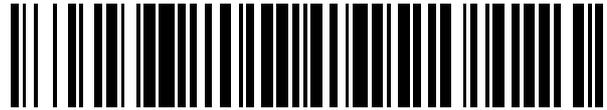


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 548 150**

51 Int. Cl.:

C07D 313/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.01.2010 E 10735847 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.09.2015 EP 2385045**

54 Título: **Procedimiento para producir un compuesto de dibenzoxepina**

30 Prioridad:

30.01.2009 JP 2009020292

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

14.10.2015

73 Titular/es:

**SUMITOMO CHEMICAL COMPANY, LIMITED
(100.0%)**

**27-1, Shinkawa 2-chome Chuo-ku
Tokyo 104-8260, JP**

72 Inventor/es:

**SASAYAMA, DAISUKE y
HAYASHI, TAKETO**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 548 150 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 para producir un compuesto de dibenzoxepina

5 **Campo técnico**

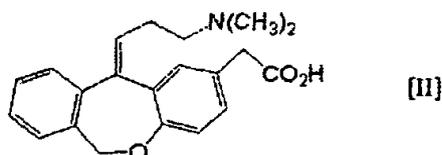
La presente invención se relaciona con un procedimiento para producir ácido (Z)-11-(3-dimetilaminopropilideno)-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-2-acético o una sal de adición de ácido del mismo, que es útil como agente medicamentoso.

10

Técnica anterior

El ácido (Z)-11-(3-dimetilaminopropilideno)-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-2-acético es un compuesto representado por la Fórmula [II]:

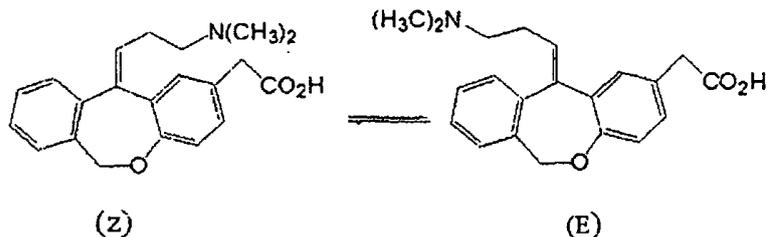
15



20

y es un compuesto farmacéutico útil para su aplicación a enfermedades alérgicas, tales como la fiebre del heno, la rinitis alérgica y la urticaria (Patente Estadounidense 5.116.863).

En la producción de ácido (Z)-11-(3-dimetilaminopropilideno)-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-2-acético, en general, se produce un isómero E al mismo tiempo y, por lo tanto, es necesaria la isomerización para obtener de manera eficaz el isómero Z de interés.



25

WO 2007/105234 desvela el calentamiento de ácido 11-hidroxi-11-(3-dimetilaminopropil)-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-2-acético en presencia de ácido clorhídrico a 90°C; la extracción a continuación, con cloruro de metileno, de una solución que contiene una mezcla de isómeros E y Z de ácido 11-hidroxi-11-(3-dimetilaminopropilideno)-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-2-acético, y la adición de un solvente pobre, tal como acetona, para depositar un precipitado, para obtener así el isómero Z, siendo aislado el isómero E por cromatografía en columna para su recuperación. Los rendimientos en los isómeros Z y E son del 25,4% y del 67%, respectivamente, y el rendimiento en el isómero Z, la olopatadina, es muy bajo. Por lo tanto, este procedimiento no es adecuado para un procedimiento de producción industrial.

35

WO 2008/099900 desvela que se puede producir eficazmente ácido (Z)-11-(3-dimetilaminopropilideno)-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-2-acético calentando un éster de ácido 11-hidroxi-11-(3-dimetilaminopropil)-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-2-acético en presencia de un ácido en un solvente.

40 **Divulgación de la invención**

Un objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento para producir ácido (Z)-11-(3-dimetilaminopropilideno)-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-2-acético o una sal de adición de ácido del mismo, el cual es útil como agente medicamentoso, de un modo eficaz e industrialmente ventajoso.

