

SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
EIDGENÖSSISCHES INSTITUT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(11) **CH** **698 773 B1**

(51) Int. Cl.: **C07D 313/12** (2006.01)

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

(12) **PATENTSCHRIFT**

(21) Anmeldenummer: 01283/09

(22) Anmeldedatum: 07.02.2008

(43) Anmeldung veröffentlicht: 21.08.2008

(30) Priorität: 16.02.2007 JP 2007-037185

(24) Patent erteilt: 30.06.2011

(45) Patentschrift veröffentlicht: 30.06.2011

(73) Inhaber:
Sumitomo Chemical Company, Limited, 27-1,
Shinkawa 2-chome
Chuo-ku, Tokyo 104-8260 (JP)

(72) Erfinder:
Taketo Hayashi, Hyogo (JP)
Tadashi Katsura, Osaka (JP)
Kei Komatsu, Osaka (JP)
Masahide Tanaka, Hyogo (JP)

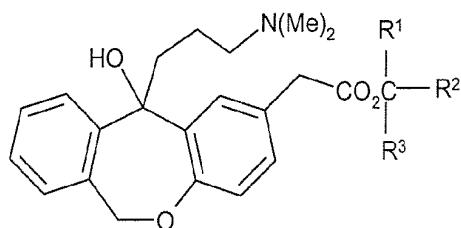
(74) Vertreter:
BOHEST AG, Postfach 160
4003 Basel (CH)

(86) Internationale Anmeldung:
PCT/JP 2008/052473

(87) Internationale Veröffentlichung:
WO 2008/099900

(54) **Verfahren zur Herstellung einer Dibenzoxepin-Verbindung.**

(57) Olopatadin, das als ein Medikament nützlich ist, kann effizient und gewerblich vorteilhaft hergestellt werden, indem ein Dibenzoxepin-Derivat, dargestellt durch die Formel (I):



(I)

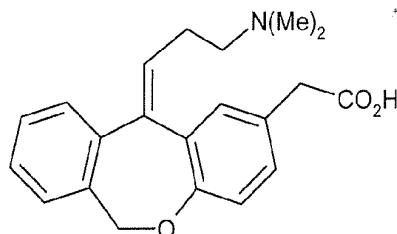
(worin Me eine Methylgruppe bedeutet und jedes von R¹, R² und R³ unabhängig eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet), oder ein Salz davon in einem Lösungsmittel in Gegenwart einer Säure erhitzt wird.

Beschreibung**Technisches Gebiet**

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Olopatadin, das als ein Medikament nützlich ist.

Stand der Technik

[0002] Olopatadin ((Z)-11-(3-Dimethylaminopropyliden)-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-2-essigsäure) ist eine durch die Formel (II):



(II)

dargestellte Verbindung, und sie ist eine pharmazeutische Verbindung, die als ein antiallergisches Agens nützlich ist und bei allergischer Rhinitis, Nesselsucht oder Ähnlichem anzuwenden ist.

[0003] Wenn (Z)-11-(3-Dimethylaminopropyliden)-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-2-essigsäure über ein chemisches Syntheseverfahren hergestellt wird, wird in der Regel gleichzeitig sein E-Isomer gebildet. Um also mehr von dem angestrebten Z-Isomer zu erhalten, muss das E-Isomer zum Z-Isomer isomerisiert werden.

[0004] JP-B-5-86 925 und JP-B-7-116 174 beschreiben, dass wenn die angestrebte Verbindung als eine E/Z-Mischung erhalten wird, die Isomere mittels Säulenchromatographie oder Umkristallisation oder Ähnlichem getrennt werden können, und dass, sofern nötig, das cis-Isomer (Z-Isomer) mittels einer Rückfluss-Behandlung in Essigsäure in Gegenwart eines geeigneten Säurekatalysators wie etwa p-Toluolsulfonsäure während 1 bis 24 Stunden zum trans-Isomer (E-Isomer) isomerisiert werden kann.

