



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 362 004**

51 Int. Cl.:
C07D 209/48 (2006.01)
A61K 31/16 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
C07D 307/93 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06712854 .6**
96 Fecha de presentación : **26.01.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1845084**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.10.2007**

54 Título: **Procedimiento para la producción de (Z)-1-fenil-1-(N,N-dietilaminocarbonil)-2-ftalimidometilciclopropa-
no.**

30 Prioridad: **28.01.2005 JP 2005-22188**
18.05.2005 JP 2005-145875

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
27.06.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
27.06.2011

73 Titular/es: **Sumitomo Chemical Company Limited**
27-1, Shinkawa 2-chome
Chuo-ku, Tokyo 104-8260, JP

72 Inventor/es: **Niimoto, Yoshihide;**
Kumazawa, Hiroharu y
Kawami, Koh

74 Agente: **Curell Aguilá, Marcelino**

ES 2 362 004 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 la producción de (Z)-1-fenil-1-(N,N-dietilaminocarbonil)-2-ftalimidometilciclopropano.

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para producir:

10 hidrocloruro de (Z)-1-fenil-1-(N,N-dietilaminocarbonil)-2-aminometilciclopropano, que resulta útil como antidepresivo, y el producto de reacción de:

(Z)-1-fenil-1-(N,N-dietilaminocarbonil)-2-hidroximetilciclopropano, un ortoéster y un ácido de brønsted que es una sal de iminio de fórmula (I) como un producto intermedio del mismo.

15 **Antecedentes de la técnica**

El (Z)-1-fenil-1-(N,N-dietilaminocarbonil)-2-ftalimidometilciclopropano (en adelante puede denominarse compuesto (Z)-ftalimidometilciclopropano) es un producto intermedio de un hidrocloruro de (Z)-1-fenil-1-(N,N-dietilaminocarbonil)-2-aminometilciclopropano (en adelante en ocasiones (Z)-1-fenil-1-(N,N-dietilaminocarbonil)-2-aminometilciclopropano se denomina compuesto (Z)-aminometilciclopropano, e hidrocloruro de (Z)-1-fenil-1-(N,N-dietilaminocarbonil)-2-aminometilciclopropano en ocasiones puede denominarse hidrocloruro de compuesto (Z)-aminometilciclopropano, respectivamente), que resulta útil como antidepresivo.

25 Convencionalmente, se ha conocido un procedimiento para producir el compuesto (Z)-ftalimidometilciclopropano, que comprende clorar (Z)-1-fenil-1-(N,N-dietilaminocarbonil)-2-hidroximetilciclopropano (en adelante puede denominarse compuesto (Z)-hidroximetilciclopropano) con cloruro de tionilo con el fin de obtener (Z)-1-fenil-1-(N,N-dietilaminocarbonil)-2-clorometilciclopropano, y hacer reaccionar el producto con una sal ftalimida (ver la patente JP 2964041-B).

30 **Exposición de la invención**

Un objetivo de la presente invención consiste en proporcionar un procedimiento para producir el compuesto (Z)-ftalimidometilciclopropano y además el hidrocloruro de compuesto (Z)-amidometilciclopropano con un rendimiento elevado mediante una operación simple en la que no se utiliza ningún reactivo que pueda generar dióxido de azufre, tal como cloruro de tionilo, y un solvente hidrocarburo halogenado de bajo punto de ebullición.

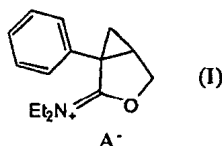
El objetivo y otros objetivos de la presente invención resultarán evidentes a partir de las descripciones siguientes.

Es decir, la presente invención se refiere a lo siguiente:

40 <1> Un procedimiento para producir (Z)-1-fenil-1-(N,N-dietilaminocarbonil)-2-ftalimidometilciclopropano, que comprende hacer reaccionar 2-ftalimidometilciclopropano, que comprende hacer reaccionar (Z)-1-fenil-1-(N,N-dietilaminocarbonil)-2-hidroximetilciclopropano con un ortoéster y un ácido de brønsted seleccionado de entre ácido metanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido sulfúrico y ácido clorhídrico, y después hacer reaccionar el producto de reacción con un agente ftalimidante.

