

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 474 574**

51 Int. Cl.:

C07D 313/12 (2006.01)

A61K 31/335 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.03.2010** **E 10709754 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.04.2014** **EP 2421843**

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

30 Prioridad:

21.04.2009 IT MI20090659

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.07.2014

73 Titular/es:

F.I.S. FABBRICA ITALIANA SINTETICI S.P.A.
(100.0%)
Viale Milano, 26
36075 Alte di Montecchio Maggiore, IT

72 Inventor/es:

CASTELLIN, ANDREA;
FERRARI, CLARK y
GALVAGNI, MARCO

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 474 574 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).

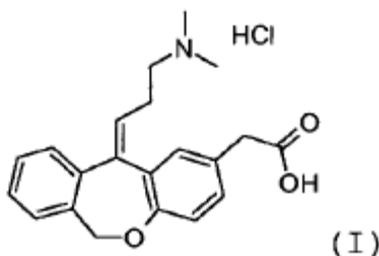
DESCRIPCIÓN

Proceso para la preparación de olopatadina

5 La presente invención se refiere a un nuevo proceso para la preparación de clorhidrato de olopatadina.

Descripción de la técnica conocida

10 El clorhidrato de olopatadina, nombre químico ácido dibenz[b,e]oxepin-2-acético, clorhidrato de 11-[3-(dimetilamino)propiliden]-6,11-dihidro, (11Z), de fórmula (I)



15 es un nuevo antihistamínico comercializado por Kyowa Hakko con el nombre de Allelock®. En particular, la olopatadina es selectiva de los receptores de histamina H₁, localizados predominantemente en los bronquios, el sistema cardiovascular, el sistema nervioso central y el intestino. Como formulación para la administración oral, se usa en el tratamiento oral de los síntomas de la rinitis alérgica, la urticaria y la dermatitis.

Se conocen tanto la formulación oftálmica (Patanol®) (Pataday® o Patanol Plus®) como el pulverizado nasal (Patanase®).

20 Por otro lado, su uso como agente antiasmático todavía se encuentra en desarrollo clínico, en fase II.

La olopatadina fue descrita por primera vez por GlaxoSmithKline (EP 214 779) y, posteriormente, por Kyowa (EP 235.796), mientras que su uso en el tratamiento de la conjuntivitis fue descrito por Alcon y Kyowa (EP 799 044).

25 En cuanto a su preparación, los procesos de síntesis descritos en la patente del producto usan el isoxepaco (o ácido dibenz[b,e]oxepin-2-acético, 6,11-dihidro-11-oxo) como producto intermedio avanzado.

30 Sin embargo, los procesos conocidos para la preparación de la olopatadina que consisten en la preparación de isoxepaco tienen el inconveniente de dar un rendimiento limitado del producto final. Además, el producto obtenido no es satisfactorio en términos de pureza, haciendo, por tanto, el proceso de obtención de una sustancia activa farmacéuticamente aceptable más largo, más complejo y más costoso.

35 El autor establece en *Journal of Medicinal Chemistry*, 1992, 35, páginas 2074-2084 que los intentos por preparar ésteres y análogos de olopatadina (compuestos 37-40) empleando las mismas condiciones de reacción de Wittig empleadas a partir del isoxepaco, pero partiendo de ésteres y análogos de isoxepaco, produjeron la recuperación de los materiales de partida, lo que significa que no hubo reacción entre los sustratos.

Breve descripción de las figuras

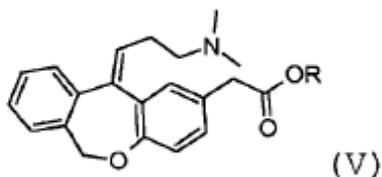
40 Las Figuras 1 y 2 muestran el proceso para la preparación de olopatadina y su sal clorhidrato de acuerdo con la presente invención.

Las Figuras 3 y 4 muestran los mecanismos de formación de impurezas del proceso según lo desvelado en la siguiente descripción.

45 Así pues, uno de los objetivos de la presente invención es describir un proceso como el presentado en los esquemas de las Figuras 1 y 2 para la preparación de olopatadina y la sal clorhidrato de la misma, con mayores rendimientos que los procesos ya conocidos y con un mayor grado de pureza.

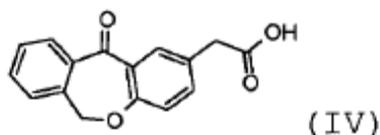
50 Además de esto, el proceso descrito permite obtener una proporción estereoisomérica que está, de forma inesperada y ventajosa, a favor de la sustancia activa farmacéutica, que tiene una configuración (Z).

En particular, la invención se refiere a un proceso para la preparación de olopatadina que comprende la preparación del producto intermedio de fórmula (V):



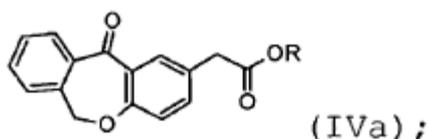
en la que R es un alquilo C₁-C₄ saturado lineal o ramificado, que comprende las etapas de:

a) transformar el isoxepaco de fórmula:



5

en un éster de fórmula (IVa):

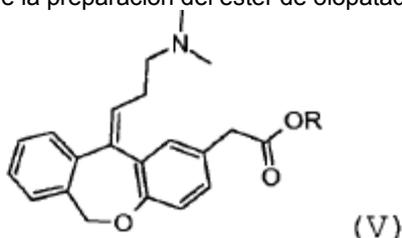


b) transformar el éster de isoxepaco (IVa) obtenido a partir de la etapa a) en el compuesto de fórmula (V) por medio de una reacción de Wittig;

10

c) transformar el compuesto de fórmula (V) en base libre de olopatadina.

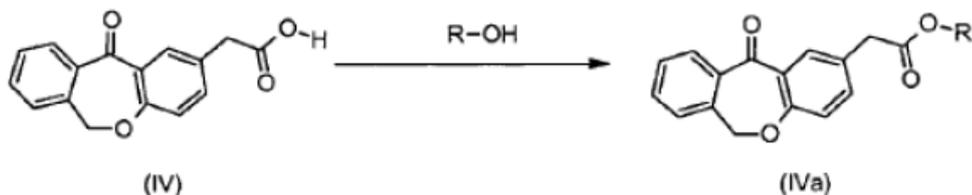
Más detalladamente, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de olopatadina y la sal clorhidrato de la misma, que comprende la preparación del éster de olopatadina de fórmula V:



15 en la que R es un alquilo C₁-C₄ saturado lineal o ramificado.

En particular, el proceso comprende una primera etapa que incluye la preparación del éster de isoxepaco de fórmula (IVa) a través de la esterificación del isoxepaco (IV) con un alcohol R-OH en un ambiente ácido, en el que R es un alquilo C₁-C₄ saturado lineal o ramificado, de acuerdo con el Esquema 1 que se presenta a continuación.