[0005] Des Weiteren beschreibt J. Med. Chem., 35, 2074–2084 (1992), dass 11-(3-Dimethylaminopropyliden)-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-2-essigsäuremethylester verseift wird, um eine entsprechende Carbonsäure als eine Mischung von E/Z-Isomeren (E : Z = 1 : 2) zu erhalten, und dass das E-Isomer aus der Mischung durch eine Säule isoliert und dann eine Essigsäurelösung des E-Isomeren in Gegenwart von p-Toluolsulfonsäure während 24 Stunden auf 100 °C erhitzt wird, um die Isomerisierung zu bewirken, wodurch eine Mischung der E/Z-Isomeren (E : Z = 65 : 35) erhalten wird.

[0006] Es wurde jedoch noch kein Verfahren gefunden, das in der Lage wäre, das angestrebte Z-Isomer effizienter herzustellen.

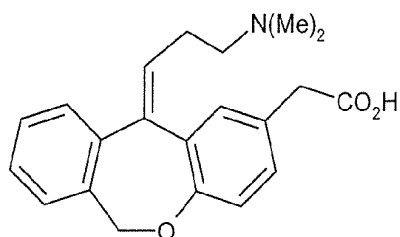
Offenbarung der Erfindung

[0007] Die vorliegende Erfindung stellt ein Verfahren zur effizienten und gewerblich vorteilhaften Herstellung von Olopatadin bereit, das als ein Medikament nützlich ist.

[0008] Erfindungsgemäss kann das Z-Isomer, das durch die folgende Formel (II) dargestellt ist, effizient erhalten werden, indem eine Esterverbindung, die durch die folgende Formel (I) dargestellt ist, in einem Lösungsmittel in Gegenwart einer Säure erhitzt wird.

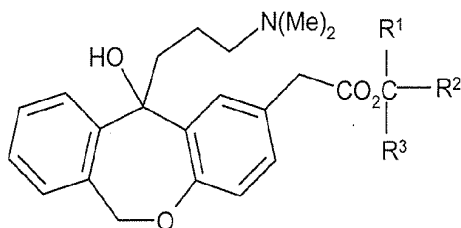
Die Erfindung betrifft also:

[0009] [1] Ein Verfahren zur Herstellung von (Z)-11-(3-Dimethylaminopropyliden)-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-2-essigsäure, dargestellt durch die Formel (II):



(II)

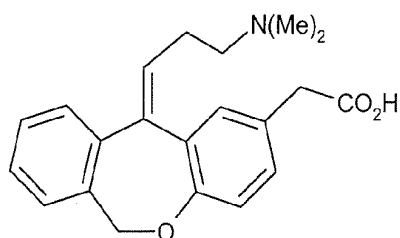
(worin Me eine Methylgruppe darstellt), oder eines Säureadditionssalzes davon (hier im Folgenden als Verbindung (II) angesprochen), umfassend das Erhitzen eines 11-(3-Dimethylaminopropyl)-11-hydroxydibenzoxepinessigsäure-tert-alkylesters, dargestellt durch die Formel (I):



(I)

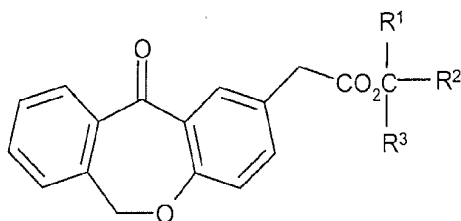
(worin Me dieselbe Bedeutung hat wie oben; und jedes von R^1 , R^2 und R^3 unabhängig eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet) oder eines Säureadditionssalzes davon (hier im Folgenden als Verbindung (I) angesprochen) in einem Lösungsmittel in Gegenwart einer Säure;

[2] ein Verfahren zur Herstellung von (Z)-11-(3-Dimethylaminopropyliden)-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-2-essigsäure, dargestellt durch die Formel (II):



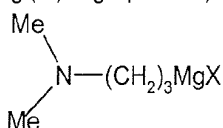
(II)

(worin Me eine Methylgruppe darstellt), oder eines Säureadditionssalzes davon, gekennzeichnet durch eine Reaktion eines 11-Oxidibenzoxepinessigsäure-tert-alkylesters (hier im Folgenden als Verbindung (III) angesprochen), dargestellt durch die Formel (III):



