

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 581 833**

51 Int. Cl.:

C07D 313/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.02.2010** **E 10705320 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.04.2016** **EP 2393797**

54 Título: **Proceso para preparación de olopatadina y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma**

30 Prioridad:

05.02.2009 EP 09152194

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.09.2016

73 Titular/es:

ZACH SYSTEM S.P.A. (100.0%)
Via Lillo del Duca, 10
20091 Bresso (Milano), IT

72 Inventor/es:

GUIDI, ALBERTO;
CHIARELLO, FILIPPO;
ORRU', GIANMAURO;
VERZINI, MASSIMO;
COTARCA, LIVIUS;
KIZIRIAN, JEAN-CLAUDE;
TREPAT GUIXER, ELISENDA y
MARQUILLAS OLONDRIZ, FRANCISCO

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

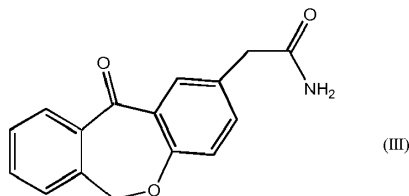
ES 2 581 833 T3

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).

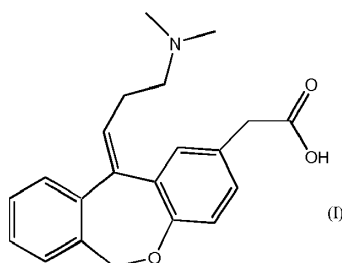
DESCRIPCIÓN

Proceso para preparación de olopatadina y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma

- 5 La presente invención se refiere a un proceso para la preparación de olopatadina y, más particularmente, a un método mejorado de síntesis de olopatadina que comprende hacer reaccionar un derivado de dibenz[b,e]oxepin-11-ona de fórmula



- 10 y un reactivo adecuado en condiciones de Wittig. La olopatadina ácido 11-[(Z)-3-(dimetilamino)-propilideno]-6,11-dihidrodibenz-[b,e]-oxepin-2-acético, es un derivado de dibenzoxepina de fórmula



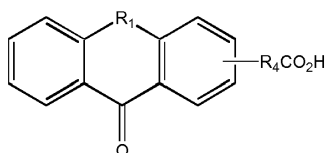
- 15 inicialmente útil para tratamiento sistémico de rinitis alérgica, urticaria y asma bronquial y desarrollado como un agente antialérgico tópico.

La olopatadina es un antagonista H_1 de la histamina relativamente selectivo y un inhibidor de la liberación de histamina por los mastocitos. Se considera que tiene afinidad alta para el receptor H_1 y carece de efecto sobre los
20 receptores alfa-adrenérgicos, dopaminérgicos y muscarínicos de tipo 1 y 2.

La sal de adición de ácido clorhídrico es el producto comercializado que puede administrarse en una forma de dosificación oral sólida o como una solución oftálmica, indicada esta última para el tratamiento de signos y síntomas de conjuntivitis alérgica. Los enfoques de síntesis para olopatadina comienzan generalmente a partir de un sustrato
25 de dibenz[b,e]oxepin-11-ona común adecuadamente sustituido. Principalmente, se siguen 2 rutas diferentes:

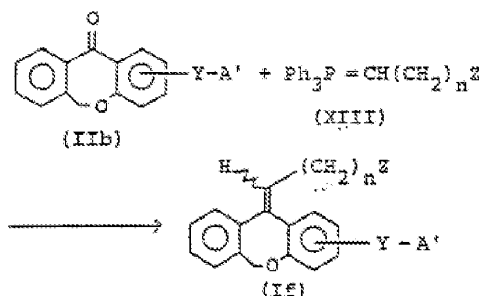
- reacción de Wittig con un iluro de fósforo de fórmula $Ph_3P=CH(CH_2)_2N(CH_3)_2$;
- reacción de Grignard con un reactivo de fórmula $(CH_3)_2N(CH_2)_3MgX$ seguida por deshidratación con un ácido fuerte.