Esquema 1



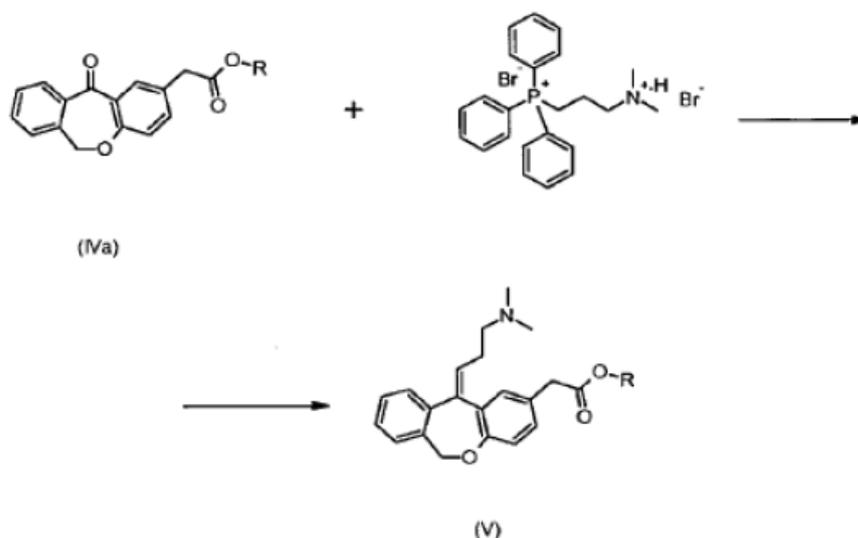
20

En una realización, habiéndose obtenido el éster (IVa), se purifica éste por medio de la adición de carbono y después se filtra apropiadamente, a continuación, se lava con un alcohol C₁-C₄ saturado lineal o ramificado, preferentemente, con el alcohol de reacción, se cristaliza, y se secan los cristales así obtenidos a temperatura ambiente al vacío.

25

En la segunda etapa del proceso de acuerdo con la presente invención, se prepara el éster de isoxepaco (IVa) para hacerlo reaccionar con un iluro de fósforo adecuado por medio de una reacción de Wittig en un disolvente apropiado, y posteriormente, se trata el compuesto así obtenido en un ambiente básico, dando el éster de olopatadina (V) de acuerdo con el Esquema 2 que se presenta a continuación.

Esquema 2



En una realización, al finalizar la reacción, se enfría la mezcla, y se añaden agua purificada e hidróxido de sodio hasta que el pH es básico, con el fin de obtener la hidrólisis del éster de olopatadina, y luego la olopatadina en forma de base libre. Como alternativa, la hidrólisis se puede obtener con otras bases inorgánicas tales como, por ejemplo, hidróxido de potasio.

Opcionalmente, la olopatadina en forma de base libre se puede convertir en una sal de olopatadina, tal como bromhidrato de olopatadina, mediante el posterior tratamiento ácido de pH 12-14 a pH 3,3 a 3,4, dando una sal de olopatadina. A esto, le sigue la cristalización en acetona, y compuestos congéneres de la misma, y alcoholes C₁-C₄ saturados lineales o ramificados, preferentemente *n*-butanol, o con el alcohol de reacción, y el secado de los cristales de sal de olopatadina en bruto a presión reducida. A continuación, se realiza la purificación mediante disolución en una mezcla que consiste en agua purificada y acetona, o compuestos congéneres de la misma, y un alcohol C₁-C₄ saturado lineal o ramificado, preferentemente *n*-butanol, o el alcohol de reacción, seguida del enfriamiento. Se lavan los cristales de sal de olopatadina puros así obtenidos una vez más con alcohol C₁-C₄ saturado lineal o ramificado, preferentemente *n*-butanol, o con el alcohol de reacción, previamente enfriado hasta 0-5 °C, en acetona, o compuestos congéneres de la misma, para secar después a presión reducida.

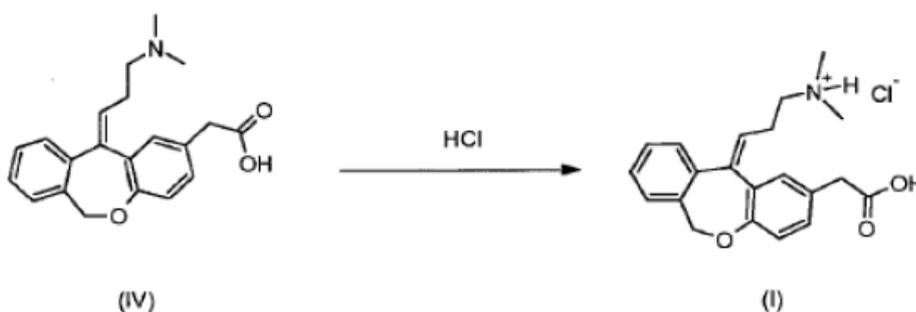
De acuerdo con una realización adicional, la olopatadina en forma de base libre se obtiene, por ejemplo, tras el tratamiento de los cristales en una solución de agua purificada que contiene acetona, a la que luego se añaden carbón activado y tolueno. A continuación, se añade hidróxido de sodio a la fase acuosa obtenida de este modo hasta que el pH es >12.

Si no se lleva a cabo la etapa opcional de convertir la olopatadina en forma de base libre anteriormente mencionada en una sal de olopatadina como el bromhidrato de olopatadina, se añade ácido clorhídrico a la fase acuosa que contiene la olopatadina en forma de base libre, hasta que el pH está entre 2,5 y 3,0.

Se lava la fase acuosa 3 veces con tolueno para eliminar las impurezas orgánicas, después se añade hidróxido de sodio al 30 % para llevar el pH de 6,8 a 7,2 y, a continuación, se separa por destilación parte de la acetona. Luego, se enfría la suspensión resultante, se filtra, y se lavan los cristales obtenidos con agua purificada, para secarlos luego al vacío. La olopatadina en forma de base libre se puede recrystalizar convenientemente con aproximadamente 4 volúmenes de dimetilformamida.

En la etapa final del proceso de la presente invención, se trata la olopatadina en forma de base libre con ácido clorhídrico en acetona, dando clorhidrato de olopatadina, de acuerdo con el Esquema 3 que se presenta a continuación.

Esquema 3

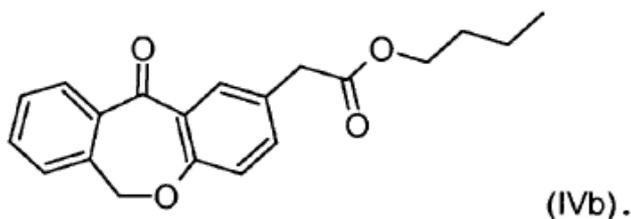


Se filtra el producto final obtenido, se lava una vez más con acetona y, a continuación, se seca a presión reducida.

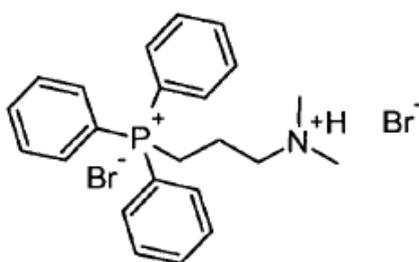
5 En el proceso de la presente invención, el compuesto de partida, es decir, el isoxepaco, se encuentra disponible en el mercado o, como alternativa, se puede preparar de acuerdo con métodos conocidos disponibles en la literatura.

A su vez, la reacción de esterificación del isoxepaco (IV) se lleva a cabo de acuerdo con métodos conocidos por los expertos en la materia y en presencia de un ácido seleccionado, por ejemplo, de entre ácido sulfúrico o ácido *p*-toluenosulfónico (véase, por ejemplo, "March's Advanced Organic Chemistry", VI Ed., página 1414 o lo descrito en el documento US 4.082.850, cuyo contenido se incorpora en el presente documento a modo de referencia).

Como ya se ha mencionado, los alcoholes usados en la reacción de esterificación son alcoholes de fórmula R-OH, en la que R es un alquilo C₁-C₄ saturado lineal o ramificado, y son preferentemente metanol, isopropanol y butanol normal, siendo este último el más preferido, dando así el butiléster de isoxepaco de fórmula IVb.