<2> El procedimiento según <1>, en el que el producto de reacción de

50 (Z)-1-fenil-1-(N,N-dietilaminocarbonil)-2-hidroximetilciclopropano, un ortoéster y un ácido de brønsted es una sal de iminio de fórmula (I):



55 en la que A⁻ representa una base conjugada de un ácido de brønsted, estando definido dicho ácido de brønsted en <1>.

<3> El procedimiento según <1> o <2>, en el que el ácido de brønsted es ácido metanosulfónico.

60 <4> El procedimiento según cualquiera de <1> a <3>, en el que el ortoéster es un alquil-éster ortofórmico.

<5> El procedimiento según <4>, en el que el alquil-éster ortofórmico es ortoformato de trietilo u ortoformato de

trimetilo.

<6> El procedimiento según cualquiera de <1> a <5>, en el que el agente ftalimidante es (1) una sal potásico de ftalimida o (2) ftalimida y una base.

<7> El procedimiento según <6>, en el que la base es por lo menos una seleccionada de entre el grupo constituido por terc-butóxido potásico, metóxido sódico, carbonato potásico y trietilamina.

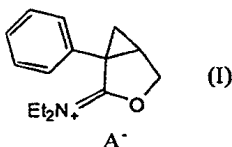
<8> El procedimiento según cualquiera de <1> a <7>, en el que el compuesto (Z)-hidroximetilciclopropano es el compuesto obtenido mediante la reacción de 2-oxo-1-fenil-3-oxabicyclo[3.1.0]hexano con dietilamina en presencia de un alcóxido de metal alcalino.

<9> El procedimiento para producir hidrocloreto de compuesto (Z)-aminometilciclopropano que comprende una etapa de reacción del compuesto (Z)-hidroximetilciclopropano con un ortoéster y un ácido de brønsted seleccionado de entre ácido metanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido sulfúrico y ácido clorhídrico, con el fin de obtener un producto de reacción; una etapa de reacción del producto de reacción con agente ftalimidante con el fin de obtener compuesto (Z)-ftalimidometilciclopropano,

una etapa de reacción del compuesto (Z)-ftalimidometilciclopropano con metilamina acuosa con el fin de obtener compuesto (Z)-aminometilciclopropano, y

una etapa de tratamiento del compuesto (Z)-aminometilciclopropano con ácido clorhídrico.

<10> Una sal de iminio de fórmula (I):



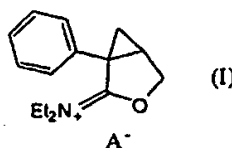
en la que A^- representa una base conjugada de un ácido de brønsted, seleccionando dicho ácido de brønsted de entre ácido metanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico y ácido clorhídrico.

<11> La sal de iminio según <10>, en la que A^- es $CH_3SO_3^-$.

Modo de puesta en práctica de la invención

A continuación se describe con mayor detalle la presente invención.

El procedimiento para producir el compuesto (Z)-ftalimidometilciclopropano de la presente invención incluye una primera etapa, en la que el compuesto (Z)-hidroximetilciclopropano se hace reaccionar con un ortoéster y un ácido de brønsted seleccionado de entre ácido metanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido sulfúrico y ácido clorhídrico (en adelante denominado ácido de brønsted de la invención) con el fin de producir una sal de iminio (en adelante denominada sal de iminio (I)), de fórmula (I):



en la que A^- representa una base conjugada de un ácido de brønsted tal como se ha indicado anteriormente, y una segunda etapa en la que la sal de iminio (I) se hace reaccionar con un agente ftalimidante.

La primera etapa puede llevarse a cabo, por ejemplo, mediante la mezcla del compuesto (Z)-hidroximetilciclopropano, un ortoéster y un ácido de brønsted de la invención en un solvente. Aunque el orden de adición no se encuentra particularmente limitado, resulta preferido un método de adición de un ortoéster al compuesto (Z)-hidroximetilciclopropano y después la adición de un ácido de brønsted.

El ortoéster no se encuentra particularmente limitado y pueden utilizarse algunos fácilmente disponibles. Entre los ejemplos de los mismos se incluyen los alquil-ésteres de ácido ortofónico (tales como ortoformato de trimetilo y ortoformato de trietilo), los alquil-ésteres de ácido ortoacético (tal como ortoacetato de trimetilo y ortoacetato de trietilo), los alquil-ésteres de ácido ortobutírico (tales como ortobutirato de trimetilo y ortobutirato de trietilo) y los

alquil-ésteres de ácido ortobenzoico (tales como ortobenzoato de trimetilo y ortobenzoato de trietilo), entre los que resultan preferidos los alquil-ésteres de ácido ortofórmico, resultando más preferidos el ortoformato de trimetilo y el ortoformato de trietilo.