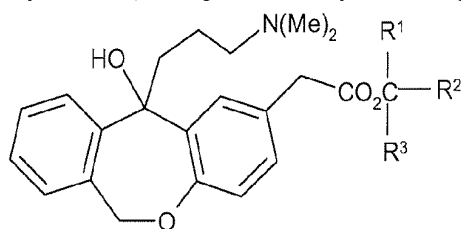
(III)

(worin jedes von R^1 , R^2 und R^3 unabhängig eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet) mit einem Grignard-Reagens (hier im Folgenden als Verbindung (IV) angesprochen) dargestellt durch die Formel (IV):



(IV)

(worin Me dieselbe Bedeutung hat wie oben; und X ein Chlor- oder Bromatom darstellt), und Erhitzen des so erhaltenen 11-(3-Dimethylaminopropyl)-11-hydroxydibenzoxepinessäure-tert-alkylesters, dargestellt durch die Formel (I):



(I)

(worin R^1 , R^2 , R^3 und Me dieselben Bedeutungen haben wie oben) oder eines Säureadditionssalzes davon in einem Lösungsmittel in Gegenwart einer Säure;

[3] das Herstellungsverfahren nach obigem [1] oder [2], worin die Säure Chlorwasserstoff ist;

[4] das Herstellungsverfahren nach einem der obigen [1] bis [3], worin das Lösungsmittel ein organisches Lösungsmittel ist;

[5] das Herstellungsverfahren nach einem der obigen [1] bis [3], worin das Lösungsmittel ein aus einem organischen Lösungsmittel und Wasser gemischtes Lösungsmittel ist;

[6] das Herstellungsverfahren nach obigem [4] oder [5], worin das organische Lösungsmittel Toluol ist;

[7] das Herstellungsverfahren nach einem der obigen [1] bis [6], worin R^1 , R^2 und R^3 eine Methylgruppe sind; und

[8] das Herstellungsverfahren nach einem der obigen [1] bis [7], worin das Erhitzen bei 50° bis 150 °C durchgeführt wird.

[0009] Die Erfindung wird hier im Folgenden in Einzelheiten beschrieben werden.

(Schritt 1) Verbindung (III) + Verbindung (IV) # Verbindung (I)

[0010] Verbindung (I) kann durch eine Reaktion der Verbindung (III) mit Verbindung (IV) hergestellt werden.

[0011] Beispiele eines Lösungsmittels, das in der Reaktion verwendet wird, schliessen Ether (wie etwa Tetrahydrofuran, Diethylether und Diisopropylether), aromatische Kohlenwasserstoffe (wie etwa Toluol und Xylol) und Ähnliches, sowie daraus gemischte Lösungsmittel, ein; und die Reaktionstemperatur ist im Allgemeinen bei 0° bis 50 °C.

[0012] Die Verbindung (IV) (d.h. ein 3-Dimethylaminopropylmagnesiumhalogenid), die hier verwendet wird, kann beispielsweise aus einem 3-Dimethylaminopropylhalogenid (3-Dimethylaminopropylchlorid oder -bromid) und Magnesium hergestellt werden. Die Verbindung (IV) wird in einer Menge von im Allgemeinen 1 bis 2 mol, vorzugsweise von 1,1 bis 1,7 mol pro mol der Verbindung (III) verwendet. Es ist bevorzugt, dass die Reaktion durchgeführt wird, indem die Verbindung (IV) in einem geeigneten Lösungsmittel (wie etwa Tetrahydrofuran oder einem aus Toluol und Tetrahydrofuran gemischten Lösungsmittel) in einer Konzentration von ungefähr 10 bis 40% gelöst wird und die erhaltene Lösung allmählich tropfenweise zu einer Lösung der Verbindung (III) in einem Lösungsmittel (wie etwa Tetrahydrofuran) hinzugegeben wird. Die Temperatur der Flüssigkeit zur Zeit der tropfenweisen Zugabe ist im Allgemeinen bei 0° bis 50 °C, vorzugsweise bei 10° bis 30 °C. Die Dauer der tropfenweisen Zugabe ist im Allgemeinen 1 bis 10 Stunden, vorzugsweise 1 bis 3 Stunden. Des Weiteren ist es bevorzugt, dass nach der Vervollständigung der tropfenweisen Zugabe während etwa 0,5 bis 5 Stunden gerührt wird, um der Reaktion einen genügenden Fortschritt zu ermöglichen.