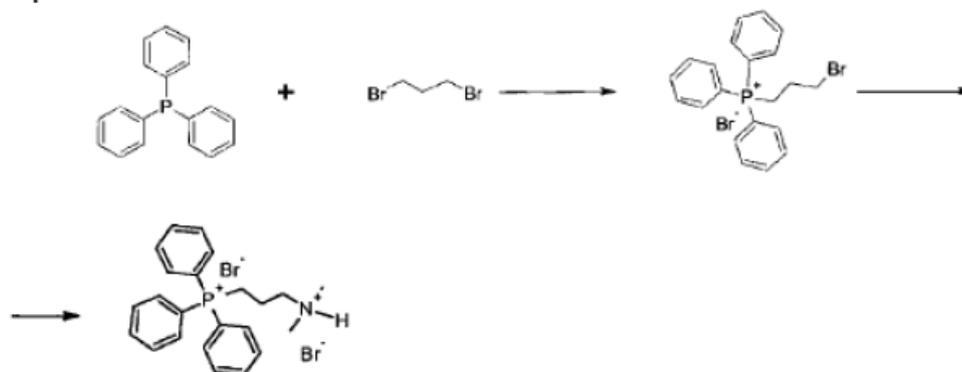


15 Con respecto a la reacción de Wittig entre el iluro de fósforo y el éster de isoxepaco (IVa), esta se realiza usando bromhidrato de 3-dimetilaminopropiltrifenil-fosfonio, cuya fórmula se presenta a continuación:



20 que es un producto disponible en el mercado o que se puede obtener a partir de dimetilamina y bromuro de (3-bromopropil)trifenilfosfonio, pudiéndose adquirir comercialmente este último o preparar a partir de 1,3-dibromopropano y trifenilfosfina, de acuerdo con el Esquema 4 que se presenta a continuación.

Esquema 4



En particular, para esta reacción, se usa una proporción equivalente de iluro de fósforo/éster de isoxepaco de aproximadamente 1,5, preferentemente 1,2. Además, la reacción de Wittig se realiza preferente y ventajosamente en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, metiltetrahydrofurano u otros éteres similares tales como, por ejemplo, *tert*-butiléter, diisopropiléter o tetrahydrofurano. Como alternativa, se pueden usar mezclas de los éteres anteriormente mencionados con hidrocarburos alifáticos o aromáticos.

Por otro lado, con respecto a la salificación de la olopatadina obtenida a partir de la hidrólisis del éster de olopatadina (V), ésta se obtiene ventajosamente mediante el tratamiento con ácido bromhídrico, dando así la sal bromhidrato de olopatadina, o con ácido clorhídrico, dando así a la sal clorhidrato de olopatadina (véase, por ejemplo, el diagrama mostrado en las Figuras 1 y 2).

Es otro aspecto de la presente invención el contenido de los iones bromuro en el producto de clorhidrato de olopatadina final.

Los iones bromuro representan una impureza del proceso. Son responsables de pérdida de apetito, náuseas y vómitos, letargo, propensión a dormir durante el día y dolor de cabeza. Por lo tanto, es conveniente reducir al mínimo el contenido de dichas impurezas de iones en el producto final.

El contenido de iones bromuro del clorhidrato de olopatadina se puede cuantificar mediante cromatografía iónica (IC) de acuerdo con el método incluido en el Ejemplo 6.

El documento de patente WO 2007/119120 desvela un proceso diferente para la preparación de clorhidrato de olopatadina que contiene menos de 1.000 ppm de iones bromuro. Los ejemplos muestran un contenido de bromuro de 600-800 ppm. El contenido de bromuro del producto farmacéutico, de acuerdo con el análisis de los presentes inventores, es de aproximadamente 1.100-1.150 ppm.

El proceso de acuerdo con la presente invención proporciona clorhidrato de olopatadina que tiene un contenido de bromuro inferior a 300 ppm y preferentemente inferior a 30 ppm, que es el límite de detección del método de IC incluido en los ejemplos.

Las muestras de Kilolab preparadas de acuerdo con el proceso de la invención muestran un contenido nulo de iones bromuro (siempre inferior a 30 ppm, normalmente de 0 ppm).

Por consiguiente, otro aspecto de la invención está representado por la pureza del producto final en términos de contenido de impurezas orgánicas del proceso. El proceso de la invención permite la preparación de clorhidrato de olopatadina con una pureza según la HPLC igual o superior al 99,90 % (% de superficie), representando cada impureza individual menos del 0,05 % (% de superficie de la HPLC) (véase la Farmacopea Europea, Capítulo general <2034>) y el ensayo de HPLC (% p/p) comprendido en el intervalo de entre el 99 y 101 %.

Durante el desarrollo del proceso, se observó que había una impureza del proceso particularmente difícil de separar del producto, no siendo posible, por tanto, obtener un producto con todas las impurezas a menos del 0,05 % (% de superficie de la HPLC).

Un estudio LC/MS y RMN ha dilucidado la estructura de la impureza y ha aclarado el mecanismo de formación de la misma y su precursor de acuerdo con el esquema de la Fig. 3.

Por lo tanto, durante la etapa de reacción de Wittig, se genera el *n*-butiléter de la impureza de ácido 3-{2-[2-(dimetilamino)etil]-1*H*-inden-3-il]-4-*n*-butiloxifenil}acético, y luego se hidroliza a la forma de ácido libre durante la

etapa de hidrólisis de los ésteres de olopatadina en olopatadina .

Se encontró que, sorprendentemente, invirtiendo el orden de adición para añadir la solución que contiene el iluro de fósforo a una solución que comprende éster isoxepaco de fórmula (IVa) en lugar de añadir la solución que contiene el éster de isoxepaco a la solución que contiene el iluro de fósforo, la cantidad de la impureza de ácido 3-{2-[2-(dimetilamino)etil]-1*H*-inden-3-il]-4-*n*-butiloxifenil}acético del clorhidrato de olopatadina pasa a ser inferior al 0,05 % (% de superficie de la HPLC).

La adición de la solución de iluro de fósforo se lleva a cabo en un intervalo de temperaturas comprendido entre 10 °C y 60 °C, y en un tiempo comprendido entre 30 minutos y 120 minutos. Preferentemente, dicha adición se lleva a cabo a 30-50 °C en 60 minutos, más preferentemente a 38-42 °C en 60 minutos.

Por otra parte, dicha adición inversa permite mejorar el rendimiento del proceso, evitando la reacción secundaria ejemplificada en el Esquema de la Fig. 4.

Los expertos en la materia pueden apreciar cómo el proceso de la presente invención permite la obtención tanto de la olopatadina libre como de la sal bromhidrato o clorhidrato de la misma, con un alto rendimiento y una alta pureza, gracias también a que es posible aislar el producto intermedio de éster de olopatadina, preferentemente el butiléster de olopatadina y más preferentemente el butiléster normal, haciendo posible reducir o incluso excluir la presencia de productos secundarios, y por lo tanto de impurezas en el producto final, dando así una sustancia farmacéutica activa de calidad farmacéuticamente aceptable.

Además, la propia reacción de Wittig, que requiere menores cantidades de iluro de fósforo e hidruro de sodio, permite un ahorro significativo de costes.

Por lo tanto, es evidente que el proceso de la presente invención es particularmente ventajoso para la aplicación tanto en el laboratorio como a escala industrial.

El proceso de la invención proporciona el bromuro de clorhidrato de olopatadina libre, que tiene forma cristalina A y una calidad farmacéuticamente aceptable. El clorhidrato de olopatadina obtenido de acuerdo con el proceso de la invención se puede formular convenientemente en composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable para su uso como medicamento, particularmente como medicamento antihistamínico o antialérgico.