30 La olopatadina base fue descrita por vez primera en EP 0214779 (The Wellcome Foundation Ltd.), aunque en dicho documento no se da ejemplo específico alguno para su preparación. Se sintetizaban, entre otras cosas, análogos de olopatadina, por medio del bien conocido método de Wittig por reacción de un compuesto de fórmula



35 con un reactivo de Wittig $Ph_3P=CH(CH_2)_nNR_2R_3$, en el que R_1 , R_2 , R_3 y R_4 tienen el significado descrito en la solicitud, que se prepara a su vez por reacción de un compuesto de fórmula $Ph_3P-CH_2-(CH_2)_nNR_2R_3Br$ con una base fuerte en un disolvente inerte adecuado. La Solicitante pone de relieve que puede ser deseable o necesaria la protección del grupo carboxi antes de la reacción de Wittig. El Ejemplo 5, parte b, describe la preparación de ácido
40 11-[(E/Z)-3-(dimetilamino)-propilideno]-6,11-dihidrodibenz[b,e]-oxepin-2-(E)-acrílico por reacción de Wittig entre un derivado de dibenz[b,e]oxepin-11-ona-acrilato de etilo e hidrobromuro de bromuro de 3-(dimetilamino)-propiltrifenil-fosfonio y desprotección básica subsiguiente del resto éster.

EP 0235796 (Kyowa Hakko Kogyo CO.) describe nuevos derivados de dibenz[b,e]oxepina útiles en el tratamiento y control del asma alérgica y también en el tratamiento de la inflamación. La solicitud expone varios procesos para la preparación de olopatadina y análogos de la misma. En particular, el proceso C prevé la reacción representada en el esquema siguiente:



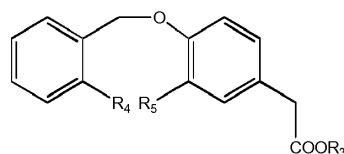
en el que Y, Z, A' y n tienen los significados descritos en la solicitud. Y es, entre otros, $-(CH_2)_n-$ y A' es, entre otras cosas, carboxi o $-CONR_1R_2$, en donde R_1 y R_2 son iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno o alquilo inferior.

El compuesto XIII, que es un iluro de fósforo, se puede preparar conforme al método descrito en C. A. 63, 16366a (1965). El compuesto (IIb) se hace reaccionar con 1-5 equivalentes de compuesto XIII en un disolvente inerte tal como tetrahidrofurano para dar If. La solicitud implica la oportunidad de realizar una reacción de Wittig sobre un derivado genérico del grupo carboxi protegido; sin embargo, el trabajo experimental no individualiza ninguna inserción de cadena dimetilaminopropilideno en los derivados de dibenz[b,e]oxepin-11-ona-amida.

En la preparación específica de olopatadina, Ejemplos 9 y 35, la reacción de Wittig se lleva a cabo sobre un derivado de ácido dibenz[b,e]oxepin-11-ona-acético no protegido. La olopatadina así obtenida se convierte en el éster etílico correspondiente y se hidroliza luego a fin de obtener olopatadina dotada de una ratio E/Z adecuada.

La preparación de la sal hidrocloreto de olopatadina, el ingrediente activo, fue descrita por primera vez en J. Med. Chem. 1992, 35, 2074-2084. Derivados de dibenz[b,e]oxepin-11-ona que poseían un grupo carboxi conectado por un espaciador alquilo o vinilo (4 c-e) se sometieron a reacción de Wittig y el producto bruto obtenido se esterificó para facilidad de purificación. Por este método se obtenía preferentemente el isómero Z (E/Z = 3/7, sección experimental E/Z = 1/2). El éster así obtenido se saponifica sin isomerización y se convierte en sal p-tolueno-sulfonato, que se recristalizaba en disolvente alcohólico, se neutralizaba, y se trataba con ácido clorhídrico para proporcionar el producto deseado.

El artículo informa, adicionalmente, que los intentos para preparar el mismo producto en las mismas condiciones de Wittig a partir del derivado éster protegido correspondiente (v.g. el derivado de acetato de metilo) daban como resultado la recuperación del material de partida. La bibliografía informa de varios procesos alternativos para la preparación de olopatadina. WO 2006/010459 (Urquima S.A.) describe un proceso para la preparación de olopatadina que comprende la reacción de un compuesto de fórmula



en el que uno de R_4 y R_5 es halógeno y el otro es CHO y R_3 es un grupo protector de ácido; con $Ph_3P(CH_2)_3N(CH_3)_2$ o una sal del mismo en presencia de una base. La ciclación catalizada por paladio y desprotección subsiguiente proporcionan olopatadina. El grupo protector de ácido significa preferiblemente un grupo alquilo; entre otros, se individualizaba metilo en el trabajo experimental.