[0013] Nachdem festgestellt worden ist, dass die Reaktion nach obigem Verfahren genügend fortgeschritten ist, kann die Verbindung (I) unter Durchführung einer üblichen Nachbehandlungsprozedur, z.B. eines Verfahrens wie etwa der Extraktion, der Auftrennung von flüssigen Phasen, dem Waschen, dem Trocknen (Entwässern), der Aufkonzentrierung und Ähnlichem, isoliert werden.

(Schritt 2) Verbindung (I) # Verbindung (II)

[0014] Verbindung (II) kann hergestellt werden, indem die Verbindung (I) in einem Lösungsmittel in Gegenwart einer Säure erhitzt wird.

[0015] Beispiele für die Säure schliessen Chlorwasserstoff und Schwefelsäure ein, und Chlorwasserstoff ist bevorzugt. Chlorwasserstoff kann in einer gasförmigen Form oder als Salzsäure verwendet werden. Die verwendete Menge der Säure ist bevorzugt von etwa 1 bis 5 mol pro mol der Verbindung (I).

[0016] Bezüglich des Lösungsmittels ist ein organisches Lösungsmittel oder eine Mischung aus einem organischen Lösungsmittel und Wasser bevorzugt. Das Mischungsverhältnis des organischen Lösungsmittels zu Wasser ist im Allgemeinen von 10 : 1 bis 10 : 3 nach Volumina. Beispiele des organischen Lösungsmittels schliessen Ester (wie etwa Ethylacetat, Propylacetat, Butylacetat, Ethylpropionat, Propylpropionat und Butylpropionat), Ether (wie etwa Diethylether, tert-Butylmethylether, Diethylenglycoldimethylether, Diethylenglycoldibutylether, Diethylenglycoldiethylether, 1,2-Dimethoxyethan und Tetrahydrofuran), Amide (wie etwa N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon und 1,3-Dimethyl-2-imidazolidinon), Ketone (wie etwa Methylisobutylketon, Methyläthylketon, Cyclohexanon und Cyclopentanon), Nitrile (wie etwa Acetonitril und Propionitril), Alkohole (wie etwa Methanol, Ethanol, 1-Propanol, 2-Propanol, 1-Butanol und 2-Butanol), halogenierte Kohlenwasserstoffe (wie etwa Methylchlorid, Chloroform und Chlorbenzol), aromatische Kohlenwasser-

stoffe (wie etwa Toluol und Xylol) und Nitrobenzol ein, und Toluol ist bevorzugt. Die verwendete Menge des Lösungsmittels ist nicht besonders eingeschränkt, solange es eine Menge ist, die zur vollständigen Auflösung der Verbindung (I) befähigt ist, und im Allgemeinen beträgt sie von 1 bis 5 l, bevorzugt von 1,5 bis 2,5 l, bezogen auf 1 kg der Verbindung (I).

[0017] Die Erhitzungstemperatur ist im Allgemeinen von 50 °C bis 150 °C, bevorzugt von 80 °C bis 110 °C. Die Dauer der Reaktion hängt von der Temperatur, der eingesetzten Menge der Rohmaterialien und Ähnlichem ab, und sie beträgt im Allgemeinen von 0,5 Stunden bis 20 Stunden, bevorzugt von 2 Stunden bis 10 Stunden. Diese Reaktion wird bevorzugt unter Rühren durchgeführt. Auf diese Weise können die Dehydrationsreaktion und die Esterspaltungsreaktion der Verbindung (I) und die Isomerisierung vom E- zum Z-Isomer der gebildeten Verbindung fortschreiten.