EJEMPLO 1

a) Preparación de butiléster de isoxepaco. En un matraz de 3 l dotado de un termómetro, agitador, condensador y aparato de Dean-Stark, se añaden 100 g de isoxepaco (ácido (11-oxo-6,11-dihidroindeno[1,2-b]oxepin-2-il)acético), 1.600 ml de *n*-butanol y 0,2 ml de ácido sulfúrico. Se calienta hasta la temperatura de ebullición (aproximadamente 115 °C) y se continúa la agitación a dicha temperatura durante al menos 2 horas.

Tras agitar durante 2 horas, se separan por destilación 500 ml de disolvente a presión atmosférica. Se enfría hasta una T = 20/25 °C, se añaden 10 g de carbón a la mezcla de reacción, se agita a T = 20/25 °C durante 10 minutos y se filtra a través de dicálita, lavando con 100 ml de *n*-butanol. Se concentra al vacío, dando un residuo oleoso y se añaden 350 ml de isómeros de heptano. Se enfría hasta la T = -15/-20 °C para hacer cristalizar el producto. Se agita a T = -15/-20 °C durante 1 hora y se filtra, lavando los cristales obtenidos con 90 ml de isómeros de heptano a T = -15/-20 °C. Se seca el producto al vacío a una temperatura de 25 °C durante al menos 8 horas.

Rendimiento: 112,5 g, 93 %; valoración por HPLC de >99,5 %, pureza según HPLC de >99,5 %

RMN (*DMSO* *d*₆): 0,84 (s, 3H), 1,29 (dd, 2H), 1,53 (dd, 2H), 3,71 (d, 2H), 4,03 (dd, 2H), 5,28 (d, 2H), 7,07 (d, 1H), 7,54 (m, 4H), 7,78 (s, LH), 8,00 (s, 1H)).

b) Preparación de bromhidrato de olopatadina (en bruto). Se cargan 29,6 g de hidruro de sodio al 60 % en aceite mineral (4,0 eq.), 164,85 g de HBr de (3-dimetilaminopropil)-trifenilfosfin-bromuro (1,75 eq.) y 360 ml de THF (6 V) en un matraz. Se agita a T = 0/5 °C durante 30 minutos, a continuación, se calienta la mezcla lentamente hasta T = 60 °C y se agita a dicha temperatura durante 3 horas. Se enfría hasta una temperatura de 0-5 °C y se añade una mezcla que consiste en 60 g de butiléster de isoxepaco en 210 ml de THF sobre tamices moleculares (3,5 V). Se calienta la mezcla de reacción hasta la T = 27-30 °C y se agita a dicha temperatura durante al menos 15 horas. Tras comprobar que la reacción se ha completado, se enfría hasta T = 0-5 °C y se añaden 80 ml de agua purificada, seguidos de 35 ml de NaOH al 30 %. Se calienta la mezcla de reacción hasta T = 55-60 °C y se agita a dicha temperatura durante al menos 4 horas. Se enfría hasta T = 20-25 °C y se añaden 300 ml de agua purificada. Tras asegurarse de que el pH de la mezcla es básico, se concentra al vacío, obteniéndose 600 ml de disolvente. Al finalizar el proceso de destilación, se añaden 240 ml de agua purificada y 360 ml de tolueno. Se agita durante al menos 20 minutos a T = 20-25 °C y luego se separan las fases, desechando la fase orgánica. Se lava la fase acuosa que contiene el producto una vez más con 360 ml de tolueno. A continuación, se lava la fase acuosa con 3 x 360 ml de cloruro de metileno, teniendo cuidado de conservar siempre la fase acuosa. Se separa por destilación a un vacío máximo y T_{máx} de 70 °C hasta recogerse 200 ml de destilado. Se añade una mezcla de isopropanol/THF de metilo, preparada usando 500 ml de THF de metilo y 100 ml de isopropanol, a la fase

acuosa. Se ajusta el pH de la fase acuosa de 12-14 a entre 3,3 y 3,4, manteniendo la T = 20-25 °C, mediante la adición de 70 ml de solución de ácido bromhídrico al 60 %. Se agita durante al menos 20 minutos a T = 20-25 °C y luego se separan las fases, conservando la fase orgánica. Se extrae la fase acuosa dos veces más con una mezcla que consiste en 500 ml de THF de metilo y 100 ml de isopropanol. Después de haberse combinado las fases orgánicas, se concentra la solución al vacío, dando un residuo oleoso. Se recoge el aceite en 500 ml de *n*-butanol y luego se concentra al vacío una vez más (T_{máx} del baño = 45 °C), obteniéndose una vez más un aceite y para eliminar todo el agua azeotrópicamente. A continuación, se añaden 480 ml de *n*-butanol al aceite obtenido. Se calienta la mezcla para disolver el producto (T = 70-80 °C). Se enfría hasta T = 50 °C y, opcionalmente, se hecha HBr de olopatadina para potenciar la cristalización. Luego se enfría hasta T = 20-25 °C y se agita a dicha temperatura durante al menos 15 horas. Se filtra el producto, teniendo cuidado de lavar los cristales con 96 ml de *n*-butanol. Se seca a presión reducida a T = 80 °C durante al menos 12 horas.

Rendimiento: 47 g, 61 %; valoración por HPLC de >90 %, pureza según HPLC de > 95 %

RMN (*DMSO* *d*₆): 2,74 (s, 6H), 3,39 (a, 6H), 5,19 (a, 2H), 5,61 (t, 1H), 6,76 (d, 1H), 7,4-7,13 (m, 2H), 7,24-7,43 (m, 4H), 10,80 (s, 1H), 12,34 (s, 1H)).

c) Preparación de bromhidrato de olopatadina RIXX. Se cargan 45 g de HBr de olopatadina, 270 ml de *n*-butanol y 4,5 ml de agua purificada en un matraz. Se calienta la mezcla hasta que se disuelve el producto (T = 75-80 °C). Luego, se enfría lentamente hasta T = 0-5 °C y se agita a dicha temperatura durante 1 hora. Se filtra y se lavan los cristales obtenidos con 65 ml de *n*-butanol, previamente enfriados a T = 0-5 °C. Se seca a presión reducida a T = 80 °C durante al menos 8 horas.

Rendimiento: 36 g, 80 %; Valoración según HPLC de > 98 %, pureza según HPLC de > 95 %.

RMN (*DMSO* *d*₆): 2,74 (s, 6H), 3,39 (a, 6H), 5,19 (a, 2H), 5,61 (t, 1H), 6,76 (d, 1H), 7,4-7,13 (m, 2H), 7,24-7,43 (m, 4H), 10,80 (s, 1H), 12,34 (s, 1H)).

d) Preparación de olopatadina en forma de base libre. Se cargan 100 g de de HBr de olopatadina purificado, 1.600 ml de agua purificada (16 V) y 650 ml de acetona (6,5 V) en un matraz. Se calienta la mezcla lentamente hasta T = 35-45 °C hasta que se disuelve el producto. Se añaden 7,5 g de carbón activado a la mezcla, y se agita mientras se mantiene la temperatura a T = 35-45 °C durante 15 minutos. Se filtra el carbón sobre un papel de dicalita, teniendo cuidado de lavar el carbón activado con una mezcla que contiene 75 ml de agua purificada (0,75 V) y 40 ml de acetona (0,4 V), previamente calentada hasta T = 35-45 °C. A continuación, se añaden 600 ml de tolueno (6 V) a la solución filtrada, mantenido a T = 35/45 °C, y se agita durante al menos 10 minutos a T = 35-45 °C antes de la separación de las fases. Se desecha la fase orgánica. Se enfría la fase acuosa a una temperatura de T = 20-25 °C y se añade NaOH al 30 % hasta alcanzar un pH > 12. A continuación, se añaden 600 ml de tolueno (6 V) a la solución obtenida, manteniendo la T = 20-25 °C, se agita durante 10 minutos y luego se separan las fases, desechando la fase orgánica. Luego, manteniendo la T = 20-25 °C, se añade HCl al 30 % a la fase acuosa obtenida con el fin de obtener un pH de entre 6,8 y 7,2. Se separa por destilación al vacío, manteniendo una T_{máx} interna inferior a 50 °C, hasta un volumen residual de 850 ml, para eliminar toda la acetona presente y cristalizar el producto. Luego se enfría la suspensión hasta T = 15-20 °C. Se filtra el producto y se lava con 300 ml de agua purificada (3 volúmenes). Se seca a presión reducida a T = 50 °C durante al menos 12 horas.