45

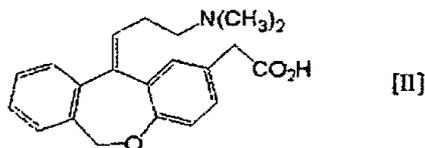
Según la presente invención, se somete ácido 11-hidroxi-11-(3-dimetilaminopropil)-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-2-acético o una sal del mismo a un tratamiento con calor y un tratamiento de eliminación de agua en un sistema de reacción en presencia de un ácido específico en un solvente, de tal forma que proceda su isomerización a un isómero Z, para permitir así la producción de ácido (Z)-11-(3-dimetilaminopropilideno)-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-2-acético o una sal de adición de ácido del mismo de un modo eficaz e industrialmente fácil.

50

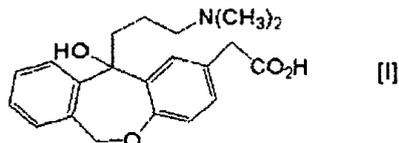
Es decir, la presente invención es como se indica a continuación.

[1] Un procedimiento para producir ácido (Z)-11-(3-dimetilaminopropilideno)-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-2-

acético representado por la Fórmula [II]:



5 o una sal de adición de ácido del mismo, incluyendo el procedimiento el sometimiento del ácido 11-hidroxi-11-(3-dimetilaminopropil)-6,11-dihidro-dibenz[b,e]oxepin-2-acético representado por la Fórmula [I]:



10 o una sal del mismo a un tratamiento con calor en un solvente y un tratamiento de eliminación de agua en un sistema de reacción en presencia de un ácido seleccionado entre el grupo consistente en cloruro de hidrógeno, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico y ácido p-toluensulfónico.

15 [2] El procedimiento según [1], donde el tratamiento de eliminación de agua en el sistema de reacción es llevado a cabo usando un anhídrido de ácido carboxílico C₃-C₈.

 [3] El procedimiento según [2], donde el anhídrido de ácido carboxílico C₃-C₈ es el anhídrido acético.

 [4] El procedimiento según [1], donde el tratamiento de eliminación de agua en el sistema de reacción es llevado a cabo por destilación azeotrópica.

 [5] El procedimiento según [4], donde la destilación azeotrópica es llevada a cabo a presión reducida.

20 [6] El procedimiento según [1], donde el tratamiento de eliminación de agua en el sistema de reacción es llevado a cabo usando un haluro carboxílico C₂-C₈.

 [7] El procedimiento según [6], donde el haluro carboxílico C₂-C₈ es cloruro de acetilo.

 [8] El procedimiento según [1], donde el tratamiento de eliminación de agua en el sistema de reacción es llevado a cabo usando un oxihaluro de azufre o de fósforo.

 [9] El procedimiento según [1], donde el ácido es cloruro de hidrógeno.

25 [10] El procedimiento según [1], donde el tratamiento térmico es llevado a cabo a una temperatura de 70 a 120°C.

 [11] El procedimiento según [1], que se realiza en presencia de un cristal semilla de ácido (Z)-11-(3-dimetilaminopropilideno)-6,11-dihidro-dibenz[b,e]oxepin-2-acético o una sal de adición de ácido del mismo.

 [12] El procedimiento según [1], donde el solvente orgánico es tolueno o clorobenceno.

30 Divulgación de la invención

 La sal de ácido 11-hidroxi-11-(3-dimetilaminopropil)-6,11-dihidro-dibenz[b,e]oxepin-2-acético representado por la Fórmula [I] (Compuesto [I]) incluye sales de adición de ácido, tales como un clorhidrato, un bromhidrato, un sulfato, un metanosulfonato y un p-toluensulfonato.

 La sal de ácido (Z)-11-(3-dimetilaminopropilideno)-6,11-dihidro-dibenz[b,e]oxepin-2-acético representado por la Fórmula [II] (Compuesto [II]) incluye sales de adición de ácido, tales como un clorhidrato, un bromhidrato, un sulfato, un metanosulfonato y un p-toluensulfonato.

40 El Compuesto [II] puede ser producido sometiendo el Compuesto [I] a un tratamiento con calor y un tratamiento de eliminación de agua en presencia de un ácido seleccionado entre el grupo consistente en cloruro de hidrógeno, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico y ácido p-toluensulfónico en un solvente.

