

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 383 812**

51 Int. Cl.:
C07D 307/93 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **05751076 .0**
96 Fecha de presentación: **14.06.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1757597**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **28.02.2007**

54 Título: **Procedimiento para producir 2-oxo-1-fenil-3-oxabicyclo[3.1.0]hexano**

30 Prioridad:
16.06.2004 JP 2004178957

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
26.06.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
26.06.2012

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;
TOKUDA, Osamu y
KAWAMI, Koh**

74 Agente/Representante:
Curell Aguilá, Mireia

ES 2 383 812 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 2-oxo-1-fenil-3-oxabicyclo[3.1.0]hexano.

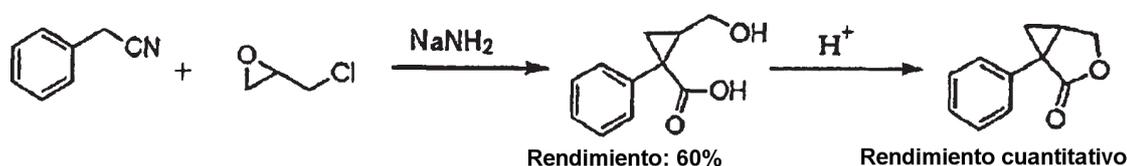
5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a un procedimiento para producir 2-oxo-1-fenil-3-oxabicyclo[3.1.0]hexano.

Antecedentes de la invención

10 El 2-oxo-1-fenil-3-oxabicyclo[3.1.0]hexano es útil como producto intermedio para la síntesis de clorhidrato de (Z)-1-fenil-1-dietilaminocarbonil-2-aminometilciclopropano, que se utiliza actualmente como agente terapéutico contra la depresión.

15 El procedimiento de síntesis de 2-oxo-1-fenil-3-oxabicyclo[3.1.0]hexano se ilustra mediante un procedimiento de reacción entre fenilacetnitrilo y epiclorhidrina en presencia de amida sódica en benceno, hidrólisis y, a continuación, acidificación (por ejemplo, FR2302994B, J. Org. Chem., 1996, 61, 915-923, Journal of Synthetic Organic Chemistry, Japan, vol. 55, nº 10, páginas 868-876 (1997), y similares).



20 Sin embargo, el procedimiento anterior utiliza amida sódica como base. Esto resulta problemático debido a que la amida sódica es difícil de obtener a escala industrial y difícil de manipular debido a que fácilmente se hidroliza o se oxida en presencia de aire. Además, existe el problema de que dicha oxidación en aire genera sustancias explosivas.

25 En el documento Boll. Chim. Farm. 117 (1978), páginas 331-342, se describe la síntesis de ácidos cis-aril-1-hidroximetil-2-ciclopropano-carboxílicos mediante la acción de aniones de carbono de arilacetnitrilos sobre la epiclorhidrina.

30 En el documento J. Med. Chem. 1995, 38, páginas 2.964 a 2.968, se describen métodos para preparar (±)-(Z)-2-(aminometil)-1-fenilciclopropano-N,N-dietilcarboxamida y sus derivados.

35 En el documento Organic Letters 2001, 3(24), páginas 3.903 a 3.905, se describe la ciclación de 1,1-dianiones con epibromhidrina, que da lugar a la formación quimioselectiva, regioselectiva y diastereoselectiva de hidroximetilciclopropanos funcionalizados.

Características de la invención

40 La presente invención pretende resolver los problemas anteriores y dar a conocer un procedimiento seguro, sencillo e industrialmente ventajoso para preparar 2-oxo-1-fenil-3-oxabicyclo[3.1.0]hexano.

45 Tras estudiar cuidadosamente los problemas anteriores, los presentes inventores han alcanzado la presente invención.

Concretamente, la presente invención presenta los siguientes aspectos.

50 [1] Un procedimiento para preparar 2-oxo-1-fenil-1-oxabicyclo[3.1.0]hexano, que comprende la reacción entre fenilacetnitrilo y epiclorhidrina en presencia de hidruro de sodio en un disolvente, que comprende un disolvente polar aprótico que es por lo menos un disolvente seleccionado de entre el grupo constituido por N,N-dimetilformamida, N,N'-dimetilimidazolidinona, N,N'-dimetilacetamida y N-metilpirrolidona; seguida de hidrólisis alcalina y tratamiento con ácido.

55 [2] El procedimiento según el punto [1], en el que el disolvente es un disolvente mixto que consiste en dicho disolvente polar aprótico y tolueno.

[3] Procedimiento según los puntos [1] o [2], en el que dicho disolvente polar aprótico es N,N'-dimetilimidazolina.

[4] Procedimiento según el punto [1], en el que la cantidad de epiclorhidrina es, por lo menos, 1 equivalente gramo

por 1 equivalente gramo de fenilacetnitrilo.