Rendimiento: 73 g, 90 %; Valoración según HPLC de >99,5 %, pureza según HPLC de >99,5 % (% de superficie); RMN (*DMSO* *d*₆): 2,20 (s, 6H), 2,55 (m, 4H), 3,40 (s, 2H), 5,18 (a, 2H), 5,63 (t, 1H), 6,75 (d, 1H), 7,04-7,13 (m, 2H), 7,24-7,43 (m, 4H).

e) Preparación de clorhidrato de olopatadina. Se cargan 100 g de olopatadina en forma de base libre y 140 ml de agua purificada (1,4 V) en un matraz. Manteniendo la T = 20-25 °C, se añaden 58,2 ml de HCl al 30 % (2,0 eq.) gota a gota hasta que se disuelve la base libre, y luego se añaden 2.100 ml de acetona (21 V) a la mezcla, manteniendo la T = 20-25 °C. Se agita a T = 20-25 °C durante al menos 1 hora, se enfría hasta T = 0-5 °C y se agita a dicha temperatura durante al menos 2 horas. Se filtra el producto y se lava con 525 ml de acetona (5,25 V). Se seca a presión reducida a T = 50 °C durante al menos 12 horas.

Rendimiento: 70 g, 63 %; Valoración según HPLC DE >99,9 %, pureza según HPLC de >99,8 %; (*DMSO* *d*₆): 2,70 (s, 6H), 2,79 (t, 2H), 3,24 (t, 2H), 3,54 (s, 2H), 5,18 (a, 2H), 5,63 (t, 1H), 6,77 (d, 1H), 7,4-7,13 (m, 2H), 7,24-7,43 (m, 4H), 10,80 (s, 1H), 12,34 (s, 1H)). p.f.: (Inicio de DSC): 253 °C (forma polimórfica A).

Se obtiene así un compuesto de forma cristalina A y calidad farmacéuticamente aceptable.

EJEMPLO 2

Se repite el proceso de acuerdo con el Ejemplo 1, pero procediendo a aislar el producto intermedio de butiléster de olopatadina en la etapa b), como se describe a continuación.

Se cargan 29,6 g de hidruro de sodio al 60 % en aceite mineral (4,0 eq.), 164,85 g de HBr de (3-dimetilaminopropil)-trifenilfosfin-bromuro (1,75 eq.) y 360 ml de THF (6 V) en un matraz. Se agita a T = 0/5 °C durante 30 minutos, a continuación, se calienta la mezcla lentamente hasta T = 60 °C y se agita a dicha temperatura durante 3 horas. Se enfría hasta una temperatura de 0-5 °C y se añade una mezcla que consiste en 60 g de butiléster de isoxepaco en 210 ml de THF sobre tamices moleculares (3,5 V). Se calienta la mezcla de reacción hasta la T = 27-30 °C y se agita a dicha temperatura durante al menos 15 horas.

Tras comprobar que la reacción se ha completado, se enfría hasta T = 0-5 °C y se añaden 80 ml de agua purificada, y luego se neutraliza añadiendo HCl al 32 % hasta alcanzar un pH de 7.

ES 2 474 574 T3

Se separa por destilación al vacío hasta recogerse todo el THF (al menos 550 ml). Se añaden 400 ml de tolueno y 200 ml de agua purificada. Se agita y luego se separan las fases.

5 Se añaden 300 ml de heptano a la fase de tolueno y se agita durante al menos 1 hora. Se filtran las fosfinas obtenidas y se concentra la fase orgánica que contiene los isómeros de butiléster de olopatadina.

Se recoge el aceite así obtenido con 150 ml de *n*-butanol, se enfría hasta $T = -10/-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se agita durante 1 hora hasta que el producto se ha cristalizado. Se filtra y se lava con 20 ml de *n*-butanol y se enfría hasta $T = -15\text{ }^{\circ}\text{C}$.

10 El butiléster de olopatadina así obtenido tiene el siguiente espectro de RMN:

(DMSO d_6): 0,90 (t, 3H), 1,32 (sest., 2H), 1,60 (quint., 2H), 2,23 (s, 6H), 2,45 (t, 2H), 2,6 (c, 2H), 3,51 (s, 2H), 4,08 (t, 2H), 5,40 (sa, 2H), 5,7 (t, 1H), 6,80 (d, 1H), 7,06 (dd, 2H), 7,30 (m, 4H).

15 Luego se trata el butiléster de olopatadina con hidróxido de sodio seguido de ácido bromhídrico, dando la sal de bromhidrato de olopatadina en forma bruta, para purificarla o usarla para las etapas subsiguientes del proceso (etapas c)-e)).

20 EJEMPLO 3

Preparación de olopatadina en forma de base libre

25 Se carga un RBF con 19,6 g de hidruro de sodio al 60 % en aceite mineral (2,76 equiv. molares), 117,7 g de bromhidrato de (3-dimetil-aminopropil)trifenilfosfin-bromuro (1,3 equiv. molares) y 300 ml de THF de metilo en tamices moleculares previamente desgasificados por burbujeo de nitrógeno.

Se agita a $T = 0/5\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 30 minutos y luego se calienta lentamente la mezcla a $T = 40\text{ }^{\circ}\text{C}$ en aproximadamente 1 hora.

30 Se calienta la mezcla a temperatura de reflujo (aproximadamente $80-82\text{ }^{\circ}\text{C}$) en aproximadamente 30 minutos y se agita durante al menos 6 horas. Se enfría a $T = 38-42\text{ }^{\circ}\text{C}$ en aproximadamente 30 minutos y se mantiene a la temperatura durante una hora.

35 En aproximadamente 60 minutos y manteniendo la temperatura a $T = 38/42\text{ }^{\circ}\text{C}$, se añade la solución preparada anteriormente a una solución que consiste en 60 g de butiléster de isoxepaco en 210 ml de THF de metilo en tamices moleculares previamente desgasificados por burbujeo de nitrógeno.

40 Se agita la solución durante al menos 2 horas a $T = 38-42\text{ }^{\circ}\text{C}$. Cuando se considera que la reacción se ha completado, se enfría la mezcla a $T = 0/5\text{ }^{\circ}\text{C}$ en aproximadamente 1 hora y se añade en aproximadamente 1 hora con 250 ml de agua purificada. Luego, se calienta la mezcla a $T = 10/15\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se separan las fases.

45 Se lava la fase orgánica dos veces con una solución de 35 g de cloruro de sodio en 220 ml de agua purificada cada vez. La fase orgánica que contiene butiléster normal olopatadina se destila a $T_{\text{máx}} = 50\text{ }^{\circ}\text{C}$ al vacío para eliminar el disolvente, y a continuación, se añade el residuo con 810 ml de metanol y 450 ml de agua purificada.