[0018] In dem Fall, wo Chlorwasserstoffgas als die Säure verwendet wird, ist es bevorzugt, dass die Reaktion in einem Autoklaven durchgeführt wird. Des Weiteren ist es in dem Fall, wo Salzsäure oder Schwefelsäure als die Säure verwendet wird, bevorzugt, dass Wasser zum Zwecke der Beschleunigung der Isomerisierungsreaktion nach dem Erhitzen azeotrop abdestilliert wird. Die azeotrope Destillation des Wassers kann unter Verwendung einer bekannten Destillationsmethode, beispielsweise unter Verwendung eines Wasserabscheiders, durchgeführt werden. In der Reaktionslösung, aus der das Wasser azeotrop abdestilliert worden ist, ist die Verbindung (II) in einer an Z-Isomer reichen Form vorhanden; indem aber das Lösungsmittel aus der Reaktionslösung abdestilliert wird, kann die Verbindung (II) als ein der verwendeten Säure entsprechendes Säureadditionssalz erhalten werden. Die Reinigung kann auch mittels Umkristallisierung aus einem geeigneten Lösungsmittel (beispielsweise einem aus Aceton und Wasser gemischten Lösungsmittel) durchgeführt werden.

[0019] Des Weiteren kann das Säureadditionssalz der Verbindung (II) mittels einer Alkalibehandlung unter Verwendung eines üblichen Verfahrens in die säurefreie Verbindung (II) umgewandelt werden.

[0020] Die Verbindung (III), die in der vorliegenden Erfindung die Rohmaterialverbindung ist, kann über eine Reaktion von (11-Oxo-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-2-yl)essigsäure, die nach einer Methode wie in J. Med. Chem. 19, 941 (1976), J. Med. Chem. 20, 1499 (1977) oder JP-A-58-21 679 beschrieben, gebildet wurde, mit einer Verbindung, die dargestellt ist durch:



(worin R¹, R² und R³ dieselben Bedeutungen haben wie oben), in Gegenwart eines Entwässerungsmittels wie etwa Trifluoressigsäureanhydrid oder eines Säurekatalysators nach einer bekannten Methode zur Bildung eines tertiären Esters erhalten werden.

Beispiele

[0021] Die Erfindung wird hier im Folgenden unter Verweis auf die Beispiele beschrieben; die Erfindung ist aber nicht auf diese beschränkt. Das Verhältnis von E- zu Z-Isomer der gebildeten Verbindung wurde fussend auf einem Wert bestimmt, der mittels Hochleistungsflüssigchromatographie (HPLC) gemessen wurde. In den folgenden Beispielen beziehen sich Prozentzahlen, die nicht Flächenprozente einer mittels HPLC bestimmten Reinheit angeben, auf Gewichtsprozente.

Beispiel 1

Herstellung von

11-Hydroxy-11-(3-dimethylaminopropyl)-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-2-essigsäure-t-butylester.

[0022] Zu 121,4 g (0,5 mol) einer 65,1%igen wässrigen Lösung von 3-Dimethylaminopropylchloridhydrochlorid wurden 143 g Wasser, 110 ml Toluol und 146,4 g einer 25%igen wässrigen Natriumhydroxidlösung zugegeben, und die Mischung wurde bei etwa 25 °C während 30 Minuten gerührt. Zu der abgetrennten organischen Phase wurden 16,8 g Kaliumcarbonat zugegeben, um die organische Phase zu entwässern, welche dann filtriert wurde. Der Rückstand wurde mit 60 ml Toluol gewaschen und das Filtrat und die Waschlösungen wurden vereinigt, wodurch eine Toluollösung von 3-Dimethylaminopropylchlorid hergestellt wurde.

[0023] Zehn Milliliter (10 ml) Tetrahydrofuran (THF) und 0,73 g Magnesium wurden gemischt und es wurden 0,1 g 1,2-Dibromethan zur Aktivierung des Magnesiums zugegeben. Dann wurden 11,6 g der erhaltenen Toluollösung von 3-Dimethylaminopropylchlorid tropfenweise bei 37° bis 39 °C während 30 Minuten dazugegeben. Die Mischung wurde bei 50 °C während 1 Stunde gerührt, wodurch ein Grignardreagens hergestellt wurde.