[5] El procedimiento según el punto [1], en el que la cantidad de hidruro de sodio está comprendida entre 1,1 equivalentes gramo y 3 equivalentes gramo por 1 equivalente gramo de fenilacetnitrilo.

[6] El procedimiento según el punto [1], en el que la temperatura de reacción está comprendida entre -10 y +50°C.

[7] El procedimiento según el punto [1], en el que el líquido de reacción obtenido por la reacción de fenilacetnitrilo con epiclorhidrina se somete a hidrólisis alcalina y, a continuación, el líquido obtenido por hidrólisis alcalina se somete a tratamiento con ácido.

[8] El procedimiento según el punto [7], en el que el líquido obtenido por hidrólisis alcalina es una capa acuosa separada del líquido de reacción obtenido por hidrólisis alcalina.

[9] El procedimiento según el punto [8], en el que el tratamiento con ácido se lleva a cabo con la presencia concurrente de un disolvente hidrófobo.

Descripción de las formas de realización preferidas

A continuación, la presente invención se describe en detalle. El procedimiento para preparar 2-oxo-1-fenil-3-oxabicyclo[3.1.0]hexano según la presente invención incluye la reacción entre fenilacetnitrilo y epiclorhidrina en presencia de hidruro de sodio. Tras completar la reacción, el producto de la misma se somete adicionalmente a hidrólisis alcalina y tratamiento con ácido convencionales a fin de obtener 2-oxo-1-fenil-3-oxabicyclo[3.1.0]hexano.

Reacción entre el fenilacetnitrilo y la epiclorhidrina

En la presente reacción, se utiliza hidruro de sodio como base. Preferentemente, la cantidad de hidruro de sodio que se utiliza está comprendida entre 1,1 y 3 equivalentes por 1 equivalente de fenilacetnitrilo, y más preferentemente entre 1,2 y 2 equivalentes. El hidruro de sodio está comercializado en forma de suspensión en un aceite mineral, que es más estable frente a la hidrólisis o a la oxidación en el aire y más fácil de manipular en comparación con la amida sódica utilizada en los procesos de producción convencionales, y, además, el hidruro de sodio no genera nunca sustancias explosivas.

En la presente reacción se utiliza un disolvente, y dicho disolvente comprende un disolvente polar aprótico que es por lo menos un disolvente seleccionado entre N,N-dimetilformamida (en lo sucesivo, designado a veces DMF), N,N'-dimetilimidazolidinona (en adelante, designado a veces DMI), N,N-dimetilacetamida (en lo sucesivo, designado a veces DMAC) y N-metilpirrolidona (en adelante, designado a veces NMP). Estos disolventes se pueden utilizar solos o en forma de mezcla de dos o más de los mismos. Cuando se utiliza una mezcla, la relación de mezcla de la misma no está particularmente limitada. Alternativamente, el disolvente puede incluir un disolvente mixto que consiste en dicho disolvente polar aprótico y tolueno. En este caso, el contenido de disolvente polar aprótico en el disolvente mixto es preferentemente del 50% en peso o más, y más preferentemente del 75% en peso o más, con el fin de prevenir la disminución de la proporción de anionización del fenilacetnitrilo por parte del hidruro de sodio.

Habitualmente, la cantidad de disolvente está comprendida entre 1 y 10 kg por 1 kg de fenilacetnitrilo, y preferentemente entre 2 y 4 kg.

En la presente reacción, con el fin de prevenir una disminución del rendimiento, habitualmente la cantidad de epiclorhidrina es, por lo menos, de 1 equivalente por 1 equivalente de fenilacetnitrilo. Por otro lado, la permanencia en el sistema de reacción de epiclorhidrina sin reaccionar (cantidad en exceso con respecto a fenilacetnitrilo) no tiene ninguna consecuencia negativa. Sin embargo, por motivos económicos, la cantidad de epiclorhidrina está comprendida entre 1 y 2 equivalentes por 1 equivalente de fenilacetnitrilo.

A fin de controlar la velocidad de reacción y prevenir la aparición de impurezas, la temperatura de reacción está comprendida preferentemente entre -10 y +50°C, y más preferentemente entre 10 y 20°C. Habitualmente, el tiempo de reacción está comprendido entre 0,5 y 20 horas, aunque puede variar en función de la temperatura de reacción.

En la reacción mencionada anteriormente entre fenilacetnitrilo y epiclorhidrina en presencia de hidruro de sodio, la reacción se puede llevar a cabo mezclando hidruro de sodio, fenilacetnitrilo y epiclorhidrina, sin estar particularmente limitado el orden de mezcla de los mismos. Por ejemplo, el hidruro de sodio, el fenilacetnitrilo y la epiclorhidrina se pueden añadir al disolvente (sin estar particularmente limitado el orden de adición), o se pueden suspender o disolver con el disolvente por separado y a continuación mezclarse las respectivas suspensiones o soluciones (sin estar particularmente limitado el orden de adición).