50 Se enfría la mezcla a $T = 5/10\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se vierte una solución de 8,8 g de KOH y 79,5 ml de agua purificada, manteniendo la T en $5/10\text{ }^{\circ}\text{C}$ en aproximadamente 30 minutos. Se calienta la mezcla a $T = 60/70\text{ }^{\circ}\text{C}$ en aproximadamente 30 minutos y se mantiene a esta temperatura durante al menos 3 horas. Cuando se completa la reacción de hidrólisis de éster, se enfría la mezcla a $T = 20-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ en aproximadamente 30 minutos y luego, manteniendo la $T_{\text{máx}} = 65\text{ }^{\circ}\text{C}$, se destila la mezcla hasta que se recogen 900 ml de disolvente. Se añade una solución de 7,4 ml de NaOH al 30 % (p/p) y 450 ml de tolueno a la mezcla y, después de agitar durante al menos 20 minutos a $T = 20/25\text{ }^{\circ}\text{C}$, se separan las fases. Se extrae la fase acuosa tres veces con 360 ml de tolueno cada vez a $T = 20/25\text{ }^{\circ}\text{C}$, a continuación, se añaden 250 ml de acetona y ácido clorhídrico al 32 % (p/p) (aproximadamente 35 ml) hasta alcanzar un $\text{pH} = 2,5-3,0$. Se añaden a la mezcla de 3 g de Acticarbon SA189 y se agita durante al menos 55 15 minutos a $T = 20-25\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se filtra la mezcla sobre celite, lavando el filtro con una mezcla de 40 ml de agua purificada y 18 ml de acetona. Se añaden a la mezcla 250 ml de tolueno, se calienta a $T = 35-45\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se separan las fases. Se añaden a la fase acuosa NaOH acuoso al 30 % (aproximadamente 18,5 ml) hasta alcanzar un $\text{pH} = 6,8-7,2$. Se concentra la mezcla al vacío a $T_{\text{máx}} = 60\text{ }^{\circ}\text{C}$ hasta el volumen final de 280 ml y, a continuación, se enfría a $T = 20/25\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se agita a esta temperatura durante al menos 6 horas para promover la precipitación de la base libre de olopatadina. (Si tras 2 horas, el producto no cristaliza, se siembra la mezcla con olopatadina en forma de base libre). Se enfría la suspensión a $T = 15-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, se agita durante al menos 1 hora, se filtra y se lava la torta con 80 ml de agua purificada. Se seca el producto de olopatadina en forma de base libre a $T = 60\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante al menos 8 horas, obteniéndose 28,8 g (rendimiento molar = 46,1 %).

65

EJEMPLO 4

Recristalización de olopatadina en forma de base libre

- 5 Se carga un RBF con 50 g de olopatadina en forma de base libre (del Ejemplo 3) y 200 ml de DMF (dimetilformamida) y se calienta a T = 95-105 °C hasta la disolución del producto. Se enfría la solución a T = 0-5 °C en aproximadamente 2 horas y se agita durante 3 horas. Se filtra la suspensión y se lava el producto con 85 ml de DMF a T = 0/5 °C. Se seca el producto a T = 60 °C durante al menos 8 horas, obteniéndose 45,0 g (rendimiento = 90 %).

10

EJEMPLO 5

- 15 Se cargó un RBF con 100 g de olopatadina en forma de base libre (del ejemplo 4), 60 ml de agua purificada, 100 ml de acetona y, manteniendo la T = 20-25 °C, se añaden en 10/15 minutos 44 ml de ácido clorhídrico al 32 % (p/p). Manteniendo la T = 20-25 °C, se añaden a la mezcla en aproximadamente 30 minutos 1.800 ml de acetona. Se calienta la suspensión a reflujo (T de aproximadamente 60 °C) en aproximadamente 30 minutos y se agita durante al menos 30 minutos. Se enfría la suspensión a T = 20-25 °C y se agita durante al menos 1 hora, después se enfría a T = 0-5 °C en aproximadamente 1 hora y se agita durante al menos 2 horas. Se filtra la suspensión y se lava la torta con 400 ml de acetona enfriada previamente a T = 0-5 °C. Se seca el producto de clorhidrato de olopatadina al vacío a T = 50 °C durante al menos 6 horas, obteniéndose 90,0 g (rendimiento molar = 81,2 %). Pureza según HPLC: 99,94 % (% de superficie) y todas las impurezas son inferiores al 0,05 % (% de superficie de la HPLC) (de acuerdo con el método de HPLC del Ejemplo 7). Ion bromuro = no detectado (0 ppm) (de acuerdo con el método de IC del Ejemplo 6). p.f. = 253 °C (Inicio de la DSC).

- 25 De este modo, se obtiene bromuro de clorhidrato de olopatadina libre de la forma cristalina A y calidad farmacéuticamente aceptable.

EJEMPLO 6

- 30 Método cromatográfico de contenido de ion bromuro

- Instrumento: Sistema de cromatografía iónica Dionex ICS-1500;
 Supresor: Supresor electrolítico AAES Anion Atlas; Columna: Ionpak AS 14 °, 250 x 4 mm;
 35 Pre-columna: Ionpak AS 14 °, 50 x 4 mm;
 Temperatura de la columna: 30 °C;
 Automuestreador: Automuestreador AS 50;
 Volumen de inyección: 25 l;
 Fase móvil: tampón de Na₂CO₃ 8 mM y NaHCO₃ 1 mM en agua;
 Caudal: 1,0 ml/min;
 40 Detector: conductividad, ICS 1500 55 mA *;
 Tiempo de análisis: -20 minutos;
 Disolvente para el análisis: agua.

Ejemplo 7

- 45 Método de HPLC para la determinación de la pureza del clorhidrato de olopatadina (% de superficie).

Condiciones cromatográficas:

- 50 Columna: YMC ODS Aq 250 x 4,6 mm, 3 μm;
 Temperatura de la columna: 20 °C;
 Fase A: HClO₄ al 0,1 % en H₂O;
 Fase B: ACN

Gradiente:	Tiempo (min)	% de A	% de B
	0	80	20
	27	55	45
	42	10	90
	45	10	90

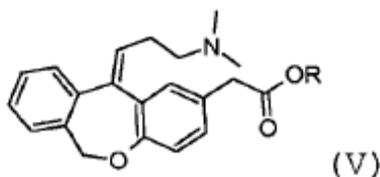
55

- Tiempo de equilibrio: 10 min;
 Caudal: 1,1 ml/min;
 Detector: UV 210 nm, bw 4 nm;
 Volumen de inyección: 5 μl;
 60 Diluyente: H₃PO₄ al 0,1 % en H₂O/ACN (8/2)
 Tiempo de análisis: 45 min.

REIVINDICACIONES

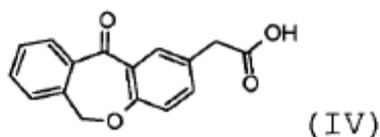
1. Un proceso para la preparación de olopatadina que comprende la preparación del producto intermedio de fórmula (V):

5



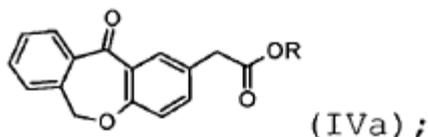
en la que R es un alquilo C₁-C₄ saturado lineal o ramificado, que comprende las etapas de:

a) transformar isoxepaco de fórmula:



10

en un éster de fórmula (IVa):

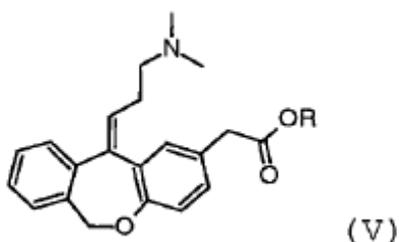


b) transformar el éster de isoxepaco (IVa) obtenido a partir de la etapa a) en el compuesto de fórmula (V) por medio de una reacción de Wittig, en la que se añade una solución que comprende un iluro de fósforo en un disolvente apropiado a la solución que comprende el éster de isoxepaco de fórmula (IVa);
c) hidrolizar el compuesto de fórmula (V), dando base libre de olopatadina.

