compuesto de fórmula general (II)

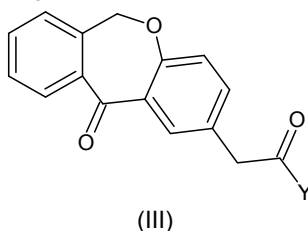


donde

Y es

OR₁, donde R₁ es alquilo C₁-C₇, cicloalquilo C₃-C₇, arilo, o heterociclo; o
NR₂R₃, donde R₂ y R₃, independientemente entre sí, son alquilo C₁-C₇, arilo, o bien R₂ y R₃ junto con el átomo
de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 3 a 7 miembros,
sus solvatos o sales,
que comprende

- a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (III)



donde Y tiene el significado anteriormente mencionado,
con un reactivo de Wittig seleccionado del grupo formado por un haluro de (3-dimetilaminopropil)trifenilfosfonio y
sus sales, bajo condiciones de reacción de Wittig, en presencia de una base en un medio de reacción que
comprende un disolvente orgánico, para obtener un compuesto de fórmula general (II); y

- b) si se desea, convertir el compuesto de fórmula general (II) en un solvato o en una sal del mismo.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que dicho reactivo de Wittig es el bromuro de (3-dimetilaminopropil)trifenilfosfonio o una sal del mismo.

3. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la relación entre dicho reactivo de Wittig y dicho compuesto de fórmula general (III) está comprendida entre 1 y 2 equivalentes de reactivo de Wittig por equivalente de compuesto de fórmula general (III).

4. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que dicha base se selecciona del grupo que consiste en un hidruro metálico, un alcóxido metálico, un amiduro metálico, un amiduro con gran volumen estérico, y sus mezclas.

5. Procedimiento según la reivindicación 4, en el que dicha base se selecciona del grupo formado por hidruro de litio, hidruro sódico, hidruro potásico, hidruro de calcio, etóxido sódico, etóxido potásico, tercbutóxido sódico, tercbutóxido potásico, bis(trimetilsilil)amiduro de sodio, bis(trimetilsilil)amiduro de potasio y sus mezclas.

6. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que dicho disolvente orgánico se selecciona del grupo que consiste en un disolvente aromático, un disolvente halogenado, un éter, un disolvente polar aprótico, y sus mezclas.

7. Procedimiento según la reivindicación 6, en el que dicho disolvente orgánico se selecciona del grupo que consiste en tolueno, xileno, cloruro de metileno, diisopropiléter, dtercbutiléter, tetrahidrofurano (THF), metil-tetrahidrofurano (Me-THF), dioxano, dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMA), y sus mezclas.

8. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que dicha reacción de Wittig se lleva a cabo utilizando como base un alcóxido metálico en un medio de reacción que comprende THF como disolvente.

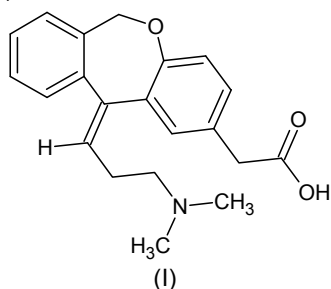
9. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que dicho medio de reacción comprende, además, un codisolvente orgánico polar aprótico.

10. Procedimiento según la reivindicación 9, en el que dicho codisolvente orgánico polar aprótico se selecciona de entre dimetilacetamida (DMA), dimetilformamida (DMF), N-metilpirrolidona (NMP), N-metilmorfolina (NMM), y sus mezclas.

11. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que dicha base es hidruro sódico y dicho medio comprende un disolvente y un codisolvente orgánico polar aprótico.

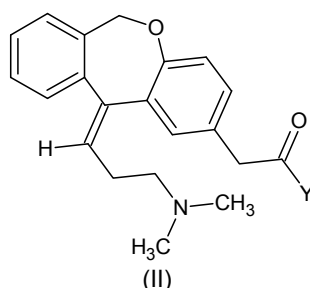
12. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que dicha reacción de Wittig se lleva a cabo utilizando como base un hidruro metálico en un medio de reacción que comprende THF como disolvente y DMA como codisolvente orgánico polar aprótico.

13. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que el compuesto obtenido de fórmula (II) se transforma en Olopatadina, de fórmula (I)



sus solvatos o sales,
mediante un procedimiento que comprende

a) someter a hidrólisis un compuesto de fórmula general (II)

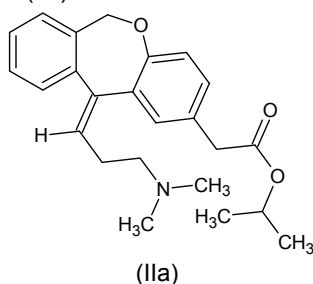


donde

Y es
OR₁, donde R₁ es alquilo C₁-C₇, cicloalquilo C₃-C₇, arilo, o heterociclo; o
NR₂R₃, donde R₂ y R₃, independientemente entre sí, son alquilo C₁-C₇, arilo, o bien R₂ y R₃ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 3 a 7 miembros,
y, si se desea,

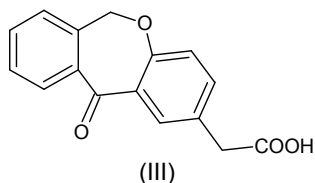
b) convertir dicho compuesto de fórmula (I) en una sal del mismo.

14. Un procedimiento para la obtención del éster isopropílico del ácido (Z)-11-(3-dimetilaminopropiliden)-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-2-acético de fórmula (IIa)

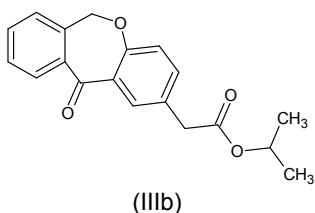


y sus sales,
que comprende

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III):



5 con alcohol isopropílico en un medio de reacción ácido que comprende, al menos, un disolvente orgánico, para obtener el compuesto de fórmula (IIIb)

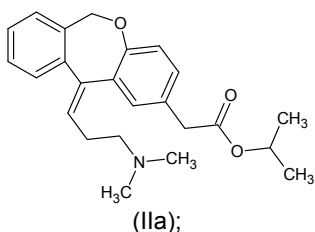


10 b) someter dicho compuesto de fórmula (IIIb) a una reacción de Wittig con un reactivo de Wittig seleccionado del grupo que consiste en un haluro de (3-dimetil-aminopropil)-trifenilfosfonio y sus sales, bajo condiciones de reacción de Wittig, en presencia de una base, en un medio que comprende un disolvente orgánico, para obtener dicho compuesto de fórmula (IIa); y, opcionalmente

15 c) convertir el compuesto de fórmula (IIa) en una sal del mismo.

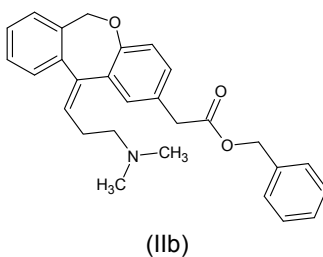
20 15. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

a) el éster isopropílico del ácido (11Z)-(3-dimetilaminopropiliden)-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-2-acético de fórmula (IIa)



25 y

b) el éster bencílico del ácido (11Z)-(3-dimetilaminopropiliden)-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-2-acético de fórmula (IIb)



30