[0024] Zu einer Lösung von 6,4 g (0,02 mol) 11-Oxo-6,11-dihydrodibenz [b, e] oxepin-2-essigsäure-t-butylester, gelöst in 35 ml Tetrahydrofuran, wurde das so erhaltene Grignardreagens tropfenweise bei 15° bis 20 °C während etwa 1 Stunde zugegeben. Die Mischung wurde bei derselben Temperatur während 30 Minuten gerührt und die erhaltene Reaktionsmischung wurde in eine aus 30 ml Wasser und 5,4 g Essigsäure gemischte Flüssigkeit gegossen. Dann wurde 28%ige wässrige Ammoniaklösung dazugegeben um den pH der Mischung auf 9,6 einzustellen, und die Mischung wurde der Auftrennung der flüssigen Phasen unterzogen. Die abgetrennte organische Phase wurde mit 50 ml einer

15%igen Kochsalzlösung gewaschen und dann aufkonzentriert, wodurch 8,04 g 11-Hydroxy-11-(3-dimethylaminopropyl)-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-2-essigsäure-t-butylester erhalten wurden. Die offenbare Ausbeute war 97,7%.

[0025] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) #1,41 (s, 9H), 1,43–1,45 (m, 2H), 1,96 (q, $J = 8,4$ Hz, 1H), 2,19–2,26 (m, 2H), 2,26 (s, 6H), 3,20 (q, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,48 (s, 1H), 5,02 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 5,45 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 6,87 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,13–7,16 (m, 2H), 7,23 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,67 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,08 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H).

Beispiel 2

Herstellung von (Z)-11-(3-Dimethylaminopropyliden)-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-2-essigsäure-hydrochlorid (Olopatadin-hydrochlorid).

[0026] In einen Kolben wurden 10,0 g (0,0243 mol) 11-Hydroxy-11-(3-dimethylaminopropyl)-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-2-essigsäure-t-butylester und 20 ml Toluol eingefüllt und 3,8 g (0,03645 mol) 35%ige Salzsäure wurden dazugegeben. Das Verhältnis von E- zu Z-Isomer in der erhaltenen Reaktionsmischung betrug 85 : 15. Diese Reaktionsmischung wurde in einem Bad bei einer Temperatur zwischen 100° und 105 °C während 14 Stunden gerührt (das Rückflusieren begann, als die Innentemperatur 88 °C erreichte und die Temperatur auf 95 °C anstieg). Das Verhältnis von E- zu Z-Isomer war zu dieser Zeit 66 : 33. Dann wurde ein Wasserabscheider daran befestigt und es wurde Wasser azeotrop abdestilliert (destillierte Menge: etwa 10 ml Toluol und etwa 1 ml Wasser). Die erhaltene Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und das Lösungsmittel wurde entfernt. Zu dem Rückstand wurden 100 ml Aceton und 1 ml Wasser zugegeben und die Mischung wurde während 4 Stunden gerührt. Dann wurde die Mischung auf 5 °C gekühlt, gefolgt von Filtration, und die erhaltenen Kristalle wurden mit 10 ml kaltem Aceton gewaschen. Die gewaschenen Kristalle wurden bei 50 °C getrocknet, wodurch 4,6 g Olopatadin-hydrochlorid erhalten wurden. Die mittels HPLC gemessene Reinheit wurde zu 91,8% für das Z-Isomer und zu 5,8% für das E-Isomer bestimmt.

(HPLC-Bedingungen)

[0027] Säule: Inertsil ODS-2, 5 μm (4,6 mm Innendurchmesser $\times$ 15 cm)

Mobile Phase A: 5 mmol einer wässrigen Lösung von Natriumdodecylsulfat ($\text{pH} = 3,0$, H_3PO_4)

Mobile Phase B: Acetonitril

A/B = 5/5 # 3/7 (20 min)

Flussrate: 1,0 ml/min

Säulentemperatur: 30 °C

Detektionswellenlänge: UV 254 nm

Beispiel 3

[0028] (Z)-11-(3-Dimethylaminopropyliden)-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-2-essigsäure-hydrochlorid (Olopatadin-hydrochlorid)