El avance de la reacción se puede confirmar comprobando el cambio de concentración de fenilacetnitrilo en el sistema de reacción, y la compleción de la reacción se puede confirmar por la desaparición del fenilacetnitrilo. Tras la compleción de la reacción mencionada anteriormente, se obtiene 2-oxo-1-fenil-3-oxabicyclo[3.1.0]hexano por

hidrólisis alcalina y tratamiento con ácido.

Hidrólisis alcalina

5 Los álcalis que se pueden utilizar en la presente hidrólisis alcalina no están particularmente limitados. Sus ejemplos incluyen hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de litio, hidróxido de calcio y similares. Entre estos, el hidróxido de potasio y el hidróxido de sodio resultan preferidos por su coste. La cantidad de álcali utilizado está comprendida entre 1 y 3 equivalentes por 1 equivalente de fenilacetoneitrilo, y preferentemente entre 1,5 y 2 equivalentes. Habitualmente, la temperatura de reacción está comprendida entre 30 y 100°C, y preferentemente es una temperatura de reflujo. Habitualmente, el tiempo de reacción está comprendido entre 5 y 30 horas.

Además, la hidrólisis alcalina se puede llevar a cabo incorporando un catalizador de transferencia de fase. Los ejemplos de catalizador de transferencia de fase incluyen sulfato de tetrabutilamonio, cloruro de tetrabutilamonio, bromuro de tetrabutilamonio, sulfato de benciltrimetilamonio, cloruro de benciltrimetilamonio, bromuro de benciltrimetilamonio y similares. La cantidad de catalizador de transferencia de fase está comprendida entre 0,005 y 0,05 equivalentes por 1 equivalente de fenilacetoneitrilo.

Tratamiento con ácido

20 Los ácidos utilizados para el tratamiento con ácido no están particularmente limitados. Los ejemplos de los mismos incluyen ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares. El tratamiento con ácido se lleva a cabo mediante la adición del ácido al líquido obtenido por la hidrólisis alcalina mencionada anteriormente, habitualmente ajustando el pH del sistema de reacción a un valor comprendido entre 0 y 4, y preferentemente entre 0 y 2. Como líquido obtenido por hidrólisis alcalina y que se somete al tratamiento con ácido, se puede utilizar la propia mezcla de reacción; preferentemente, se puede utilizar la capa acuosa que se obtiene tras eliminar la capa oleosa de la mezcla de reacción por separación de fases o procedimiento similar. Más preferentemente, la capa acuosa se somete al tratamiento con ácido con la presencia concurrente de disolvente hidrófobo mediante la adición de disolvente hidrófobo (por ejemplo, disolventes de tipo hidrocarburo, tales como el tolueno y similares, disolventes cetónicos, tales como la metilisobutilcetona y similares, disolventes de tipo éter, tales como metil terc-butil éter y similares) con la capa acuosa. Habitualmente, la temperatura durante el tratamiento con ácido está comprendida entre 10 y 100°C, y preferentemente entre 60 y 70°C. Habitualmente, el tiempo de reacción está comprendido entre 0,5 y 5 horas. La cantidad de disolvente hidrófobo, si se utiliza, está comprendida habitualmente entre 1 y 10 kg por 1 kg de fenilacetoneitrilo.

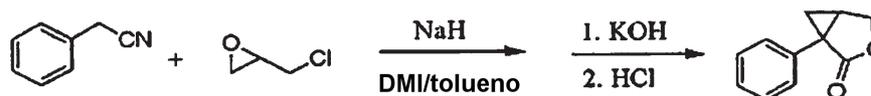
35 El compuesto deseado (2-oxo-1-fenil-3-oxabicyclo[3.1.0]hexano) obtenido por el procedimiento mencionado anteriormente se puede aislar a partir del líquido tratado con ácido mediante tratamientos posteriores convencionales (separación de líquidos, lavado, destilación del disolvente y similares), habitualmente en forma de sustancia oleosa, y, según lo requerido, se puede aislar en forma de cristales por cristalización. Además, los cristales aislados se pueden purificar, según lo requerido, por medios convencionales, tales como recristalización, cromatografía y similares.

El 2-oxo-1-fenil-3-oxabicyclo[3.1.0]hexano preparado mediante el procedimiento según la presente invención se puede derivar a clorhidrato de (Z)-1-fenil-1-dietilaminocarbonil-2-aminometil-ciclopropano como agente terapéutico contra la depresión, por ejemplo, según el método descrito en el documento JPH05-67136-B.