45 El cloruro de hidrógeno es un ácido preferido. El cloruro de hidrógeno puede estar en forma de solución en un solvente orgánico, pero se usa preferiblemente en forma de gas, y, en ese caso, es normalmente insuflado en un sistema de reacción para su uso.

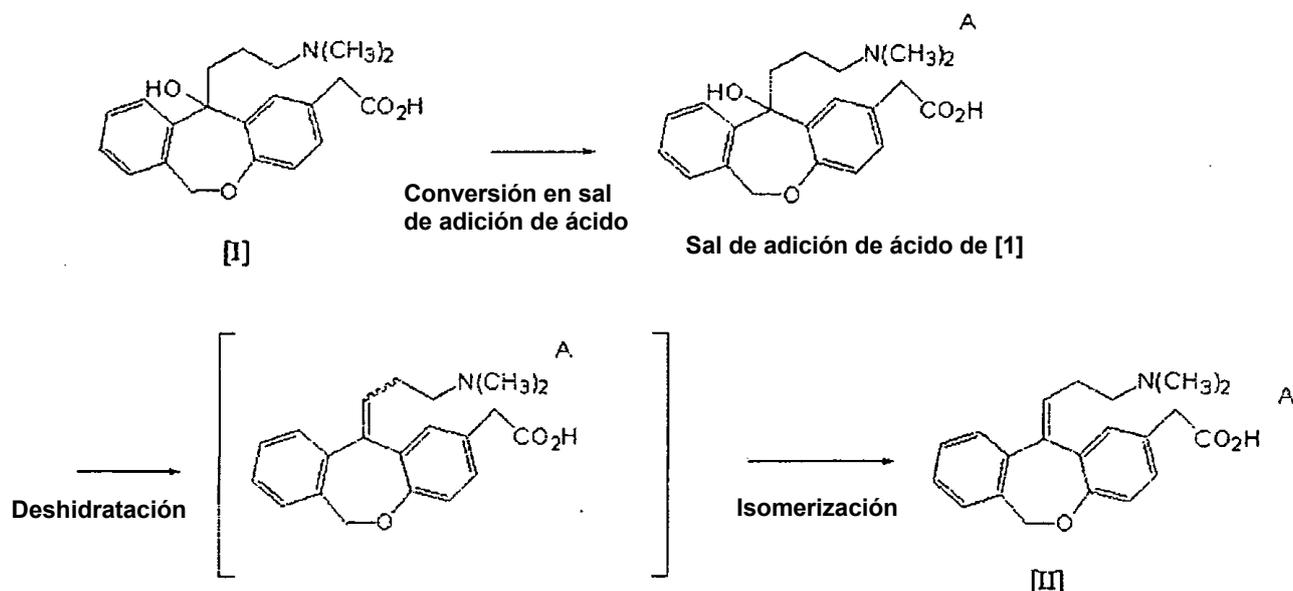
50 La cantidad de ácido que se ha de utilizar es preferiblemente una proporción normalmente de 2 a 5 mol, y preferiblemente de 2,5 a 3,5 mol, con respecto a 1 mol de Compuesto [I] desde el punto de vista de la velocidad de reacción y de la supresión de la producción de un isómero E e impurezas.

55 Preferiblemente, se usa un solvente orgánico. El solvente orgánico incluye, por ejemplo, solventes cetónicos (tales como metiletilcetona, metilisobutilcetona, ciclohexanona y ciclopentanona) y solventes aromáticos (tales como benceno, tolueno, xileno, clorobenceno, diclorobenceno y nitrobenceno), y es preferiblemente tolueno o clorobenceno, y en particular preferiblemente tolueno.

La cantidad del solvente que se ha de utilizar es preferiblemente una proporción normalmente de 10 l a 20 l, y preferiblemente de 13 l a 16 l, con respecto a 1 kg de Compuesto [I] desde el punto de vista de la prevención de incrustaciones y de la eficiencia económica.