5 La cantidad del ortoéster es preferentemente de entre 1 y 10 gramos equivalentes, basados en 1 gramo equivalente del compuesto (Z)-hidroximetilciclopropano, y más preferentemente entre 1,2 y 2 gramos equivalentes, de acuerdo con la prevención de la generación de materias residuales o productos secundarios y con la eficiencia de reacción.

Los ácidos de brønsted utilizados en la invención resultan fácilmente disponibles.

10 El ácido metanosulfónico resulta preferido, de acuerdo con la reactividad.

La cantidad del ácido de brønsted es preferentemente de entre 1 y 10 g equivalentes basados en 1 g equivalente del compuesto (Z)-hidroximetilciclopropano, y más preferentemente de entre 1 y 1,5 g equivalentes, de acuerdo con la completitud de la reacción o la eficiencia de la misma.

15 La primera etapa puede generalmente llevarse a cabo en un solvente, y un ortoéster también puede actuar de solvente. El solvente no se encuentra limitado con la condición de que no inhiba la reacción, y pueden utilizarse solos o en combinación solventes hidrocarburo tales como tolueno y solventes polares apróticos tales como N,N-dimetilformamida. La cantidad del solvente es preferentemente de 5 partes en peso o menos basadas en 1 parte en peso del compuesto (Z)-hidroximetilciclopropano.

La temperatura de reacción de la primera etapa es generalmente de entre 0°C y 100°C, y preferentemente de entre 20°C y 40°C. El tiempo de reacción generalmente es de entre 1 y 24 horas, y preferentemente de entre 1 y 10 horas.

25 En la mezcla de reacción tras completarse la primera etapa se encuentra contenida la sal de iminio (I), el contraión de la misma es la base conjugada del ácido de brønsted utilizado. La mezcla de reacción sin modificación puede utilizarse para la segunda etapa. Las primera y segunda etapas pueden llevarse a cabo en el mismo recipiente de reacción, denominada "one-pot". En este caso, antes de la segunda etapa la mezcla de reacción tras completarse la primera etapa puede concentrarse y sustituirse el solvente por otro solvente.

Además, puede aislarse la sal de iminio (I) mediante eliminación del solvente bajo presión reducida, y opcionalmente puede purificarse por medios convencionales tales como la decantación con un solvente orgánico o cromatografía.

35 La sal de iminio (I) producida en la primera etapa es un compuesto nuevo, y un producto intermedio sintético útil del hidrocloreto de compuesto (Z)-aminometilciclopropano como antidepressivo. A^- en la sal de iminio (I) preferentemente es $CH_3SO_3^-$.

La segunda etapa puede llevarse a cabo, por ejemplo, mezclando la mezcla de reacción tras completarse la primera etapa, o la sal de iminio (I) aislada con un agente ftalimidante en un solvente. Aunque el orden de adición no se encuentra particularmente limitado, resulta preferido un método de adición gota a gota de la mezcla de reacción tras completarse la primera etapa al agente ftalimidante.

45 A modo de agente ftalimidante se utiliza una sal de ftalimida. Entre los ejemplos de la misma se incluyen sal potásica de ftalimida, sal sódica de ftalimida y sal trietilamina de ftalimida, entre las que resulta preferente la sal potásica de ftalimida. La cantidad del agente ftalimidante preferentemente es de entre 1 y 10 g equivalentes basados en 1 g equivalente del compuesto (Z)-hidroximetilciclopropano (1 g equivalente de la sal de iminio (I), suponiendo que el rendimiento de la sal de iminio (I) en la primera etapa sea de 100%) que se utiliza en la primera etapa, y más preferentemente entre 1 y 2 g equivalentes, de acuerdo con la completitud de la reacción o con la eficiencia de la misma.

La sal ftalimida puede producirse a partir de ftalimida y una base en un sistema de reacción. En este caso, entre los ejemplos de la base se incluyen por lo menos uno de entre terc-butóxido potásico, metóxido sódico, carbonato potásico, trietilamina y similares. La cantidad de base preferentemente es de entre 1 y 10 g equivalentes, y más preferentemente de entre 1 y 2 g equivalentes, basados en 1 g equivalente de ftalimida.