15

2. El proceso para la preparación de olopatadina de acuerdo con la reivindicación 1, en el que, en la etapa b), el éster de isoxepaco de fórmula (IVa) se hace reaccionar con el iluro de fósforo apropiado en el disolvente apropiado, en presencia de hidruro de sodio, dando el compuesto de fórmula (V):

20



en la que R es como se ha definido anteriormente.

3. El proceso para la preparación de olopatadina de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que R es butilo normal.

25

4. El proceso para la preparación de olopatadina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además la etapa de:

d) salificar la base libre de olopatadina con un ácido apropiado, dando una sal de olopatadina en forma bruta.

30

5. El proceso de acuerdo con la reivindicación 4, en el que el ácido usado para la salificación de la etapa d) es ácido bromhídrico o ácido clorhídrico, dando la sal bromhidrato o clorhidrato de olopatadina, respectivamente, en forma bruta.

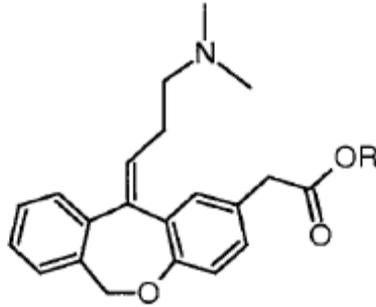
35

6. El proceso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que la sal bromhidrato de olopatadina se convierte en olopatadina en forma de base libre mediante el tratamiento con hidróxido de sodio en un disolvente apropiado.

7. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la adición de la solución de iluro de fósforo se realiza en un intervalo de temperaturas comprendido entre 10 °C y 60 °C, y en un período de tiempo de entre 30 minutos y 120 minutos, preferentemente, a 30-50 °C en 60 minutos, y más preferentemente a 38-42 °C en 60 minutos.

5

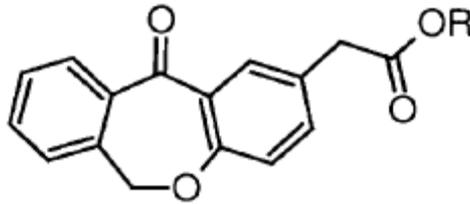
8. Un proceso para la preparación de ésteres de olopatadina de fórmula (V):



(V)

en la que R es un alquilo C₁-C₄ saturado lineal o ramificado, que comprende la etapa de transformar el éster de isoxepaco (IVa):

10



(IVa)

en el compuesto de fórmula (V) por medio de una reacción de Wittig, en la que se añade una solución que comprende un iluro de fósforo en un disolvente apropiado a una solución que comprende el éster de isoxepaco de fórmula (IVa).