WO 2007/119120 (Medichem S.A.) describe nuevas formas polimórficas de hidrocloreto de olopatadina y métodos de preparación, purificación y tratamiento de las mismas. La preparación por síntesis de olopatadina base comprende la reacción clásica de Wittig sobre ácido 11-oxo-6,11-dihidrodibenzo[b,e]oxepin-2-il)-acético por utilización de hexil-litio o hidruro de sodio como base fuerte.

WO 2007/110761 (Azad Pharmaceutical Ingredient AG) describe una nueva forma polimórfica de hidrocloreto de olopatadina y un método para preparación de la misma. En particular, la solicitud se refiere a un método para preparación de olopatadina que comprende combinar haluro de 3-dimetilamino-propil-trifenilfosfonio o una sal del

mismo, con hidruro de sodio para proporcionar una mixtura de reacción que se hace reaccionar en condiciones de Wittig con ácido 11-oxo-6,11-dihidrodibenzo[b,e]oxepin-2-il)-acético.

Por la técnica anterior resulta evidente que la reacción de Wittig juega un papel esencial en la preparación de olopatadina y, a su vez, de la sal activa farmacéuticamente aceptable.

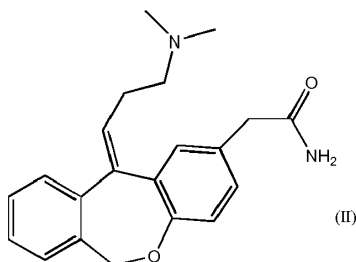
Sin embargo, los métodos de la técnica anterior adolecen de inconvenientes importantes de coste y procedimiento.

En particular, necesidad de exceso de reactivo de Wittig y bases fuertes; se indica en la bibliografía una conversión incompleta del derivado de dibenz[b,e]oxepin-11-ona en el producto final en lo que respecta a bajos rendimientos; estereoselectividad deficiente en la preparación del isómero Z puro requerido; después de la reacción de Wittig, protección y desprotección del grupo carboxílico que aumentan el número de pasos de reacción; además, la purificación del derivado éster por cromatografía, que suministra un derivado enriquecido en Z que se purifica necesariamente después por recristalización.

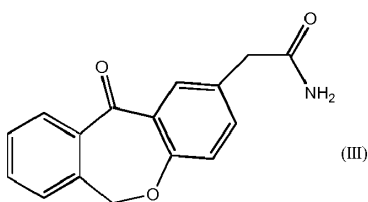
Por tanto, sería deseable estudiar métodos alternativos eficientes para preparación de olopatadina pura o una sal de la misma con buenos rendimientos y en condiciones favorables desde el punto de vista de la aplicación industrial. Sería deseable, además, llevar a cabo la reacción de Wittig en condiciones suaves, en particular por reducción de la cantidad de reactivos caros y peligrosos y evitar la necesidad de derivatización de la olopatadina obtenida a partir de ellos.

Los autores de la presente invención han encontrado ahora, sorprendentemente, una síntesis alternativa fácil y eficiente de olopatadina-amida, compuesto intermedio clave en la preparación de olopatadina, que permite resolver los inconvenientes de los procesos descritos en la técnica anterior.

Por consiguiente, un primer objeto de la presente invención es un proceso para preparación de un compuesto de fórmula



por reacción de un compuesto de fórmula



y un haluro de 3-dimetilamino-propil-trifenilfosfonio o una sal del mismo en presencia de una base en condiciones de Wittig.

El compuesto de fórmula III se prepara de acuerdo con métodos conocidos, por ejemplo, la patente EP 0069810 (Merck & CO Inc., US) describe su síntesis a partir del derivado ácido correspondiente.

US 2005/288283 describe también el compuesto III.

En una realización de la invención, se hace reaccionar ácido 11-oxo-6,11-dihidrodibenzo[b,e]oxepin-2-acético disponible comercialmente con SOCl₂ en tolueno para dar el cloruro correspondiente, que se hace reaccionar in situ con amoníaco para dar el compuesto de fórmula III como un polvo blanco.