La segunda etapa se lleva preferentemente a cabo en un solvente. Entre los ejemplos del solvente se incluyen solventes individuales y solventes mixtos tales como solventes orgánicos polares apróticos (tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetoamida, N,N'-dimetilimidazolidinona y N-metil-pirrolidona) y solventes orgánicos próticos (tales como metanol, etanol, terc-butanol, etilenglicol y propilenglicol), entre los que los solventes orgánicos polares apróticos resultan preferentes de acuerdo con la reactividad, y resultan particularmente preferidas la N,N-dimetilformamida y la N,N-dimetilacetoamida. La cantidad de solvente es preferentemente de entre 1 y 50 partes en peso basados en 1 parte en peso del compuesto (Z)-hidroximetilciclopropano que se utiliza en la primera etapa.

65 La temperatura de reacción de la segunda etapa es generalmente de entre 0°C y 150°C, y preferentemente de entre

20°C y 80°C. El tiempo de reacción es generalmente de entre 1 y 20 horas, y preferentemente de entre 1 y 5 horas.

Tras completarse la segunda etapa, puede aislarse el compuesto (Z)-ftalimidometilciclopropano y purificarse mediante un método convencional. Por ejemplo, el aislamiento puede llevarse a cabo mediante la adición de agua o similar a la mezcla de reacción, la filtración y el lavado del cristal precipitado, o la extracción de la mezcla de reacción con un solvente orgánico, seguido del lavado con agua y la concentración. Además, la purificación puede llevarse a cabo mediante cristalización o cromatografía.

El hidrocloreuro del compuesto (Z)-aminometilciclopropano, que resulta útil como antidepresivo, puede derivarse a partir del compuesto (Z)-ftalimidometilciclopropano obtenido en la presente invención mediante un método conocido. Por ejemplo, tal como se describe en la publicación de patente japonesa examinada nº 5-67136, el hidrocloreuro del compuesto (Z)-aminometilciclopropano puede derivarse haciendo reaccionar el compuesto (Z)-ftalimidometilciclopropano con una solución acuosa de metilamina con el fin de obtener el compuesto (Z)-aminometilciclopropano, y el tratamiento del compuesto con ácido clorhídrico.

El compuesto (Z)-hidroximetilciclopropano es un compuesto conocido, tal como se describe en la patente JP H02-262558-A, por ejemplo, el compuesto puede producirse haciendo reaccionar 2-oxo-1-fenil-3-oxabicyclo[3.1.0]hexano (ver Synthesis, 1978, 304-305) con dietilamina en presencia de un complejo de amina de ácido de Lewis. Sin embargo, debido a que resulta necesario en este método un hidrocarburo halogenado de bajo punto de ebullición tal como dicloroetano, aparece un problema ambiental de manera similar al procedimiento convencional anteriormente indicado para la producción del compuesto (Z)-ftalimidometilciclopropano.

Por lo tanto, un método de reacción de 2-oxo-1-fenil-3-oxabicyclo[3.1.0] con dietilamina en presencia de un alcóxido de metal alcalino, propuesto por los presentes inventores, resulta preferente.

El método puede llevarse a cabo, por ejemplo, mediante la mezcla de 2-oxo-1-fenil-3-oxabicyclo[3.1.0]hexano, dietilamina y un alcóxido de metal alcalino en un solvente.

La cantidad de dietilamina es generalmente de entre 1 y 10 g equivalentes, y preferentemente de entre 2 y 4 g equivalentes, basados únicamente en 1 g equivalente de 2-oxo-1-fenil-3-oxabicyclo[3.1.0]hexano.

Entre los ejemplos del alcóxido de metal alcalino se incluyen sales de metal alcalino de un alcohol que presenta 1 a 4 átomos de carbono, tal como metóxido de litio, metóxido sódico, metóxido potásico, etóxido de litio, etóxido sódico, etóxido potásico, t-butóxido sódico y t-butóxido potásico. Resulta preferido el metóxido sódico o el metóxido potásico, y resulta particularmente preferente el metóxido sódico.