15

9. El proceso de acuerdo con la reivindicación 8, en el que R es butilo normal.

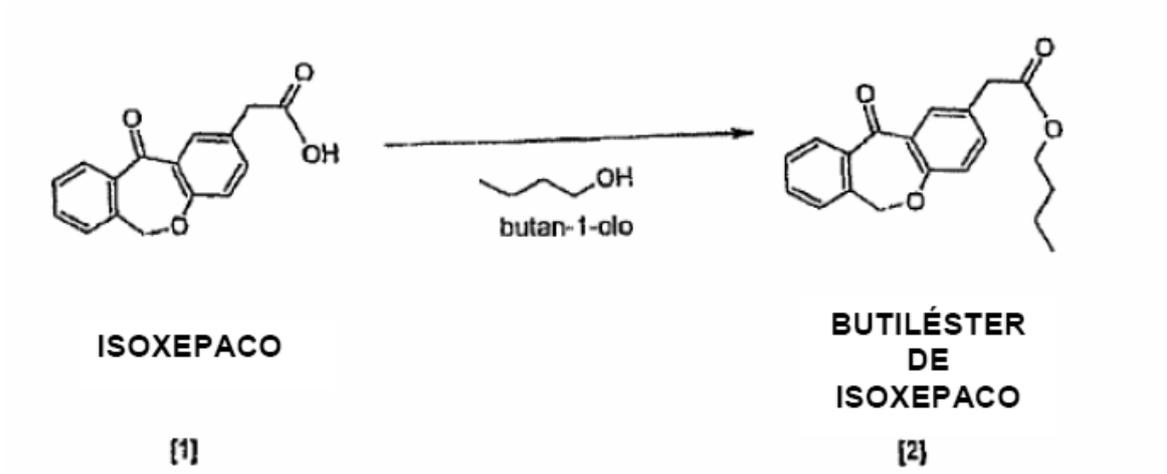


FIG. 1

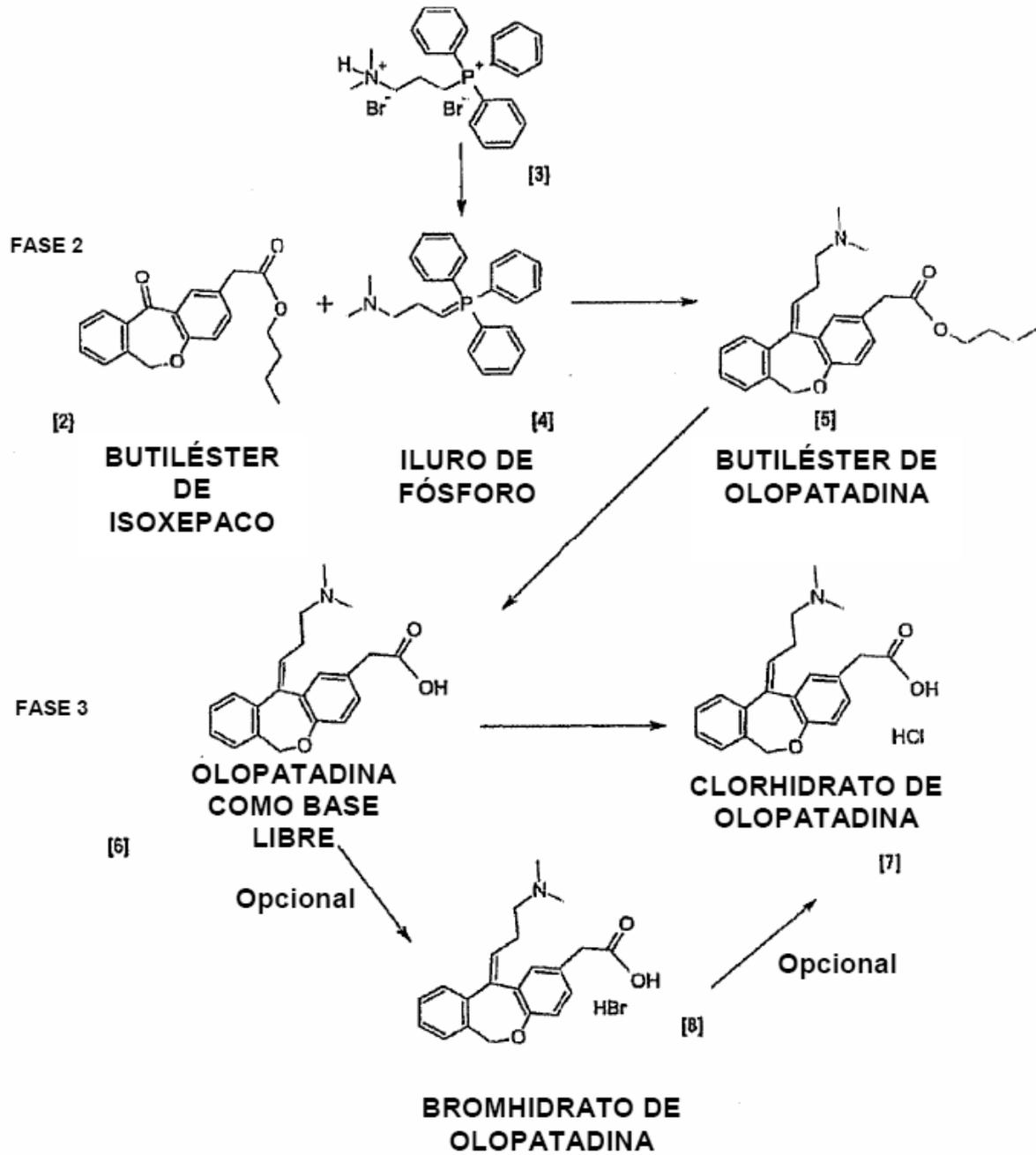


FIG. 2

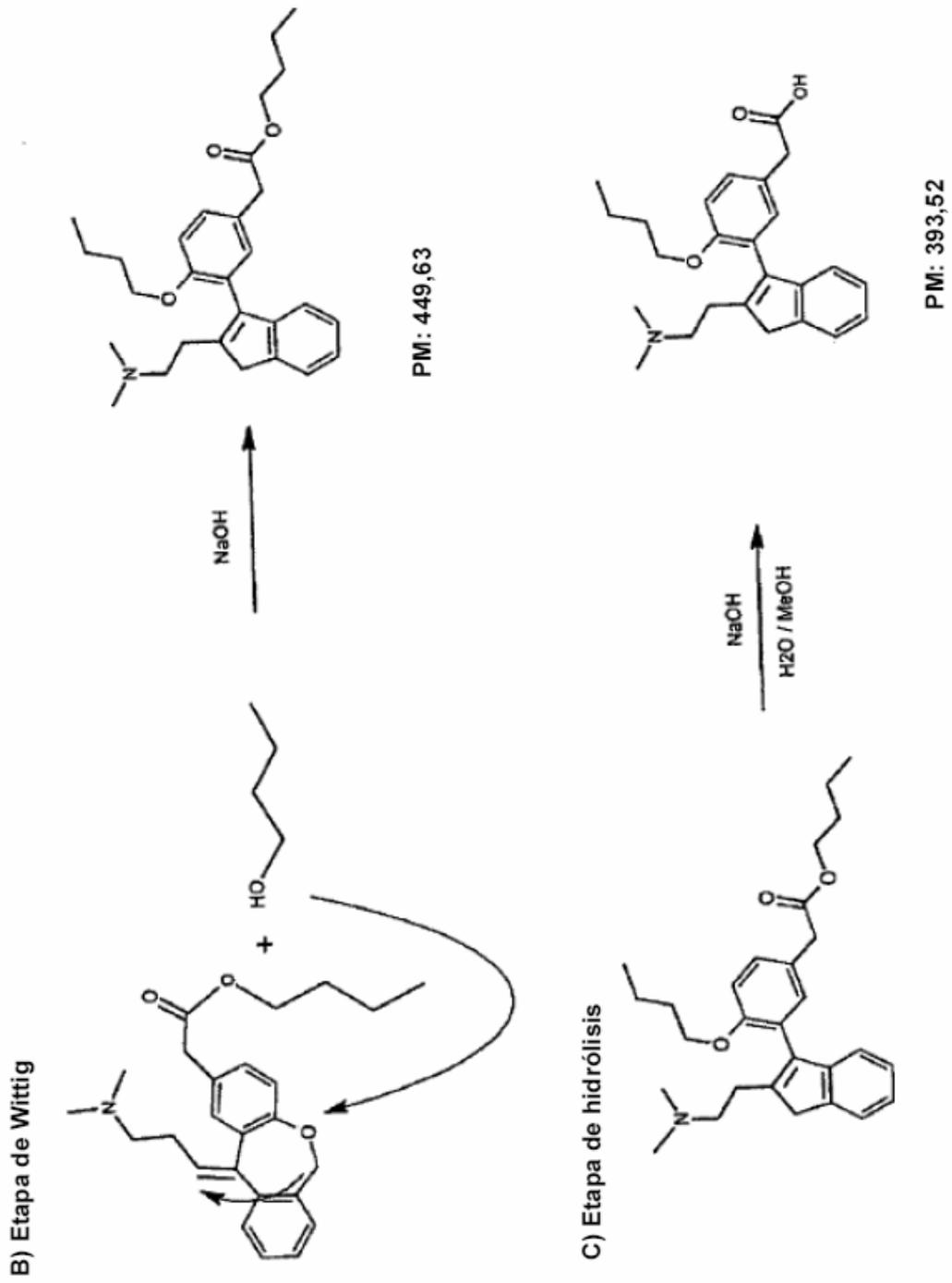


FIG. 3

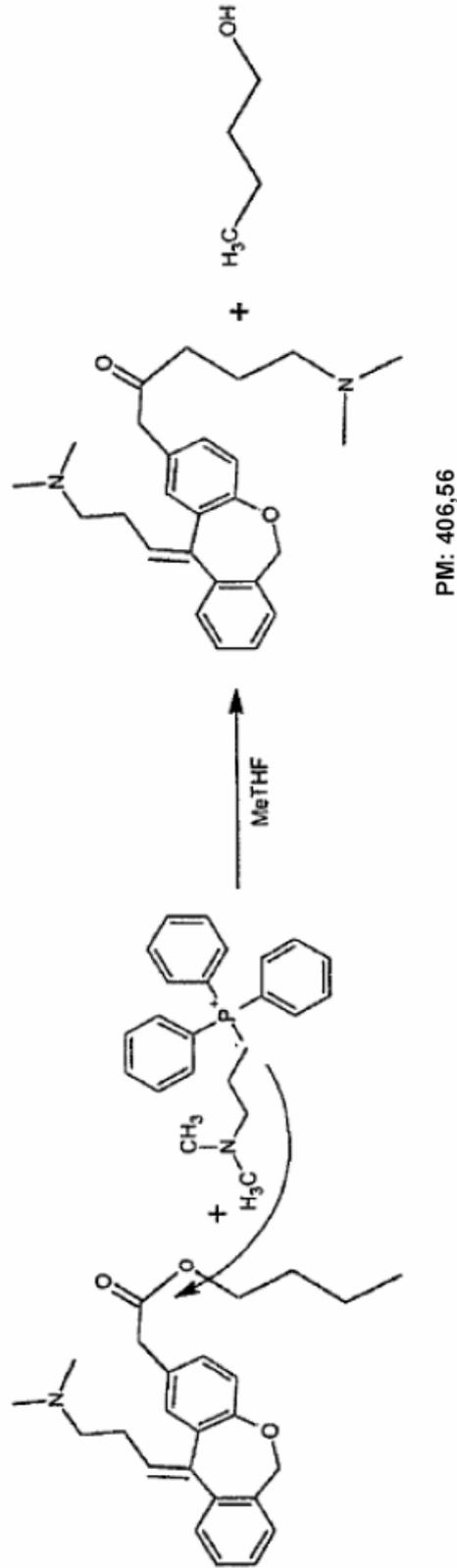


FIG. 4