La presente invención se explica con mayor detalle haciendo referencia al siguiente ejemplo no limitativo de la misma.

Ejemplo 1

Preparación de 2-oxo-1-fenil-3-oxabicyclo[3.1.0]hexano



55 A una mezcla de disolventes compuesta por tolueno (26,0 kg) y N,N'-dimetilimidazolidinona (94,9 kg), se le añadió un 60% de hidruro de sodio (27,2 kg; 683 moles), y a continuación se incorporó gota a gota fenilacetoneitrilo (40,2 kg; 343 moles) a una temperatura comprendida entre 10 y 20°C. A continuación, se incorporó gota a gota una mezcla de epiclorhidrina (31,7 kg; 343 moles) y tolueno (26,0 kg) a una temperatura comprendida entre 10 y 20°C, y se agitó. Tras confirmar la desaparición de las sustancias de partida, se añadieron metanol (22,0 kg) y agua (120,6 kg) a fin de llevar a cabo una separación de fases y un lavado.

A la capa orgánica obtenida se le incorporó una solución acuosa de hidróxido de potasio al 24% (159,1 kg) y sulfato

5 de tetrabutilamonio (1,1 kg), y la mezcla se sometió a reacción a reflujo. Tras la compleción de la reacción, la capa orgánica se separó por separación de fases y a continuación se incorporó a la capa acuosa tolueno (69,6 kg) y ácido clorhídrico al 35% (78,7 kg), seguido de agitación a una temperatura comprendida entre 60 y 70°C durante 2 horas. Tras llevar a cabo una separación de fases, la capa orgánica se lavó dos veces con solución acuosa al 8% de hidrogenocarbonato de sodio y dos veces con agua. La capa orgánica obtenida se concentró a presión reducida, obteniéndose 40,7 kg (rendimiento del 68,1%) de 2-oxo-1-fenil-3-oxabicyclo[3.1.0]hexano en forma de sustancia oleosa de color amarillo claro.

10 La sustancia oleosa obtenida se puede utilizar, sin ninguna purificación adicional, para la preparación de clorhidrato de (Z)-1-fenil-1-dietilaminocarbonil-2-aminometilciclopropano.

Se extrajo una parte del 2-oxo-1-fenil-3-oxabicyclo[3.1.0]hexano obtenido a fin de medir sus propiedades físicas.

15 ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1,35 (1H, t, J = 4,8 Hz), 1,63 (1H, dd, J = 4,8, 8,0 Hz), 2,54 (1H, ddd, J = 4,8, 4,8, 8,0 Hz), 4,28 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,45 (1H, dd, J = 4,8, 9,2 Hz), 7,22-7,42 (5H, m)

20 De acuerdo con el procedimiento según la presente invención, el 2-oxo-1-fenil-3-oxabicyclo[3.1.0]hexano se puede producir de forma segura, sencilla e industrialmente ventajosa mediante la utilización de hidruro de sodio como base en la reacción entre fenilacetronitrilo y epiclorhidrina.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Procedimiento para producir 2-oxo-1-fenil-3-oxabicyclo[3.1.0]hexano que comprende: hacer reaccionar fenilacetnitrilo con epiclorhidrina en presencia de hidruro de sodio en un disolvente que comprende un disolvente polar aprótico que es por lo menos un tipo seleccionado de entre el grupo constituido por N,N-dimetilformamida, N,N'-dimetilimidazolidinona, N,N'-dimetilacetamida y N-metilpirrolidona; seguido de hidrólisis alcalina y tratamiento con ácido.
- 10 2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el disolvente es un disolvente mixto constituido por dicho disolvente polar aprótico y tolueno.
- 15 3. Procedimiento según la reivindicación 1 o 2, en el que dicho disolvente polar aprótico es la N,N'-dimetilimidazolina.
- 20 4. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la cantidad de epiclorhidrina es por lo menos 1 equivalente gramo por 1 equivalente gramo de fenilacetnitrilo.
- 25 5. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la cantidad de hidruro de sodio es 1,1 a 3 equivalentes gramo por 1 equivalente gramo de fenilacetnitrilo.
- 30 6. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la temperatura de reacción se encuentra en el intervalo de -10 a +50°C.
7. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el líquido de reacción obtenido por la reacción del fenilacetnitrilo con la epiclorhidrina se somete a hidrólisis alcalina y, a continuación, el líquido obtenido por hidrólisis alcalina se somete a tratamiento con ácido.
8. Procedimiento según la reivindicación 7, en el que el líquido obtenido por hidrólisis alcalina es una capa acuosa separada del líquido de reacción obtenido por hidrólisis alcalina.
9. Procedimiento según la reivindicación 8, en el que el tratamiento con ácido se lleva a cabo con la presencia concurrente de un disolvente hidrófobo.