La cantidad del alcóxido de metal alcalino es generalmente de entre 1 y 5 g equivalentes, y preferentemente de entre 1,5 y 4 g equivalentes, basados en 1 g equivalente de 2-oxo-1-fenil-3-oxabicyclo[3.1.0]hexano.

La forma del alcóxido de metal alcalino no se encuentra particularmente limitada, y puede encontrarse en la forma de sólido o de solución. En el caso de que se utilice una solución, se selecciona preferentemente una solución del solvente alcohol correspondiente al alcóxido de metal alcalino que debe utilizarse (por ejemplo metóxido sódico en metanol). El solvente alcohol se encuentra contenido como parte de un solvente de reacción.

El tipo de solvente que debe utilizarse no se encuentra limitado con la condición de que no inhiba la reacción, y entre los ejemplos del mismo se incluyen metanol, etanol, tolueno, hexano, heptano y similares. Estos solventes pueden utilizarse solos o en combinación.

La cantidad del solvente es generalmente de entre 1 y 10 ml, y preferentemente de entre 3 y 5 ml, basados en 1 g de 2-oxo-1-fenil-3-oxabicyclo[3.1.0]hexano.

La temperatura de reacción es generalmente de entre 0°C y 100°C, preferentemente de entre 20°C y 80°C, y particularmente preferentemente de entre 20°C y 30°C, y el tiempo de reacción es generalmente de entre 3 y 30 horas, aunque varía dependiendo de la cantidad reaccionada, la temperatura de reacción o similares.

Tras completarse la reacción, puede obtenerse el compuesto (Z)-hidroximetilciclopropano mediante cualquiera de los métodos de aislamiento o de purificación conocidos del campo o una combinación de los mismos, tal como la extracción con un solvente, la cromatografía de columna de gel de sílice, la cromatografía líquida de alto rendimiento, la destilación bajo presión reducida y la recrystalización.

A continuación, se describe la presente invención con mayor detalle a partir de los ejemplos, aunque la presente invención no se encuentra limitada a los mismos.

Ejemplo de preparación 1: (Z)-1-fenil-1-(N,N-dietilaminocarbonil)-2-hidroximetilciclopropano

Se añadió dietilamina (250,4 g, 3,42 moles) a una mezcla en solución de 2-oxo-1-fenil-3-oxabicyclo[3.1.0]hexano

(198,8 gramos, 1,14 moles) y tolueno (198,8 gramos) y se añadió gota a gota una solución de metóxido sódico/metanol al 28% (660,4 gramos, 3,42 moles) a una temperatura de entre 20°C y 30°C, seguido de la agitación durante 8 horas. La solución de reacción tras la agitación se añadió gota a gota a una mezcla en solución de agua (554,8 gramos) y tolueno (596,4 ml) y después se añadió gota a gota ácido acético (226,0 gramos), seguido de la separación de la solución. La capa acuosa obtenida se extrajo nuevamente con tolueno (397,6 ml). Las capas orgánicas se agruparon, se lavaron con agua, y se concentraron bajo presión reducida para obtener el compuesto del título en forma de una solución de tolueno al 50% (se confirmó mediante análisis de HPLC (HPLC: LC-10A_{vp}, columna ODS 4,6 mm x 150 mm, fabricada por Shimadzu Co.) que el compuesto del título se encontraba contenido en una cantidad de 265,3 gramos. El rendimiento fue de 93,8%).

Ejemplo 1

(Z)-1-fenil-1-(N,N-dietilaminocarbonil)-2-ftalimidometilciclopropano

Se añadió ortoformato de etilo (14,4 gramos, 0,097 moles) a una solución de tolueno (40,0 gramos) que contenía (Z)-1-fenil-1-(N,N-dietilaminocarbonil)-2-hidroximetilciclopropano (20,0 gramos, 0,081 moles) en un recipiente de reacción, y después se añadió gota a gota ácido metanosulfónico (9,5 gramos, 0,089 moles) a una temperatura de entre 15°C y 35°C durante una hora. Tras la instilación, se agitó la solución durante 1,5 horas, se calentó a 40°C y se concentró bajo presión reducida. Se añadió N,N-dimetilformamida (20 ml), seguido de la concentración bajo las mismas condiciones, obteniendo una solución concentrada (47,1 gramos).

