



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 299 616**

51 Int. Cl.:
C07C 253/30 (2006.01)
C07C 255/50 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **02788757 .9**
86 Fecha de presentación : **09.12.2002**
87 Número de publicación de la solicitud: **1535901**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **01.06.2005**

54 Título: **Procedimiento para producir 4'-bromometil-2-cianobifenilo.**

30 Prioridad: **12.06.2002 JP 2002-172016**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.06.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.06.2008

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

72 Inventor/es: **Yamada, Seiji;**
Ishihara, Ken y
Nakamatsu, T.

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 299 616 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 4'-bromometil-2-cianobifenilo.

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a un método para preparar 4'-bromometil-2-cianobifenilo, que es útil como producto intermedio sintético para un producto farmacéutico, industrialmente de manera ventajosa.

10 Estado de la técnica

El 4'-bromometil-2-cianobifenilo es útil como producto intermedio sintético para un producto farmacéutico, tal como un compuesto que tiene una acción antagonista de angiotensina II, como se describe en el documento JP-A-63-23868. Hay diversos métodos de preparación de 4'-bromometil-2-cianobifenilo, que se han descrito hasta ahora.

15 El documento JP-A-6-192170 describe un método para la bromación de un compuesto de 4-metilbifenilo, usando un agente de bromación tal como N-bromosuccinimida, en un disolvente hidrocarbonado halogenado, en presencia de un compuesto azobis. Sin embargo, este método usa la costosa N-bromosuccinimida como agente de bromación, y es desfavorable industrialmente.

20 El documento JP-A-8-127562 describe un método para la preparación de 4'-bromometil-2-cianobifenilo, por medio de una reacción con el económico bromo como agente de bromación, en presencia de un iniciador de radicales. Sin embargo, este método usa una cantidad equimolecular de bromo, y produce como subproducto bromuro de hidrógeno. Ya que el subproducto bromuro de hidrógeno inhibe la reacción, se necesita un iniciador de radicales como complemento para completar la reacción. Además, el método es incompleto por cuanto es necesaria una purificación adicional para uso industrial, porque el bromo que queda en el sistema de reacción causa la coloración del producto resultante.

30 El documento JP-A-2002-88044 describe un método para retirar del sistema el bromuro de hidrógeno producido como subproducto, llevando a cabo la reacción descrita en el documento de JP-A-8-127562 mencionado anteriormente a presión reducida. Sin embargo, este método necesita llevarse a cabo a presión reducida, y necesita una instalación especial. Además, ya que es necesaria una instalación para tratar el bromuro de hidrógeno, que es un gas fuertemente ácido, no es un método ventajoso industrialmente. Además, ya que la mitad de los átomos de bromo contenidos en el bromo no contribuyen a la reacción, este método es también desfavorable económicamente.

35 El documento WO 99/33788 describe un método que comprende el uso de bromo producido por reacción de una disolución acuosa de ácido bromhídrico con peróxido de hidrógeno como agente de bromación, y que vuelve a producir bromo a partir del bromuro de hidrógeno producido como subproducto de la bromación, por la acción de peróxido de hidrógeno. Sin embargo, ya que este método necesita el uso una disolución acuosa de ácido bromhídrico al 48% y una disolución acuosa de peróxido de hidrógeno al 50%, el contenido de agua en el sistema aumenta, y se degrada la eficiencia volumétrica. Además, ya que necesita usarse una disolución acuosa de peróxido de hidrógeno altamente concentrada, que es peligrosa de manejar, este método no es un método ventajoso industrialmente.

45 Descripción de la invención

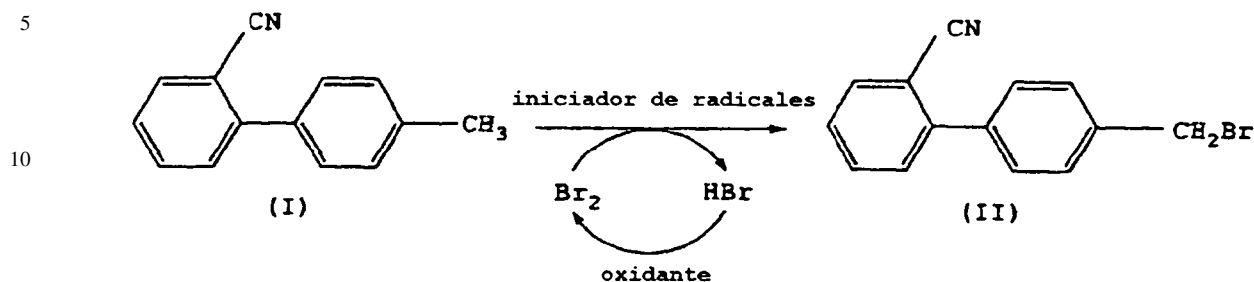
Un objeto de la presente invención es proporcionar un método capaz de preparar 4'-bromometil-2-cianobifenilo industrialmente de manera ventajosa.