La región de Wittig es perfectamente conocida por las personas expertas y prevé que un aldehído o cetona se trate con un iluro de fósforo para dar un derivado olefínico. Dichos iluros se preparan generalmente por tratamiento de una sal de fosfonio con una base. Así pues, las condiciones de Wittig implican que una sal de fosfonio, haluro de 3-dimetilamino-propil-trifenilfosfonio o una sal del mismo, se combina con una base para proporcionar una mixtura de

reacción que comprende el iluro de fósforo correspondiente que se hace reaccionar con sustrato, amida-11-oxo-6,11-dihidro-dibenzo [b,e]oxepin-2-il)-acética, en un disolvente adecuado.

5 La sustancia reaccionante haluro de 3-dimetilamino-propil-trifenilfosfonio o una sal de la misma está disponible comercialmente y/o se puede preparar de acuerdo con métodos conocidos.

La Patente EP 0235796, proceso C, proporciona una descripción exacta del iluro de fósforo útil en la reacción de Wittig conforme a la invención.

10 Sales adecuadas son sales hidroháluro y, en particular, hidrobromuro, hidroyoduro o hidrocloreuro.

La sustancia reaccionante preferida es hidrobromuro de bromuro de 3-dimetilamino-propil-trifenilfosfonio.

15 Bases adecuadas conforme a la invención son hidruros alcalinos, alcóxidos alcalinos, carbonatos alcalinos, derivados orgánicos de litio y análogos.

Bases preferidas son butil-litio, hexil-litio, hidruro de sodio, hidruro de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, amido de sodio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, LDA, LiHMDS, KHMDS y análogos.

20 La base más preferida es n-butil-litio, que se utiliza preferiblemente en solución de n-hexano o tolueno.

Disolventes adecuados de la invención son disolventes tipo éter, tales como tetrahidrofurano y análogos, e hidrocarburos, particularmente hidrocarburos aromáticos tales como tolueno y análogos.

25 Un disolvente preferido es tetrahidrofurano.

La sustancia reaccionante y el compuesto de fórmula III se utilizan en una ratio molar comprendida entre 2,0 y 4,0; preferentemente, los mismos se mezclan en una ratio molar 2,5:1.

30 La base adecuada y el compuesto de fórmula III se utilizan en una ratio molar comprendida entre 4,0 y 7,0; preferentemente, los mismos se mezclan en una ratio molar 5,5:1.

Generalmente, dicha reacción de un compuesto de fórmula III con el reactivo de Wittig se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre -70 °C y 70 °C.

35 La reacción se lleva a cabo preferiblemente en el intervalo de -20° C y 70° C.

Operativamente, la mixtura de reacción que procede de la combinación de una base fuerte con una sal de fosfonio se hace reaccionar in situ con un derivado amida de fórmula III en un disolvente inerte para dar un compuesto de fórmula II dotado de una pureza elevada que, a su vez, se purifica ulteriormente y se convierte en olopatadina o una sal de la misma.

40 Dado que la olopatadina tiene configuración Z, un compuesto de fórmula II debe purificarse ulteriormente a fin de aumentar la ratio Z/E, por ejemplo, por métodos convencionales.

45 En una realización de la invención, la cadena aminopropilideno se inserta por reacción de Wittig y la amida de fórmula II obtenida (mixtura E/Z aproximada 25/75) se purifica por cristalización como sal p-toluenosulfonato en un disolvente alcohólico para dar la olopatadina-amida altamente pura enriquecida en Z.

50 La olopatadina-amida de la reacción de Wittig puede recuperarse en forma cristalina o como una solución, preferiblemente como solución alcohólica, y se hace reaccionar directamente con ácido p-tolueno-sulfónico para dar la sal correspondiente, que se aísla por filtración.

55 Dicha sal puede purificarse ulteriormente con arreglo a métodos conocidos tales como recristalización, preferiblemente, en disolvente alcohólico y más preferiblemente en metanol.

La sal p-toluenosulfonato de olopatadina-amida pura se neutraliza y se hidroliza para dar la base olopatadina libre.

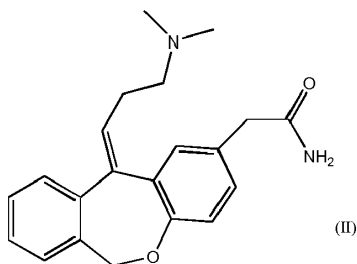
60 Generalmente, la neutralización y la hidrólisis se llevan a cabo en presencia de una base o, alternativamente, un ácido.