Separadamente, se cargó sal potásica de ftalimida (18,7 gramos, 0,101 moles) y 92 ml de N,N-dimetilformamida en un recipiente de reacción, y la solución concentrada anteriormente mencionada se añadió gota a gota a la solución obtenida a 40°C durante 2 horas, seguido de la agitación durante una hora.

La solución de reacción se enfrió a aproximadamente 20°C, y se añadió gota a gota agua (67,5 ml) a la solución de reacción fría durante 3 horas. Se filtró la mezcla, se lavó con agua (67,5 ml) y se secó a aproximadamente 60°C bajo presión reducida, obteniendo el compuesto del título (28,8 gramos) en forma de un cristal blanco. El rendimiento fue de 93,2% y la pureza, de 98,6%.

Datos físicos: RMN-¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ: 0,62 (3H, t, J=7,0 Hz), 1,11 (1H, dd, J=5,2, 8,8 Hz), 1,17 (3H, t, J=7,0 Hz), 1,63 (1H, dd, J=5,2, 6,0 Hz), 2,25 (1H, m), 3,18 (1H, m), 3,30-3,43 (3H, m), 3,67 (1H, m), 4,07 (1H, dd, J=5,0, 14,2 Hz), 7,21-7,34 (5H, m), 7,80-7,89 (4H, m).

Ejemplo 2

Hidrocloruro de (Z)-1-fenil-1-(N,N-dietilaminocarbonil)-2-aminometilciclopropano

Se añadieron agua (35,0 kg) y tolueno (79,0 kg) a (Z)-1-fenil-1-(N,N-dietilaminocarbonil)-2-ftalimidometilciclopropano (18,2 kg, 48,4 moles) y se añadió gota a gota una solución acuosa al 40% en peso de monometilamina (37,7 kg, 485 moles) a la mezcla, seguido de la agitación a 20°C durante 20 horas. Tras la separación de la mezcla de reacción, se extrajo dos veces la capa acuosa con tolueno. Se agruparon las capas orgánicas, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y después se concentraron bajo presión reducida. Se añadieron acetato de etilo (67,1 kg) y alcohol isopropílico (9,0 kg) al residuo concentrado y se añadió gota a gota ácido clorhídrico-acetato de etilo 4 N (12,5 kg, 55,9 moles) a una solución de los mismos. El cristal resultante se filtró, se lavó con acetato de etilo y se secó, obteniendo hidrocloruro de (Z)-1-fenil-1-(N,N-dietilaminocarbonil)-2-aminometilciclopropano (11,9 kg) en forma de unos polvos blancos. El rendimiento fue de 86,9%.

Datos físicos: RMN-¹H (D₂O, 400 MHz) δ: 0,87 (3H, t, J=7,0 Hz), 1,08 (3H, t, J=7,0 Hz), 1,72-1,84 (3H, m), 2,43 (1H, m), 3,25-3,44 (4H, m), 3,71 (1H, m), 7,13-7,28 (5H, m), 8,80 (3H, br-s).

Ejemplo 3

Metanosulfonato de N,N-dietil-(1-fenil-3-oxabicyclo[3.1.0]hex-2-iliden)iminio

Se produjo una solución concentrada antes de llevar a cabo la ftalimidación de la misma manera que en el Ejemplo 1, y se separó parte de la solución concentrada y se evaporó a sequedad bajo presión reducida. Tras añadir n-heptano al residuo, se repitió varias veces la operación de decantación, seguido de la evaporación a sequedad bajo presión reducida, obteniendo el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido soluble en agua (pureza: 98,6%).

Datos físicos: RMN-¹H (D₂O, 400 MHz) δ: 0,26 (3H, t, J=7,2 Hz), 0,71 (3H, t, J=7,2 Hz), 1,14 (1H, m), 1,90 (1H, m), 2,18 (1H, m), 2,24 (3H, s), 2,75 (1H, m), 2,95 (1H, m), 3,13 (2H, m), 4,30 (1H, d, J=9,6 Hz), 4,57 (1H, dd, J=4,8, 9,6 Hz), 6,93-7,00 (5H, m). LC-MS (ESI, fase de transferencia: solución acuosa de acetonitrilo al 0,1%, CF₃CO₂H) M⁺¹: 344 (detectado mediante sal de ácido trifluoroacético).