- 5 Como ejemplos específicos de un método de reacción, se incluyen: 1) un método que incluye la mezcla de un solvente, de Compuesto [I] y de un ácido y el sometimiento después de la mezcla a un tratamiento con calor y un tratamiento de eliminación de agua; 2) un método que incluye la adición de Compuesto [I] a una solución que contiene una mezcla de un solvente y un ácido mientras se somete el Compuesto [I] a un tratamiento con calor, seguido de un tratamiento de eliminación de agua; y 3) un método que incluye la mezcla y el calentamiento de un solvente y un ácido, la adición gota a gota de Compuesto [I] disuelto en el solvente y la realización luego de un tratamiento de eliminación de agua. El tratamiento térmico y el tratamiento de eliminación de agua en el sistema de reacción pueden ser también llevados a cabo al mismo tiempo.

15 La reacción química de la presente invención procede según el esquema siguiente.



En el esquema, A representa un ácido.

- 20 Primeramente, se convierte el Compuesto [I] mediante un ácido en la correspondiente sal de adición de ácido. La deshidratación (propilidenación en la posición 11) procede debido al calentamiento, mediante lo cual se genera agua. Se elimina este agua generada del sistema de reacción para promover la deshidratación y que proceda la isomerización del Compuesto [I] a un isómero Z.

- 25 Se realiza el tratamiento térmico normalmente a una temperatura de 50°C a 150°C, preferiblemente de 70°C a 120°C y más preferiblemente de 90°C a 110°C, desde el punto de vista de la velocidad de reacción y de la supresión de la producción de impurezas.

- 30 Como ejemplos del método para el tratamiento de eliminación de agua en el sistema de reacción, se incluyen un método de adición de, por ejemplo, un anhídrido de ácido carboxílico C₃-C₈, un haluro carboxílico C₂-C₈ o un oxihaluro de azufre o de fósforo; un método mediante destilación azeotrópica, y similares.

- 35 Anhídrido de ácido carboxílico C₃-C₈ significa un anhídrido de ácido carboxílico donde el número de átomos de carbono en la totalidad del anhídrido de ácido va de C₃ a C₈, y se incluyen, por ejemplo, anhídrido acético, anhídrido propiónico, anhídrido butírico, anhídrido mixto de ácido fórmico-acético, anhídrido mixto de ácido acético-propiónico, anhídrido succínico y anhídrido maleico, y es preferiblemente anhídrido acético.

- 40 La cantidad de anhídrido de ácido carboxílico C₃-C₈ que se ha de utilizar es una proporción normalmente de 1 mol a 2 mol, y preferiblemente de 1 a 1,5 mol, con respecto a 1 mol de Compuesto [I] desde el punto de vista de la prevención de las incrustaciones y de la eficiencia económica.

- 45 El haluro carboxílico C₂-C₈ incluye, por ejemplo, cloruros carboxílicos C₂-C₈, tales como cloruro de acetilo, cloruro de propionilo, cloruro de oxalilo y cloruro de benzoílo; bromuros carboxílicos C₂-C₈, tales como bromuro de acetilo, bromuro de propionilo, bromuro de oxalilo y bromuro de benzoílo, y es preferiblemente un cloruro carboxílico C₂-C₈, en particular cloruro de acetilo.

La cantidad de haluro carboxílico C₂-C₈ que se ha de utilizar es una proporción normalmente de 1 mol a 2 mol, y preferiblemente de 1 a 1,5 mol, con respecto a 1 mol de Compuesto [I] desde el punto de vista de la prevención de las incrustaciones y de la eficiencia económica.

5 Como ejemplos del oxihaluro de azufre o de fósforo, se incluyen cloruro de tionilo y oxiclорuro de fósforo.

La cantidad del oxihaluro de azufre o de fósforo que se ha de utilizar es una proporción normalmente de 0,5 mol a 2 mol, y preferiblemente de 1 a 1,5 mol, con respecto a 1 mol de Compuesto [I] desde el punto de vista de la prevención de las incrustaciones y de la eficiencia económica.

10 La destilación azeotrópica puede ser realizada, por ejemplo, mediante un método que utiliza un aparato de Dean-Stark. Adicionalmente, la destilación azeotrópica es preferiblemente realizada a presión reducida. Cuando se emplea la destilación azeotrópica, es necesario seleccionar un solvente orgánico que pueda provocar azeotropía con el agua.