Bases preferidas son hidróxidos alcalinos tales como hidróxido de sodio o de potasio. Los ácidos preferidos son ácidos minerales tales como ácido bromhídrico, clorhídrico y sulfúrico; siendo preferido ácido clorhídrico.

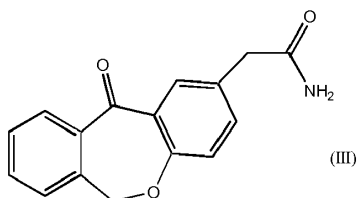
En una realización preferida de la invención, la sal p-toluenosulfonato de olopatadina-amida se hidroliza en presencia de hidróxido de sodio.

5 La olopatadina base pura se convierte luego opcionalmente en sal correspondiente farmacéuticamente aceptable conforme a métodos convencionales. El hidrocloreto de olopatadina es la sal de adición de ácido preferida y puede prepararse por reacción con ácido clorhídrico conforme a métodos de la técnica anterior (J. Med. Chem. 1992,35, 2074-2084).

10 Por tanto, un objeto adicional de la presente invención es un proceso para síntesis de olopatadina, caracterizado por que se prepara un compuesto de fórmula



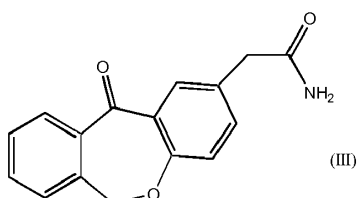
por reacción de un compuesto de fórmula



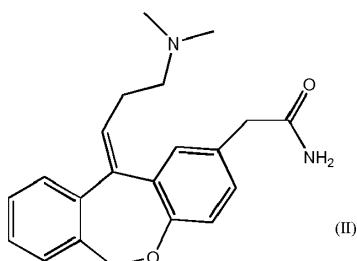
15 y un haluro de 3-dimetilamino-propil-trifenilfosfonio o una sal del mismo en presencia de una base en condiciones de Wittig.

20 Un objeto adicional de la presente invención es un proceso para síntesis de olopatadina que comprende

a. hacer reaccionar un compuesto de fórmula



25 y un haluro de 3-dimetilamino-propil-trifenilfosfonio o una sal de mismo en presencia de una base en condiciones de Wittig, para dar un compuesto de fórmula

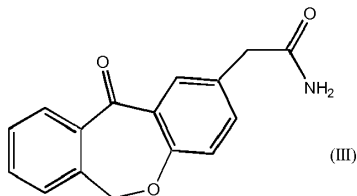


30 b. purificar un compuesto de fórmula II por cristalización fraccionada de la sal p-toluenosulfonato correspondiente.

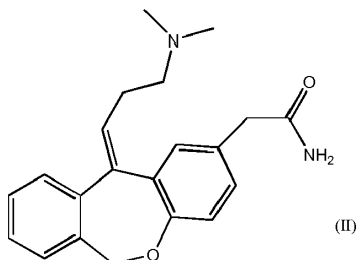
Es un objeto adicional de la invención el compuesto sal p-toluenosulfonato de 11-[(Z)-3-(dimetilamino)-propilideno]-6,11-dihidrodibenz[b,e]-oxepin-2-acetamida como compuesto intermedio clave en la preparación de un producto final olopatadina de alta pureza.

- 5 Un objeto adicional de la presente invención es un proceso para síntesis de olopatadina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma que comprende

a. hacer reaccionar un compuesto de fórmula



- 10 y un haluro de 3-dimetilamino-propil-trifenilfosfonio o una sal del mismo en condiciones de Wittig para dar un compuesto de fórmula



- 15 b. purificar un compuesto de fórmula II por cristalización fraccionada de la sal p-toluenosulfonato correspondiente;
c. hidrolizar el isómero Z puro así obtenido de fórmula II para dar olopatadina y convertir opcionalmente el mismo en una sal correspondiente farmacéuticamente aceptable.

20 Así, es evidente que el método que el objeto del método de la invención constituye una alternativa de síntesis eficiente y económica para la preparación de olopatadina, adecuada para la producción industrial; adicionalmente, el número reducido de pasos de síntesis y los buenos rendimientos obtenidos, proporcionan beneficios notables en términos de costes y eficiencia del proceso.