CI-MS: M⁺¹ 326

5 Según la presente invención, en el caso de que se produzca el compuesto (Z)-ftalimidometilciclopropano, no resulta necesario un agente de cloración, que genera dióxido de azufre durante la reacción, debido a que no se produce ningún compuesto de cloro ni ácido clorhídrico durante la reacción, al contrario que el método convencional. Además, no resulta necesario utilizar un solvente hidrocarburo halogenado de bajo punto de ebullición tal como dicloroetano, que puede provocar un problema ambiental.

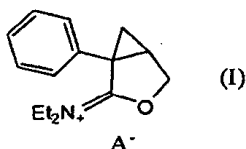
10 Además, en comparación con la utilización de un agente clorante, puede suprimirse la coloración del producto y de esta manera el procedimiento de la presente invención resulta excelente como procedimiento para producir un producto intermedio de fármacos.

15 Adicionalmente, debido a que se llevan a cabo una primera y una segunda etapas en el mismo recipiente de reacción, puede omitirse sustancialmente una etapa, y de esta manera el procedimiento de la presente invención también resulta económicamente excelente.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la producción de (Z)-1-fenil-1-(N,N-dietilaminocarbonil)-2-ftalimidometilciclopropano, que comprende hacer reaccionar (Z)-1-fenil-1-(N,N-dietilaminocarbonil)-2-hidroxi-
 5 metilciclopropano con un ortoéster y un ácido de brønsted seleccionado de entre ácido metanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido sulfúrico y ácido clorhídrico, y hacer reaccionar a continuación el producto de reacción con un agente ftalimidante.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el producto de reacción de (Z)-1-fenil-1-(N,N-dietilaminocarbonil)-2-hidroxi-
 10 metilciclopropano, un ortoéster y un ácido de brønsted es una sal de iminio de fórmula (I):



15 en la que A^- representa una base conjugada de ácido de brønsted, siendo dicho ácido de brønsted como se ha definido en la reivindicación 1.

3. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el ácido de brønsted es el ácido metanosulfónico.

20 4. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el ortoéster es un alquil-éster ortofórmico.

5. Procedimiento según la reivindicación 4, en el que el alquil-éster ortofórmico es el ortoformato de trietilo o el ortoformato de trimetilo.

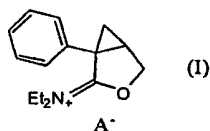
25 6. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el agente ftalimidante es la sal potásica de ftalimida (1) o (2) ftalimida y una base.

7. Procedimiento según la reivindicación 6, en el que la base es por lo menos una seleccionada de entre el grupo constituido por terc-butóxido potásico, metóxido sódico, carbonato potásico y trietilamina.

30 8. Procedimiento según la reivindicación 1, que comprende obtener (Z)-1-fenil-1-(N,N-dietilaminocarbonil)-2-hidroxi-
 metilciclopropano mediante la reacción de 2-oxo-1-fenil-3-oxabicyclo[3.1.0]hexano con dietilamina en presencia de un alcóxido de metal alcalino.

35 9. Procedimiento para la producción de hidrocloreto de (Z)-1-fenil-1-(N,N-dietilaminocarbonil)-2-aminometilciclopropano, que comprende una etapa de reacción de (Z)-1-fenil-1-(N,N-dietilaminocarbonil)-2-
 hidroxi-
 40 metilciclopropano con un ortoéster y un ácido de brønsted seleccionado de entre ácido metanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido sulfúrico y ácido clorhídrico, con el fin de obtener un producto de reacción, una etapa de reacción del producto de reacción con un agente ftalimidante con el fin de obtener (Z)-1-
 fenil-1-(N,N-dietilaminocarbonil)-2-ftalimidometilciclopropano, una etapa de reacción de (Z)-1-fenil-1-(N,N-dietilaminocarbonil)-2-ftalimidometilciclopropano con metilamina acuosa con el fin de obtener (Z)-1-fenil-1-(N,N-dietilaminocarbonil)-2-aminometilciclopropano, y una etapa de tratamiento de (Z)-1-fenil-1-(N,N-dietilaminocarbonil)-2-aminometilciclopropano con ácido clorhídrico.

45 10. Sal de iminio de fórmula (I):



50 en la que A^- representa una base conjugada de un ácido de brønsted, siendo dicho ácido de brønsted seleccionado de entre ácido metanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido sulfúrico y ácido clorhídrico.

11. Sal de iminio según la reivindicación 10, en la que A^- es $CH_3SO_3^-$.