

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

11	NUMERO	10	A1
12	FECHA DE PRESENTACION		
	471.302		
	30-6-78		

PATENTE DE INVENCION

90 PRIORIDADES:		
91 NUMERO	92 FECHA	93 PAIS
77/07707-1	4-7-77	Suecia
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D	
54 TITULO DE LA INVENCION		
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE 3-(4-BROMOFENIL)-3-(3-PIRIDIL)-ALLANINA TERAPEUTICAMENTE ACTIVOS"		
71 SOLICITANTE (S)		
ASTRA LÄKEMEDEL AKTIEBOLAG		KA 541-1 ES
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
S-151 85 Södertälje, Suecia		
72 INVENTOR (ES)		
Peter Bamberg		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D. OSCAR DE ELZABURU FERNANDEZ		(P.- 69.441)

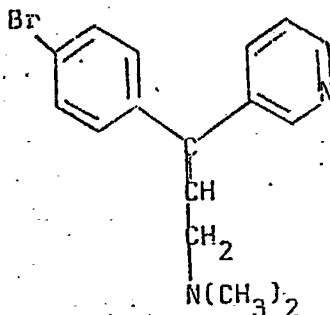
DescripciónCampo técnico

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de un compuesto terapéuticamente activo.

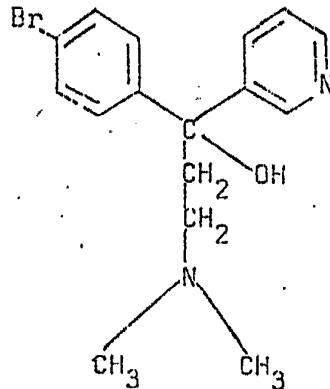
Un objeto de la invención es proporcionar un procedimiento que permite una economía mejorada de producción y la evitación del uso de productos químicos que son difíciles de manipular.

Antecedentes de la técnica

La Patente sueca 361.663 describe, entre otras cosas, un compuesto de la fórmula



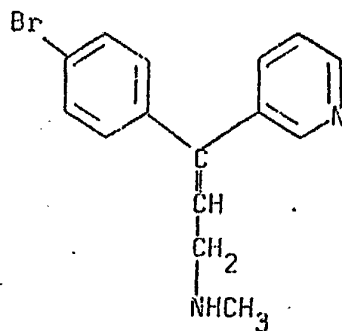
que se cree es útil como agente anti-depresivo, y un método para la preparación del mismo, que comprende la deshidratación de un compuesto intermedio de la fórmula



II

10 Las desventajas principales del método conocido son que la preparación del compuesto intermedio es complicada, implicando productos químicos que son de manipulación difícil, tales como butil-litio, y que sólo puede obtenerse un bajo rendimiento global.

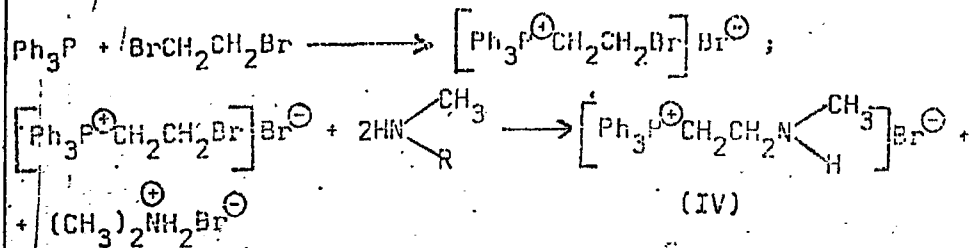
15 La Patente de Bélgica 835.802 describe un compuesto afín terapéuticamente activo que tiene la fórmula