25 Un rasgo característico de la invención reside en que la reacción de Wittig se lleva a cabo sobre un derivado de dibenz[b,e]oxepin-11-ona-amida.

Con arreglo al conocimiento de los inventores, la introducción de la cadena dimetilaminopropilideno en un resto acético protegido con amida primaria en condiciones de Wittig no se conoce en la técnica ni ha sido sugerido por
30 ninguna referencia de la técnica anterior.

Aunque la técnica anterior implica una protección genérica del resto acético, la misma lleva a cabo la reacción de Wittig sobre un sustrato ácido; y los inventores han confirmado que los derivados éster no resisten las condiciones de Wittig y sufren proceso de hidrólisis.

35 Por el contrario, la protección del resto ácido como derivado amida permite reducir la cantidad de reactivos y convertir completamente el material de partida en olopatadina-amida.

Además, la reacción de Wittig realizada sobre un sustrato amida conforme a la invención proporciona, sorprendentemente, un producto que está fuertemente enriquecido en el isómero Z (Z/E= 75/25) y, por tanto, es adecuado para seguir el paso de purificación orientado a la separación del ingrediente activo Z-puro deseado.

Por ejemplo, la reacción de Wittig conforme a la invención utilizando aproximadamente 2,5 equivalentes de reactivo y alrededor de 5,5 equivalentes de base da como resultado una conversión prácticamente cuantitativa de un compuesto de fórmula III en una mezcla de diastereoisómeros de olopatadina-amida de fórmula II, con una ratio Z/E aproximada de 75/25.

De hecho, parece que es esencial disponer de un derivado enriquecido en la forma Z a fin de simplificar el paso de purificación que se lleva a cabo predominantemente por cristalización fraccionada.

Por tanto, el proceso de la invención no precisa un paso adicional de esterificación después de la reacción de Wittig así como purificación por cromatografía en columna a fin de evitar una pérdida inútil de rendimiento.

5 La saponificación subsiguiente no sufre isomerización y proporciona un producto final altamente puro.

Una realización práctica del proceso objeto de la presente invención comprende combinar una sal de fosfonio, haluro de 3-dimetilamino-propil-trifenilfosfonio o una sal del mismo, con una base para proporcionar una mezcla de reacción que comprende el iluro de fósforo correspondiente que se hace reaccionar con sustrato, amida 11-oxo-6,11-dihidrodibenzo [e, e]oxepin-2-il)-acética, en condiciones de Wittig.

Una realización práctica preferida del proceso objeto de la presente invención comprende convertir ácido 11-oxo-6,11-dihidro-dibenzo-[b,e]-oxepin-2-acético disponible comercialmente en una amida de fórmula III; combinar un haluro de 3-dimetilamino-propil-trifenil-fosfonio o una sal del mismo, con una base, preferiblemente butil-litio para proporcionar una mezcla de reacción que se hace reaccionar con dicha amida de fórmula III en condiciones de Wittig, preferiblemente en presencia de un disolvente tipo éter; purificar la amida de fórmula II así obtenida (mezcla E/Z aproximada 25/75) por cristalización como sal p-toluenosulfonato en un disolvente alcohólico, preferiblemente metanol, para dar la sal de olopatadina-amida altamente pura enriquecida en forma Z; opcionalmente, recrystallizar en disolvente alcohólico, preferiblemente en metanol; hidrolizar la sal p-toluenosulfonato de olopatadina-amida, preferiblemente en presencia de una base, para liberar la base libre olopatadina; y convertir dicha base libre en la sal hidrocloreto correspondiente.

Para mejor ilustración de la invención, se proporcionan a continuación los ejemplos siguientes.

25 Ejemplo 1 Síntesis de 11-oxo-6,11-dihidrodibenzo[b,e]oxepin-2-acetamida

Una suspensión de ácido 11-oxo-6,11-dihidro-dibenzo-[b,e]-oxepin-2-acético (47 g, 0,1752 moles) en tolueno se calentó a 90 °C. Se añadió cloruro de tionilo (22,9 g, 0,1927 moles) y la mezcla se agitó durante 4 horas a 90 °C.

Después de la conversión completa, se eliminaron el disolvente y el exceso de reactivo por destilación, y el residuo se diluyó con tetrahidrofurano, y se añadió luego a una solución de amoníaco al 30% en peso en agua (85,5 ml) a 15 °C. El título de fórmula III se aisló por filtración a 0 °C (44,3 g, rendimiento 95%).