50 Los inventores de la presente invención han llevado a cabo estudios intensivos en un intento de solucionar los problemas mencionados anteriormente, y han encontrado que la coexistencia de un oxidante en la reacción de 4'-metil-2-cianobifenilo con bromo, en presencia de un iniciador de radicales, permite el progreso de la reacción sin la inhibición por el bromuro de hidrógeno, porque el bromuro de hidrógeno producido como subproducto es convertido en bromo. Además, se ha encontrado que la reacción se completa con una cantidad de 0,5 equivalentes de bromo, y puede prepararse 4'-bromometil-2-cianobifenilo de manera económica, lo que da como resultado la compleción de la presente invención. Por consiguiente, la presente invención proporciona lo siguiente:

- 60 (1) Un método para preparar 4'-bromometil-2-cianobifenilo, que comprende hacer reaccionar 4'-metil-2-cianobifenilo con bromo, en presencia de un iniciador de radicales y un oxidante, en el que el oxidante es bromato o clorato.
- (2) El método de preparación del punto (1) mencionado anteriormente, en el que el oxidante es bromato sódico.
- (3) El método de preparación de los puntos (1) o (2) mencionados anteriormente, en el que el sistema de reacción contiene agua.
- 65 (4) El método de preparación del punto (3) mencionado anteriormente, en el que la cantidad de agua contenida es una cantidad catalítica.

ES 2 299 616 T3

La presente invención se explica en detalle en lo siguiente. El esquema sintético del método de preparación de la presente invención se muestra a continuación.



La presente invención puede lograrse mediante, por ejemplo, la reacción de 4'-metil-2-cianobifenilo, representado por la fórmula (I) con bromo, en un disolvente, en presencia de un iniciador de radicales y un oxidante. Aunque el orden de adición de los reactivos no está limitado particularmente, es preferible, desde el aspecto de viabilidad, añadir bromo o una disolución del mismo a una mezcla de 4'-metil-2-cianobifenilo, un iniciador de radicales y un oxidante, que ha sido cargado por adelantado en un disolvente. Alternativamente, pueden añadirse simultáneamente bromo y un iniciador de radicales o una disolución de los mismos. Para un progreso suave de la reacción, la mezcla de reacción se agita preferiblemente durante la reacción.

En la presente invención, la cantidad usada de bromo es de 0,4-0,7 moles, preferiblemente de 0,45-0,60 moles, más preferiblemente de 0,52-0,58 moles, por 1 mol de 4'-metil-2-cianobifenilo, que es el material de partida. Cuando la cantidad usada de bromo es inferior a 0,4 moles por 1 mol de 4'-metil-2-cianobifenilo, el material de partida sin reaccionar tiende a permanecer, y cuando sobrepasa 0,7 moles, la forma dibromada producida como subproducto tiende a aumentar.

El 4'-metil-2-cianobifenilo, que es un material de partida en la presente invención, puede prepararse por un método conocido, tal como los métodos descritos en J. Med. Chem. 1991, 34, 2525-2547, el documento JP-A-4-244080, el documento JP-A-4-253949 y el documento JP-A-6-9536.

Como iniciador de radicales, pueden usarse compuestos azobis y peróxido. Específicamente, el compuesto azobis incluye 2,2'-azobis(4-metoxi-2,4-dimetilvaleronitrilo), 2,2'-azobisisobutironitrilo), 2,2'-azobis(2-metilbutironitrilo), 2,2'-azobis(2,4-dimetilvaleronitrilo); el peróxido incluye peróxido de dibenzoílo, peróxido de di-t-butilo, y similares, preferiblemente 2,2'-azobis(2-metilbutironitrilo), 2,2'-azobis(2,4-dimetilvaleronitrilo), particularmente de manera preferida 2,2'-azobis(2-metilbutironitrilo).

La cantidad del iniciador de radicales que ha de usarse es de 0,1-10% en moles, preferiblemente de 1-4% en moles, con relación al 4'-metil-2-cianobifenilo, que es el material de partida. Cuando la cantidad del iniciador de radicales que ha de usarse es inferior a 0,1% en moles con relación al 4'-metil-2-cianobifenilo, la reacción tiende a ser lenta, y cuando sobrepasa 10% en moles, el efecto comparable a esto se hace pequeño, lo cual es desfavorable industrialmente.