[0029] In einen teflonbeschichteten 100-ml-Autoklaven wurden 5,0 g (0,0122 mol) 11-Hydroxy-11-(3-dimethylaminopropyl)-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-2-essigsäure-t-butylester und 10 ml Toluol gegeben und 0,63 g (0,0173 mol) Chlorsauerstoffgas wurden bei 20 °C als Gasblasen dazugegeben. Dann wurde der Autoklav hermetisch verschlossen und die Mischung wurde bei einer Temperatur zwischen 90 °C und 97 °C während 8 Stunden gerührt, und dann wurde die erhaltene Reaktionsmischung auf 25 °C abgekühlt. Das Verhältnis von E- zu Z-Isomer betrug zu dieser Zeit 3,5 : 96,5. Die Reaktionsmischung wurde durch Hinzugeben von 10 ml Toluol verdünnt, gefolgt von Filtration, und die erhaltenen Kristalle wurden mit 20 ml Toluol und dann mit 20 ml Aceton gewaschen. Die gewaschenen Kristalle wurden bei 50 °C getrocknet, wodurch 3,8 g (0,0101 mol) Olopatadin-hydrochlorid erhalten wurden. Die offenbare Ausbeute betrug 83%. Die mittels HPLC gemessene Reinheit wurde zu 97,5% für das Z-Isomer und zu 1,1% für das E-Isomer bestimmt.

[0030] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) # 2,73 (s, 6H), 2,77 (t, $J = 7,6$, 7,2 Hz, 2H), 3,25 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 3,55 (s, 2H), 5,21 (brs, 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 (brs, 1H), 12,31 (brs, 1H).

Vergleichsbeispiel

Herstellung von 11-Oxo-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-2-essigsäure-t-butylester

[0031] In einen 1-l-Vierhalskolben wurden 60,4 g (0,225 mol) (11-Oxo-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-2-yl)essigsäure und 300 ml Toluol gegeben und es wurden 49,6 g (0,236 mol) Trifluoressigsäureanhydrid dazugegeben und die Mischung wurde bei ungefähr 20 °C während 1 Stunde gerührt. Hundert Milliliter (100 ml) t-Butanol wurden dazugegeben und die Mischung wurde bei etwa 20 °C während 2 Stunden gerührt und wurde des Weiteren bei 80 °C während 2 Stunden gerührt. Dann wurde die Mischung auf etwa 20 °C abgekühlt und es wurden 600 ml Wasser dazugegeben und die Mischung wurde während 20 Minuten gerührt und dann einer Auftrennung der flüssigen Phasen unterzogen. Die abgetrennte organische Phase wurde der Reihe nach mit 400 ml Wasser und einer Lösung, erhalten durch Auflösen von 6,2 g (0,045 mol) Kaliumcarbonat in 100 ml Wasser, gewaschen. Zu der gewaschenen organischen Phase wurden 3,0 g Aktivkohle zugegeben und

die Mischung wurde gerührt und dann durch einen Büchnertrichter filtriert, um die Aktivkohle abzutrennen. Die Aktivkohle auf dem Büchnertrichter wurde des Weiteren mit 50 ml Toluol gewaschen. Das ursprüngliche Filtrat und die Waschlösungen wurden vereinigt und die Mischung wurde unter verringertem Druck eingedunstet, wodurch 58,3 g der Titelverbindung erhalten wurden. Die offenbare Ausbeute war 79,9% und die mittels HPLC gemessene Reinheit wurde zu 99,1% bestimmt.

(HPLC-Bedingungen)

[0032] Säule: Inertsil ODS-2, 5 μm (4,6 mm Innendurchmesser $\times$ 15 cm)

Mobile Phase: eine 0,02%ige wässrige Lösung von Trifluoressigsäure/Acetonitril = 5/5 # 3/7 (30 min)

Flussrate: 1,0 ml/min Säulentemperatur: 30 °C Detektionswellenlänge: UV 254 nm

(Physikalische Daten)

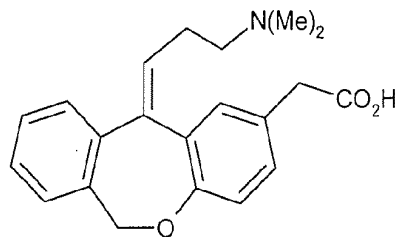
[0033] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,45 (s, 9H), 3,55 (s, 2H), 5,17 (s, 2H), 7,02 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,40-7,48 (m, 3H), 7,54 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 2,4 Hz, 1H).

Gewerbliche Anwendbarkeit

[0034] Erfindungsgemäss kann Olopatadin, das als ein Medikament nützlich ist, effizient und gewerblich vorteilhaft hergestellt werden.