15 El orden de destilación azeotrópica incluye, por ejemplo, 1) un método de realización de destilación azeotrópica simultáneamente a un tratamiento térmico y 2) un método de realización de destilación azeotrópica después de un tratamiento térmico. Sin embargo, se prefiere, en la presente invención, realizar la destilación azeotrópica después de un tratamiento térmico, seguido de un tratamiento térmico adicional.

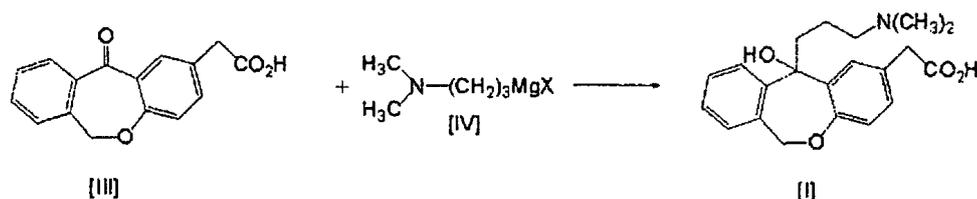
20 Un método preferido de eliminación de agua es un método para el tratamiento de eliminación de agua por adición de un anhídrido de ácido carboxílico C₃-C₈, por adición de un haluro carboxílico C₂-C₈ o por destilación azeotrópica.

25 El tiempo de reacción normalmente varía de 1 hora a 12 horas, y preferiblemente de 1 hora a 6 horas, dependiendo de la temperatura de la reacción, de las cantidades de materias primas que se hayan de usar y similares. Esta reacción es preferiblemente llevada a cabo con agitación. Aunque el tiempo de reacción depende de la temperatura de la reacción, de las cantidades de materias primas que se hayan de usar y similares, la reacción es preferiblemente llevada a cabo con agitación.

30 La reacción puede ser llevada a cabo en presencia de un cristal semilla de Compuesto [II]. Debido a esto, la reacción procede fácilmente, lo que permite la supresión de incrustaciones en un recipiente de reacción y la reducción en el tiempo de goteo. La cantidad del cristal semilla que se ha de utilizar es una proporción preferiblemente de 0,1 a 2 partes en peso, y más preferiblemente de 0,5 a 1,5 partes en peso con respecto a 100 partes en peso de Compuesto [I]. Mientras tanto, el cristal semilla es preferiblemente añadido al sistema durante la carga de materias primas desde el punto de vista de la operabilidad.

35 La materia prima, el Compuesto [I], que se ha de usar en el procedimiento de producción según la presente invención puede ser producida por reacción de ácido 11-oxo-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-2-acético representado por la Fórmula [III] (Compuesto [III]) y un reactivo de Grignard representado por la Fórmula [IV] según el método descrito en WO 2008/099900.

40



45 En la fórmula, X representa un átomo de cloro o un átomo de bromo.

Adicionalmente, el Compuesto [III] puede ser producido por el método descrito en J. Med. Chem., 19, 941 (1976), o 20, 1499 (1977), o en la Patente Estadounidense 4.282.365.

50 De este modo, proceden la deshidratación del Compuesto [I] y su isomerización a un isómero Z. Aunque están presentes una pequeña cantidad de isómero E y Compuesto [II] como isómero Z depositado en forma de cristales en el sistema de reacción en el que la reacción casi ha procedido, se puede adquirir el Compuesto [II] como una sal de adición de ácido del ácido empleado en la reacción enfriando (preferiblemente, enfriando gradualmente) la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente, filtrando a continuación la mezcla de reacción para separar los cristales de la misma y lavando luego los cristales con un solvente apropiado, tal como acetona.

55 Aunque se obtiene el Compuesto [II] como una sal de adición de ácido mediante la reacción anterior, se puede llevar la sal de adición de ácido al Compuesto [II] libre por un tratamiento alcalino, que es un método convencional.

60 El Compuesto [II] así obtenido es un cristal de gran pureza que tiene una proporción de isómero Z/isómero E (proporción de área mediante medición por HPLC) normalmente de 98/2 o superior, y se puede obtener también un

crystal de gran pureza con una proporción de 99/1 o superior.

Ejemplos

- 5 De aquí en adelante, se describirá la presente invención mediante Ejemplos, pero no se limita a éstos. Se obtuvo la proporción entre isómero E e isómero Z del compuesto producido a partir de los valores medidos por cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC).