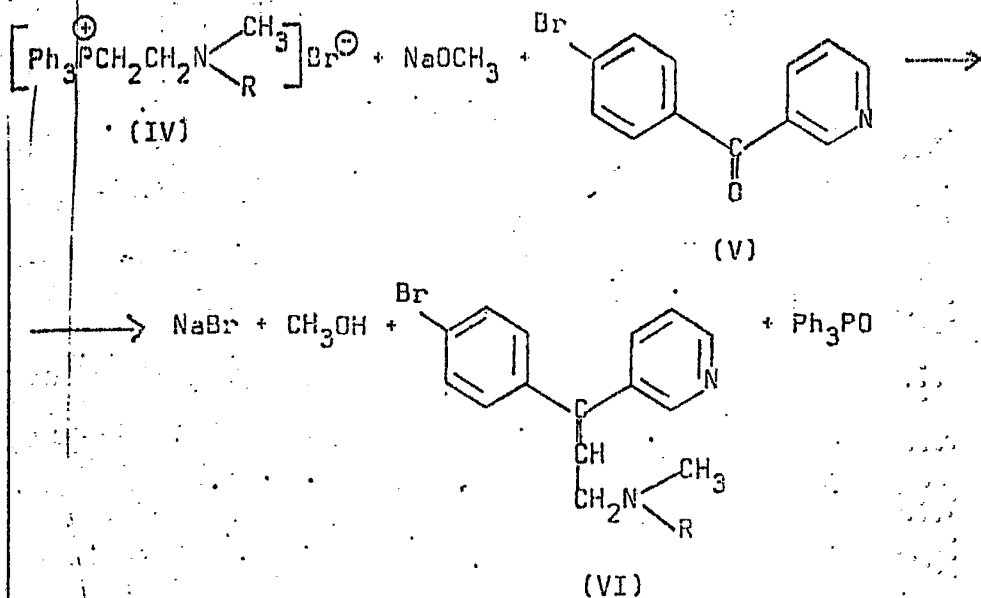
III

### 25 Descripción de la Invención

La presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I ó III caracterizado porque se prepara un reactivo de Wittig de acuerdo con el esquema de reacción siguiente:



donde Ph denota fenilo y R denota  $\text{CH}_3$  ó H, y se hace reaccionar con 4-bromofenil-3-piridilcetona en presencia de metilato de sodio de acuerdo con el esquema de reacción siguiente:

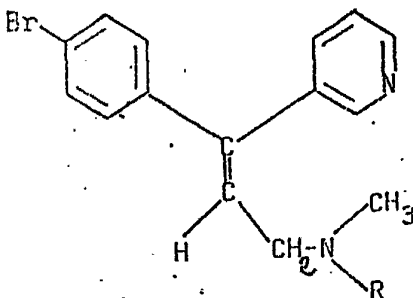


#### Modo óptimo de realización de la invención

La última reacción se lleva a cabo adecuadamente en un disolvente tal como dimetilformamida, hexametilfosforo-triamida ó sulfóxido de dimetilo. Sorprendentemente, se ha encontrado que el nuevo procedimiento de preparación del reactivo de Wittig es operable y es técnicamente ventajoso. Una ventaja adicional del nuevo procedimiento es que el reac

1 tivo simple metilato de sodio puede utilizarse como base en  
 lugar del butil-litio empleado frecuentemente en reacciones  
 similares. El butil-litio es, como se ha mencionado, difí-  
 cil de manipular, y debería, a ser posible, evitarse en la  
 5 producción en escala técnica debido a su fuerte reactividad,  
 que puede, entre otras cosas, conducir a auto-ignición.

El compuesto final VI terapéuticamente activo exis-  
 te en dos formas estereoisómeras, una forma Z y una forma E  
 de acuerdo con la nomenclatura de la IUPAC. El isómero pre-  
 ferido es el isómero Z, que tiene la configuración



15

El isómero preferido puede obtenerse por aislamiento a par-  
 tir de una mezcla de isómeros del compuesto final VI.