35 Ejemplo 2 Síntesis de 11-[(Z)-3-(dimetilamino)-propilideno]-6,11-dihidro-dibenzo-[b,e]-oxepin-2-acetamida y conversión en la sal p-toluenosulfonato correspondiente.

A una suspensión de hidrobromuro de bromuro de 3-dimetilamino propil-trifenilfosfonio (285 g, 0,5615 moles) en tetrahidrofurano anhidro (600 ml) se añadió a 5 °C una solución 2,5 molar de BuLi en n-hexano (491,6 ml, 1,2291 moles) y se calentó a 25 °C. La solución se añadió a una suspensión de un compuesto de fórmula III (60 g, 0,2245 moles) en THF anhidro (600 ml) a 66 °C. La mezcla se agitó a 66 °C durante 4 horas. Una vez completada la reacción, el exceso de iluro y BuLi se extinguió con una solución de cloruro de amonio al 10% en peso en agua y los compuestos orgánicos se extrajeron en diclorometano, desechándose la capa acuosa residual. La fase orgánica se lavó luego 2 veces con ácido clorhídrico 4N y se desechó la capa orgánica residual. Las capas acuosas se recogieron y el pH se ajustó a un valor de 13 con una solución de hidróxido de sodio al 30% en peso en agua, extrayéndose el compuesto de fórmula II con IPAC, concentrándose y diluyéndose finalmente con metanol.

Se obtuvo así el compuesto del título de fórmula II se obtuvo ácido con una ratio Z/E aproximada de 75/25 en una solución metanólica (250 ml, 62,1 g, rendimiento 83%). Se añadió ácido p-toluenosulfónico monohidratado (38,5 g, 0,2024 moles) a la mezcla metanólica obtenida de un compuesto de fórmula II a la temperatura ambiente, y la sal p-toluenosulfonato correspondiente se aisló por filtración a 0°C y se recrystallizó en metanol para dar la sal p-toluenosulfonato 11-[(Z)-3-(dimetilamino)-propilideno]-6,11-dihidro-dibenzo-[b,e]-oxepin-2-acetamida (50,7 g, rendimiento cuantificado por ciento, isómero Z signo >99,5%).

¹H-NMR (600MHz, DMSO-d₆): δ=2,25 (s, 3H, CH₃C₆H₅SO₃H); 2,71 (m, 2H, CH₂C=C); 2,73 (s, 6H, N(CH₃)₂); 3,24 (m, 2H, CH₂N(CH₃)₂); 3,30 (s, 2H, CH₂CONH₂); 5,16 (m, 2H, CH₂O); 5,59 (m, 1H, C=CHCH₂); 6,75 (dd, J=8,4, 1H, Ar); 6,84 (s, 1H, NH₂); 7,04 (m, J=2,1, 1H, Ar); 7,06 (m, J=8,4, 2,1, 1H, Ar); 7,08 (dd, J=8,0, 2H, Ar); 7,25 (dd, J=7,6, 1,2, 1H, Ar); 7,30 (m, J=7,6, 1,2, 1H, Ar); 7,35 (m, J=7,6, 1H, Ar); 7,36 (m, J=7,6, 1,2, 1H, Ar); 7,42 (s, 1H, NH₂); 7,45 (dd, J=8,0, 2H, Ar); 9,25 (s, 1H, NH⁺).

¹³C-NMR (20 MHz, DMSO-d₆): δ= 20,7 (CH₃C₆H₅SO₃H); 24,8 (CH₂C=C); 39,4 (CH₂CONH₂); 42,2 (N(CH₃)₂); 55,8 (CH₂N(CH₃)₂); 69,5 (CH₂O); 119,1 (Ar); 122,7 (Ar); 125,4 (Ar); 125,8 (Ar); 126,5 (Ar); 127,8 (Ar); 128,0 (Ar); 128,6

(C=CHCH₂); 129,0 (Ar); 130,3 (Ar); 131,5 (Ar); 133,5 (Ar); 137,5 (Ar); 141,3 (Ar); 144,4 (C=CHCH₂); 145,7 (Ar); 153,6 (Ar); 172,5 (CONH₂).