Ejemplo de producción

- 10 Producción de ácido 11-hidroxi-11-(3-dimetilaminopropil)-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-2-acético
- A una solución en tetrahidrofurano (47 ml) en la que se habían disuelto 10 g (37,3 mmol) de ácido 11-oxo-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-2-acético, se le añadieron gota a gota 160 ml (correspondientes a 117 mmol) de una solución en THF/tolueno de cloruro de 3-dimetilaminopropilmagnesio a una temperatura de 5 a 18°C durante 65 minutos. Se añadió THF (94 ml) durante el goteo. Se agitó la solución a una temperatura de 14 a 18°C durante 1 hora y se añadió gota a gota ácido acético (15 ml) al líquido de reacción. Además, se vertió agua (40 ml) en el líquido de reacción. Se dejó que el líquido de reacción reposara para separar una capa orgánica del mismo. Se dejó que la capa acuosa (capa inferior) reposara durante una noche para que se depositasen cristales. Se filtraron los cristales, se lavaron con agua fría (30 ml) que tenía una temperatura de aproximadamente 5°C y se secaron a presión reducida, para obtener 10,56 g del compuesto del título. El rendimiento del compuesto era del 79,7%. Punto de fusión: 203,5°C.
- 15 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,51-1,60 (m, 2H), 2,07-2,11 (m, 1H), 2,49-2,53 (m, 1H), 2,72 (s, 6H), 2,81-2,88 (m, 1H), 2,93-2,99 (m, 1H), 3,50 (s, 2H), 3,73-3,77 (m, 1H), 5,04 (d, J= 15,6 Hz, 1H), 5,46 (d, J=15,6Hz, 1H), 7,09 (d, J=8,0Hz, 2H), 7,24-7,38 (m, 3H), 7,61 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 7,89 (dd, J= 8,0, 0,8 Hz, 1H).
- 20 (Condiciones de HPLC)
Columna: CAPCELL PACK C18 MGIII (4,6 mm d.i. x 15 cm, 5 μm) Fase móvil A: ácido trifluoroacético al 0,1% agua
Fase móvil B: Metanol/acetonitrilo = 1/1
A/B = 8/2 \rightarrow 1/9 (30 minutos)
Velocidad de flujo: 1,0 ml/min.
Temperatura de la columna: 30°C
Longitud de onda detectada: UV 254 nm

Ejemplo 1

- 35 Ácido (Z)-11-(3-dimetilaminopropilideno)-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-2-acético • clorhidrato
- Se añadieron a un recipiente resistente a la presión equipado con un cilindro interior de teflón de 100 ml 25,37 g de una solución en tolueno en la que se habían disuelto 3 g (8,44 mmol) de ácido 11-hidroxi-11-(3-dimetilaminopropil)-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-2-acético, 0,95 g (9,3 mmol) de anhídrido acético y 0,62 g (16,9 mmol) de cloruro de hidrógeno y se selló entonces herméticamente el recipiente. Se calentó este recipiente hasta 100°C y se agitó la solución durante 6 horas. Se enfrió el recipiente hasta la temperatura ambiente y se filtraron después los cristales, se lavaron con 15 ml de acetona y se secaron luego a presión reducida, para obtener 2,51 g de ácido (Z)-11-(3-dimetilaminopropilideno)-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-2-acético • clorhidrato. El rendimiento era del 79,5%. Cuando se midieron por HPLC, las proporciones del isómero Z y del isómero E eran del 99,40% y del 0,60%, respectivamente.