20

La invención se ilustra adicionalmente por el ejem-  
 plo que sigue:

Etapa 1. Preparación de  $\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}^-$

25

Una mezcla de trifenilfosfina (26,2 g, 0,1 mol) y  
 1,2-dibromoetano (18,8 g, 0,1 mol) en xileno (40 ml) se hir-  
 vió suavemente durante aproximadamente 2,5 horas. Durante  
 este tiempo se formó un precipitado. Después de enfriar a  
 la temperatura ambiente la mezcla se filtró y los cristales  
 se lavaron con xileno obteniéndose 29,2 g (65%) de producto.

30

1

Etapa 2. Preparación de  $\text{Ph}_3\text{P}^{\oplus}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2\text{Br}^{\ominus}$ 

Una solución de bromuro de 2-bromoetilentrifenilfosfonio (13,5 g, 0,03 moles) en acetonitrilo (200 ml) se trató en frío con dimetilamina (20 g, 0,44 moles) en 50 ml de acetonitrilo. La mezcla se mantuvo a la temperatura ambiente durante una noche y se filtró. Los cristales se lavaron con acetona obteniéndose el producto, punto de fusión (p.f.) 200-203°C.

5

10

Etapa 3. Diclorhidrato de N,N-dimetil-3-(4-bromofenil)-3-(3-piridil)-alilamina.

A 0,14 g (2,5 milimoles) de metilato de sodio en 1 ml de dimetilformamida se añadió una suspensión de 1,4 g (2,5 milimoles) de bromuro de dimetilaminoetiltrifenilfosfonio en 2 ml de dimetilformamida. Después de unos cuantos minutos de agitación se añadieron 0,66 g (2,5 milimoles) de 3-piridil-4-bromofenilcetona en 2 ml de dimetilformamida. Se formó una solución de color pardo. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante una noche y después de ello se vertió en una mezcla de agua y hielo. El precipitado aceitoso se extrajo con éter. La fase etérea se lavó con agua y se evaporó. El residuo se agitó con éter/éter de petróleo en proporciones 1:2, con lo que cristalizó el óxido de trifenilfosfina. Los cristales se separaron por filtración, y se evaporaron las aguas madres. El residuo se extrajo con hexano (2 x 10 ml), y a la solución en hexano se añadió 1 ml de ácido clorhídrico concentrado. Se formaron dos fases. Se vertió sobre lo anterior, gota a gota, una mezcla de etanol/éter 1:1, hasta que se obtuvo una fase homogénea. Después de ello cristalizó el