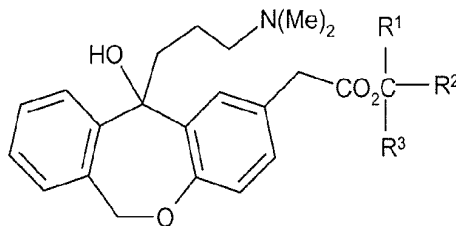
Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von (Z)-11-(3-Dimethylaminopropyliden)-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-2-essigsäure, dargestellt durch die Formel (II):



(II)

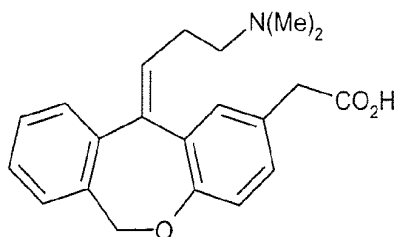
worin Me eine Methylgruppe darstellt, oder eines Säureadditionssalzes davon, dadurch gekennzeichnet, dass ein 11-(3-Dimethylaminopropyl)-11-hydroxydibenzoxepin-essigsäure-tert-alkylester, dargestellt durch die Formel (I):



(I)

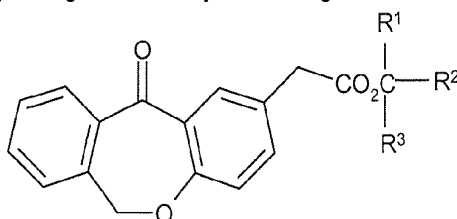
worin Me dieselbe Bedeutung hat wie oben; und jedes von R^1 , R^2 und R^3 unabhängig eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, oder ein Salz davon in einem Lösungsmittel in Gegenwart einer Säure erhitzt wird.

2. Verfahren zur Herstellung von (Z)-11-(3-Dimethylaminopropyliden)-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-2-essigsäure, dargestellt durch die Formel (II):



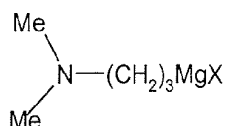
(II)

worin Me eine Methylgruppe darstellt, oder eines Säureadditionssalzes davon, dadurch gekennzeichnet, dass es die Reaktion eines 11-Oxidibenzoxepinissäure-tert-alkylesters, dargestellt durch die Formel (III):



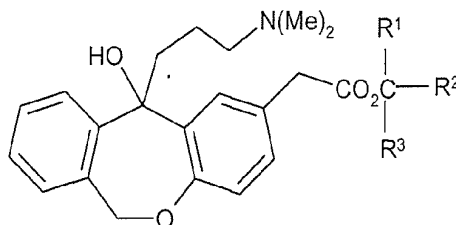
(III)

worin jedes von R¹, R² und R³ unabhängig eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, mit einem Grignard-Reagens, dargestellt durch die Formel (IV):



(IV)

worin Me dieselbe Bedeutung hat wie oben; und X ein Chlor- oder Bromatom darstellt, und das Erhitzen des so erhaltenen 11-(3-Dimethylaminopropyl)-11-hydroxydibenzoxepinissäure-tert-alkylesters, dargestellt durch die Formel (I):



(I)

worin R¹, R², R³ und Me dieselben Bedeutungen haben wie oben, oder eines Salzes davon in Gegenwart einer Säure umfasst.

3. Herstellungsverfahren nach Anspruch 1 oder 2, worin die Säure Chlorwasserstoff ist.
4. Herstellungsverfahren nach Anspruch 1 oder 2, worin das Lösungsmittel ein organisches Lösungsmittel ist.
5. Herstellungsverfahren nach Anspruch 1 oder 2, worin das Lösungsmittel ein aus einem organischen Lösungsmittel und Wasser gemischtes Lösungsmittel ist.
6. Herstellungsverfahren nach Anspruch 4, worin das organische Lösungsmittel Toluol ist.
7. Herstellungsverfahren nach Anspruch 5, worin das organische Lösungsmittel Toluol ist.
8. Herstellungsverfahren nach Anspruch 1, worin R¹, R² und R³ je eine Methylgruppe sind.
9. Herstellungsverfahren nach Anspruch 1, worin das Erhitzen bei 50° bis 150 °C durchgeführt wird.