Ejemplo 2

- 50 Ácido (Z)-11-(3-dimetilaminopropilideno)-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-2-acético • clorhidrato
- Se añadieron a un matraz 2 g (5,63 mmol) de ácido 11-hidroxi-11-(3-dimetilaminopropil)-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-2-acético y 25,37 g (11,26 mmol) de una solución de cloruro de hidrógeno al 2,42%-tolueno y se agitó la mezcla a 90°C durante 7 horas. La proporción de isómero E/isómero Z de la mezcla de reacción, cuando se midió por HPLC, era de 61,28:38,82. Se destiló el tolueno (8 ml) a una presión interior de 430 a 500 hPa y a una temperatura de 90 a 95°C y se destiló entonces el agua. Se transfirió la mezcla de reacción viscosa concentrada a un recipiente resistente a la presión equipado con un cilindro interior de teflón de 100 ml y se añadieron a éste 5,03 g (3,38 mmol) de una solución de cloruro de hidrógeno al 2,42%-tolueno. Se agitó la mezcla a 90°C durante 5 horas. La proporción de isómero E/isómero Z de la mezcla de reacción, cuando se midió por HPLC, era de 3,24:96,76. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se filtraron los cristales y se lavaron con acetona (20 ml). Se secaron los cristales a presión reducida, para obtener 1,46 g de ácido (Z)-11-(3-dimetilaminopropilideno)-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-2-acético • clorhidrato. El rendimiento era del 69,4%. Las proporciones del isómero Z y del isómero E, cuando se midieron por HPLC, eran del 99,13% y del 0,87%, respectivamente.
- 65 ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,73 (s, 6H), 2,77 (td, J = 7,6, 7,2 Hz, 2H), 3,25 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,55 (s, 2H), 5,21 (s ancho, 1H), 5,65 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz,

1H), 7,28-7,40 (m, 4H), 10,28 (s ancho, 1H), 12,31 (s ancho, 1H).

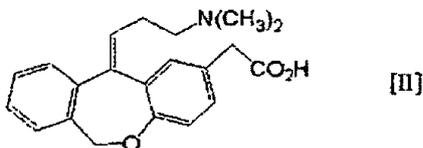
Aplicabilidad industrial

- 5 La presente invención permite la producción de olopatadina, a saber, ácido (Z)-11-(3-dimetilaminopropilideno)-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-2-acético, que es útil como agente medicamentoso, con un alto rendimiento y de un modo industrialmente ventajoso.

REIVINDICACIONES

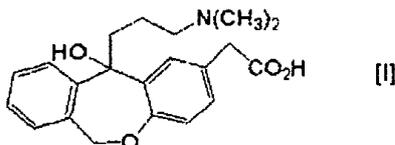
1. Un procedimiento para producir ácido (Z)-11-(3-dimetilaminopropilideno)-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-2-acético representado por la Fórmula [II]:

5



o una sal de adición de ácido del mismo, consistiendo el procedimiento en someter el ácido 11-hidroxi-11-(3-dimetilaminopropil)-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-2-acético representado por la Fórmula [I]:

10



o una sal del mismo a un tratamiento con calor en un solvente y un tratamiento de eliminación de agua en un sistema de reacción en presencia de un ácido seleccionado entre el grupo consistente en cloruro de hidrógeno, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico y ácido p-toluensulfónico.

15

2. El procedimiento según la reivindicación 1, donde el tratamiento de eliminación de agua en el sistema de reacción es realizado usando un anhídrido de ácido carboxílico C₃-C₈.

20

3. El procedimiento según la reivindicación 2, donde el anhídrido de ácido carboxílico C₃-C₈ es anhídrido acético.

4. El procedimiento según la reivindicación 1, donde el tratamiento de eliminación de agua en el sistema de reacción es realizado por destilación azeotrópica.

25

5. El procedimiento según la reivindicación 4, donde la destilación azeotrópica es realizada a presión reducida.

6. El procedimiento según la reivindicación 1, donde el tratamiento de eliminación de agua en el sistema de reacción es realizado usando un haluro carboxílico C₂-C₈.

30

7. El procedimiento según la reivindicación 6, donde el haluro carboxílico C₂-C₈ es cloruro de acetilo.

8. El procedimiento según la reivindicación 1, donde el tratamiento de eliminación de agua en el sistema de reacción es realizado usando un oxihaluro de azufre o de fósforo.

35

9. El procedimiento según la reivindicación 1, donde el ácido es cloruro de hidrógeno.

10. El procedimiento según la reivindicación 1, donde el tratamiento térmico es realizado a una temperatura de 70 a 120°C.

40

11. El procedimiento según la reivindicación 1, que es realizado en presencia de un cristal semilla de ácido (Z)-11-(3-dimetilaminopropilideno)-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-2-acético o una sal de adición de ácido del mismo.

12. El procedimiento según la reivindicación 1, donde el solvente orgánico es tolueno o clorobenceno.