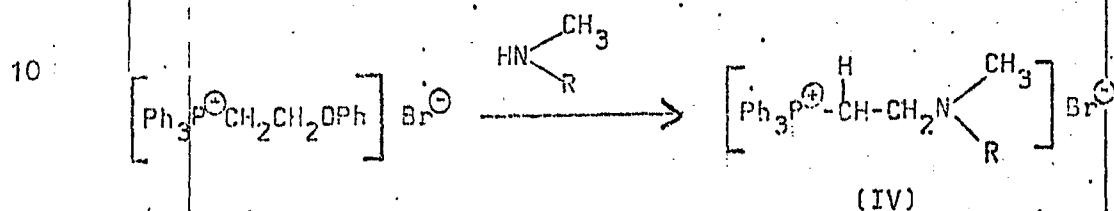
15

20

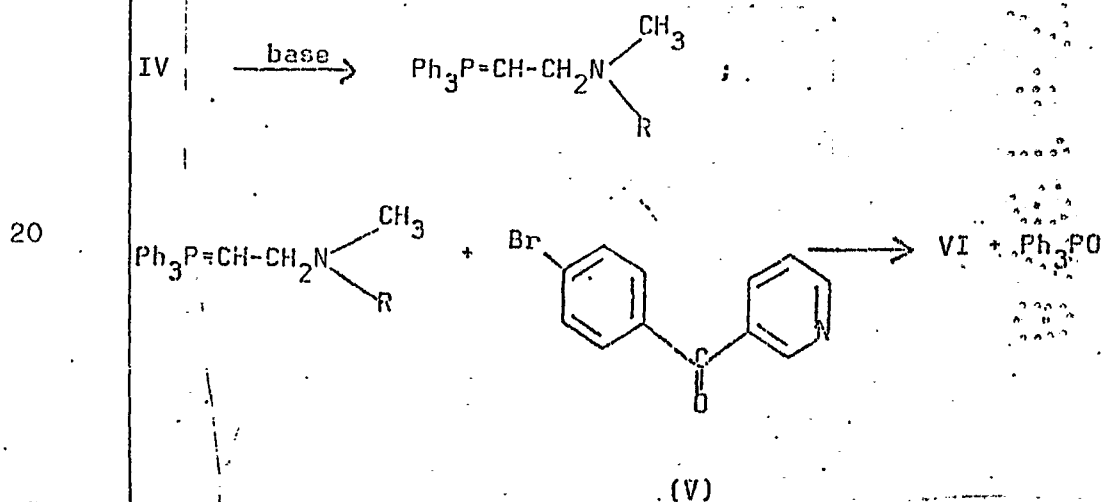
25

1 producto, y después de enfriar se aislaron 0,3 g (aproxima-  
 2 damente un 30%) del mismo. Punto de fusión, 178-192°C. Este  
 3 producto no produjo depresión alguna del punto de fusión  
 4 por adición a una muestra auténtica. El espectro RMN era  
 5 idéntico al de una muestra auténtica.

De acuerdo con una realización modificada de la  
 presente invención, el reactivo de Wittig de la fórmula IV  
 anterior puede prepararse por la reacción siguiente:



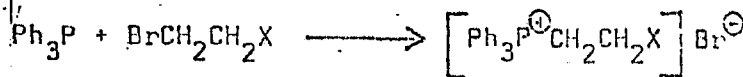
15 Una manera modificada de preparar el compuesto fi-  
 nal es a lo largo del camino de reacción:



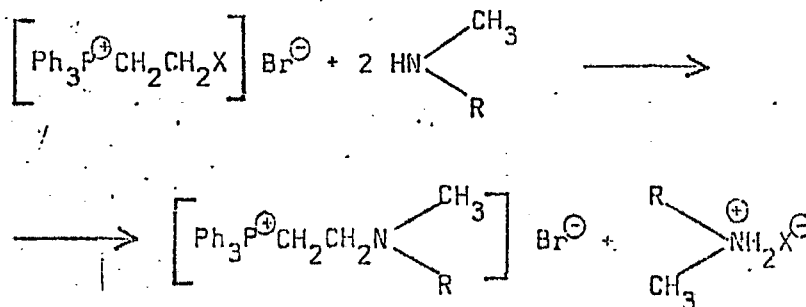
25 donde R representa metilo o hidrógeno.

Así, el procedimiento de la presente invención en  
 general se caracteriza por la preparación de un reactivo de  
 Wittig de acuerdo con el esquema de reacción

1



5

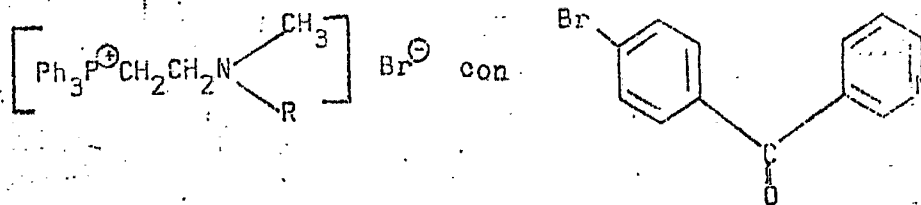


10

(IV)

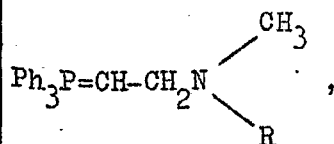
donde X representa Br o PhO, y R es como se define arriba, y la reacción posterior de