Ejemplo 3

5

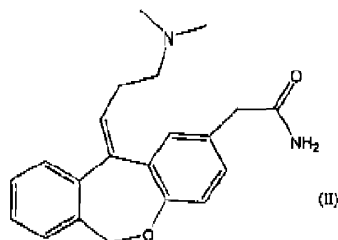
Síntesis de ácido 11-[*(Z)*]-3-(dimetilamino)-propilideno]-6,11-dihidro-dibenz-[*b,e*]-oxepin-2-acético.

10 A una suspensión en diclorometano (13,2 ml) y metanol (0,6 ml) de sal p-toluenosulfonato de un compuesto de fórmula II (1,32 g, 0,002595 moles) se añadió una solución al 5% en peso de bicarbonato de sodio en agua (6,6 g, 0,003928 moles). La mezcla se agitó durante 15 minutos y la capa acuosa residual se desechó. La capa orgánica se lavó con una solución al 5% en peso de bicarbonato de sodio en agua (4,0 g, 0,002381 moles). Se desechó la capa acuosa residual y la fase orgánica se concentró, se diluyó con metanol (6 ml) y se añadió una solución 5 M de hidróxido de potasio en agua (4,16 ml, 0,0208 moles). La mezcla se agitó a 70° C durante 8 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla se enfrió a la temperatura ambiente, y se neutralizó a pH 11 con ácido clorhídrico 6N. El compuesto de fórmula I se purificó por absorción en resina DIAION SK1B (23 ml, 0,0506 moles) y se recuperó por lavado con una solución de amoníaco al 5% en agua (511 g). Finalmente, se añadió alcohol isopropílico (20 ml) y se evaporó el disolvente para dar el compuesto del título (0,388 g, rendimiento 44,3%).

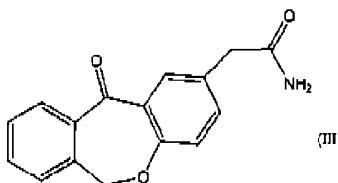
15

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar olopatadina **caracterizado por que** un compuesto de fórmula



Se prepara por reacción de un compuesto de fórmula



y un haluro de 3-dimetilamino-propil-trifenilfosfonio o una sal del mismo en presencia de una base en condiciones de Wittig.

2. Un proceso conforme a la reivindicación 1, en el cual se utiliza hidrobromuro de bromuro de 3-dimetilamino-propil-trifenilfosfonio.

3. Un proceso conforme a la reivindicación 1 en el cual dicha base es n-butil-litio.

4. Un proceso conforme a la reivindicación 1 en el cual dicha reacción de un compuesto de fórmula III y un haluro de 3-dimetilamino-propil-trifenilfosfonio o una sal del mismo se lleva a cabo en un disolvente tipo éter.

5. Un proceso conforme a la reivindicación 4 el cual dicho disolvente es tetrahidrofurano.

6. Un proceso conforme a la reivindicación 1 en el cual la sustancia reaccionante y el compuesto de fórmula III se utilizan en una ratio molar comprendida entre 2,0 y 4,0.

7. Un proceso conforme a la reivindicación 6 en el cual la ratio molar es 2,5: 1.

8. Un proceso conforme a la reivindicación 1 el cual la base y el compuesto de fórmula III se utilizan en una ratio molar comprendida entre 4,0 y 7,0.

9. Un proceso conforme a la reivindicación 8, en el cual la ratio molar es 5,5:1.

10. Un proceso conforme a la reivindicación 1, en el cual dicha reacción se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre -20° C y 70 °C.

11. Un proceso conforme a la reivindicación 1, que comprende adicionalmente

- a. convertir un compuesto de fórmula II en la sal p-toluenosulfonato correspondiente;
- b. purificar dicha sal por cristalización fraccionada;
- c. neutralizar la sal p-toluenosulfonato Z-pura;
- d. hidrolizar el isómero Z-puro de fórmula II así obtenido para dar olopatadina; y
- e. convertir opcionalmente la misma en una sal correspondiente farmacéuticamente aceptable.

12. Un proceso conforme a la reivindicación 11, en el cual el paso b se lleva a cabo por cristalización en metanol.

13. Un proceso conforme a la reivindicación 11, en el cual el paso d se lleva a cabo en presencia de hidróxido de sodio.

14. La sal p-toluenosulfonato de 11-[(Z)-3-(dimetilamino)-propilideno]-6,11-dihidroindenz[b,e]-oxepin-2-acetamida.