15



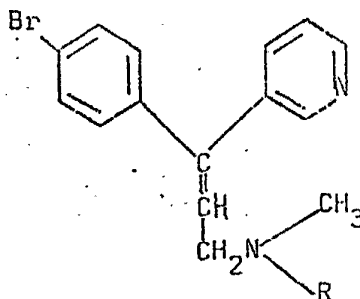
20

bien sea directamente en presencia de metilato de sodio, o bien después de conversión con una base en un reactivo de Wittig de la fórmula



25

para llegar a la formación de un compuesto de la fórmula

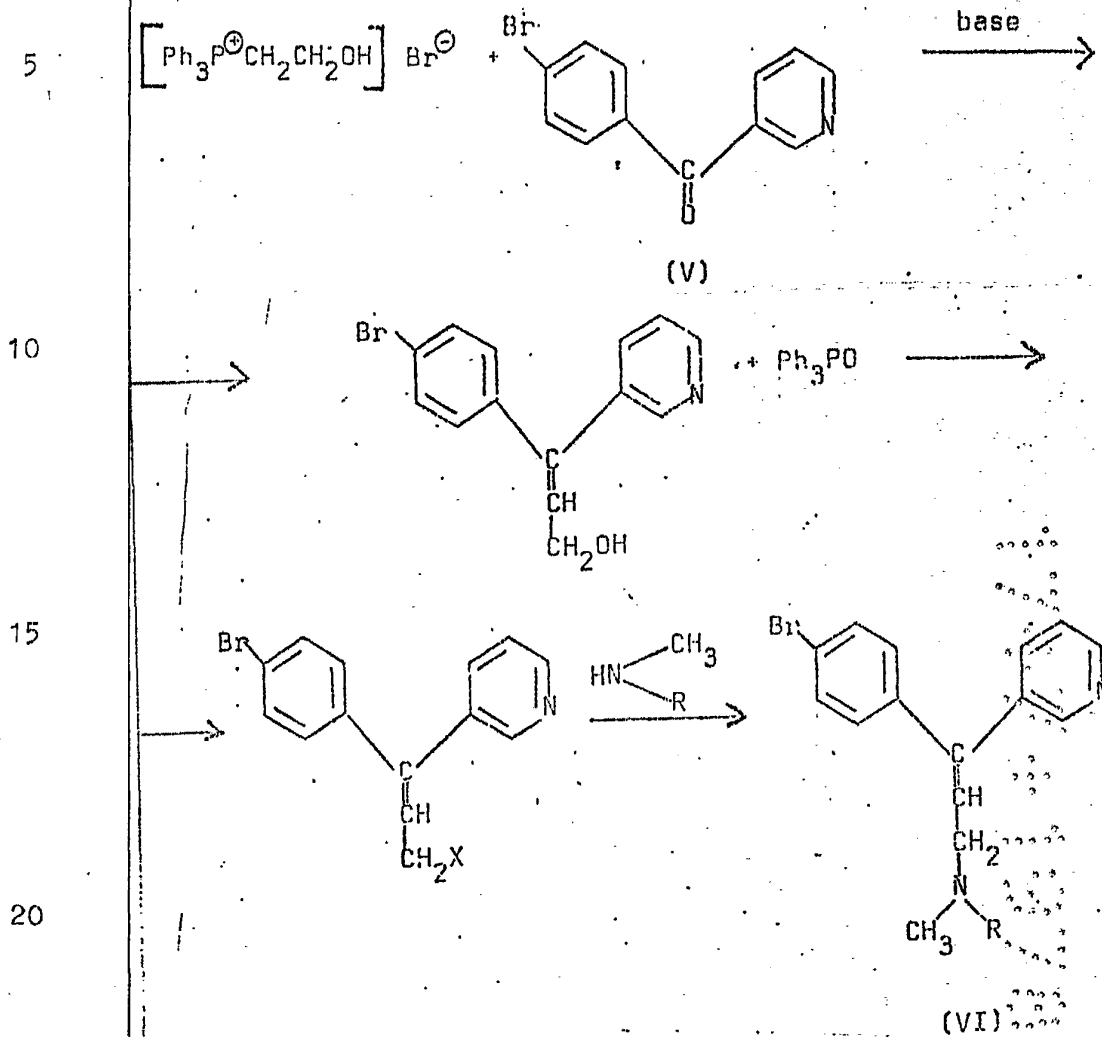


(V)

30

07078

De acuerdo con otra realización modificada de la invención, el compuesto de fórmula VI se puede preparar por el siguiente camino de reacción:



25

donde X es un grupo eliminable seleccionado de entre los halógenos tales como Cl ó Br, metilsulfonilo y toluenosulfonilo, introducido por reacción del compuesto de fórmula IV con un agente de halogenación tal como  $\text{HCl}$ ,  $\text{HBr}$ ,  $\text{PBr}_3$ ,  $\text{PCl}_3$ ,  $\text{SOCl}_2$ ,  $\text{PCl}_5$  o los ácidos metilsulfónico o toluenosulfónico y donde R es como se define arriba.

Si bien son ventajosos con respecto a los proce-

1

dimientos previamente conocidos para preparación del compuesto de fórmula VI, los procedimientos modificados anteriores no presentan todas las ventajas del procedimiento original de la presente invención.

5

Aplicabilidad Industrial

10

El compuesto y los métodos de la invención son útiles en la industria farmacéutica, especialmente en la preparación de un compuesto de la fórmula VI anterior en una escala técnica.

15

20

25

30

07078

1

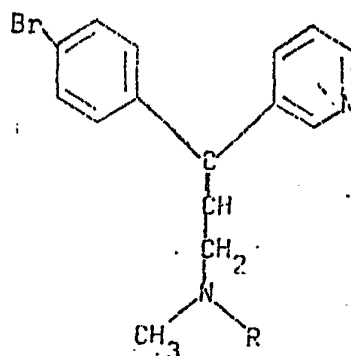
REIVINDICACIONES

5

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10

1ª.- Un procedimiento para la preparación de derivados de 3-(4-bromofenil)-3-(3-piridil)-alilamina terapéuticamente activos de la fórmula

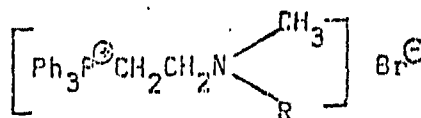


VI

15

en la que R es metilo o hidrógeno, un isómero geométrico de los mismos o una sal terapéuticamente aceptable de dichos compuestos o isómeros geométricos en cualquier grado de hidratación, caracterizado por el hecho de que un reactivo de Wittig de la fórmula IV

25

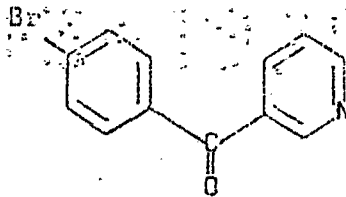


(IV)

donde Ph denota un grupo fenilo y R es como se define antes, se hace reaccionar con 4-bromofenil-3-piridilcetona de la fórmula V

30

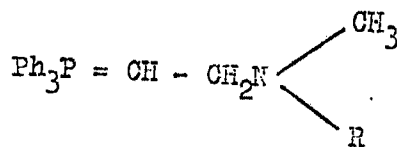
1



5

bien sea directamente en presencia de metilato de sodio de fórmula  $\text{NaOCH}_3$ , o bien después de conversión con una base en un reactivo de Wittig de la fórmula

10



obteniéndose el producto deseado de fórmula VI.

15

2a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico tal como dimetilformamida, hexametilfosforotriamida o sulfóxido de dimetilo.

3a.- UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE 3-(4-BROMOFENIL)-3-(3-PIRIDIL)-ALILAMINA TERAPEUTICAMENTE ACTIVOS.

20

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de ONCE hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 16. MAR 1979

25

P.A.

Oscar de Elizaburu  
Por Poder.

30