Como oxidantes, se usan oxidantes comparativamente seguros de manejar, esto es, bromatos (por ejemplo, bromato sódico, bromato potásico), y cloratos (por ejemplo, clorato sódico, clorato potásico), dando preferencia al bromato sódico.

La cantidad del oxidante que ha de usarse solamente necesita ser una cantidad teórica necesaria para volver a producir bromo a partir de bromuro de hidrógeno producido como subproducto, o una cantidad ligeramente en exceso del mismo, que es de 9-20% en moles, preferiblemente de 12-17% en moles, con relación al 4'-metil-2-cianobifenilo, que es el material de partida. Cuando la cantidad del oxidante que ha de usarse es inferior a 9% en moles con relación al 4'-metil-2-cianobifenilo, el bromo no es producido de manera suficiente, y el rendimiento tiende a disminuir, y cuando sobrepasa 20% en moles, el efecto comparable a esto se hace pequeño, lo cual es desfavorable industrialmente.

Como disolventes que han de usarse en la presente invención, pueden mencionarse hidrocarburo halogenado, alcano que tiene de 5 a 7 átomos de carbono, y éster alifático. Los ejemplos específicos de los mismos incluyen cloruro de metileno, dicloruro de etileno, tetracloruro de carbono, monoclorobenceno, o-diclorobenceno, bromobenceno, hexano, heptano, ciclohexano, acetato de metilo, acetato de etilo, propionato de metilo, y propionato de etilo. De éstos, los preferidos son monoclorobenceno y acetato de etilo.

La cantidad de disolvente que ha de usarse es generalmente de 0,5 a 20 veces en peso, preferiblemente de 1 a 20 veces en peso, más preferiblemente de 1 a 15 veces en peso, aún más preferiblemente de 3 a 15 veces en peso, con relación al 4'-metil-2-cianobifenilo, que es el material de partida. Una cantidad más pequeña que este intervalo es desfavorable industrialmente porque la eficacia de la agitación tiende a ser mala, y una cantidad superior a este intervalo es desfavorable industrialmente porque la reacción tiende a ser lenta.

ES 2 299 616 T3

En la presente invención, es preferible que el sistema de reacción contenga agua. La presencia de agua aumenta notablemente la eficacia de la agitación, y permite un progreso suave de la reacción. El contenido de agua es de 0,01-50% (p/p), preferiblemente de 0,05-30% (p/p), del disolvente que ha de usarse. Incluso cuando la cantidad de agua contenida es aproximadamente una cantidad catalítica (0,01-2,0% (p/p), preferiblemente de 0,05-0,5% (p/p), del disolvente usado), la reacción se desarrolla de manera suficiente. Un contenido de agua inferior a 0,01% (p/p) del disolvente que ha de usarse no es preferible para una producción industrial, porque la eficacia de la agitación tiende a no aumentar de manera suficiente, y un contenido de agua que sobrepase 50% (p/p) no es preferible para una producción industrial, porque la productividad tiende a disminuir.

Aunque la temperatura de la reacción varía dependiendo del iniciador de radicales, es generalmente de 50-100°C, preferiblemente de 50-85°C, más preferiblemente de 60-85°C, aún más preferiblemente de 60-70°C. Una temperatura de reacción inferior a este intervalo es insignificante industrialmente, porque la reacción tiende a ser lenta, y una temperatura de reacción superior a este intervalo es insignificante industrialmente, porque un iniciador de radicales tiende a ser inestable. Los radicales pueden prepararse también de por vía radicalica mediante fotoirradiación del iniciador de radicales. En este caso, puede usarse una lámpara de mercurio. El tiempo de reacción puede determinarse de manera apropiada conforme a las diversas condiciones de reacción mencionadas anteriormente (por ejemplo, aproximadamente 3-10 h).

El 4'-bromometil-2-cianobifenilo obtenido por la reacción anterior se aísla y purifica a partir de una mezcla de reacción. El método incluye, pero no está limitado a, la retirada de la sal inorgánica por medio de filtración, evaporación del disolvente cuando sea necesario, y recristalización en un disolvente adecuado diferente, según un método convencional.

El 4'-bromometil-2-cianobifenilo obtenido mediante la presente invención puede conducir a un compuesto que tenga una acción antagonista de angiotensina II, por un método descrito en, por ejemplo, el documento JP-A-63-23868 y el documento JP-A-6-298684.

Ejemplos

La presente invención se explica específicamente en lo siguiente, mediante referencia a Ejemplos, que no han de interpretarse como limitativos.

Ejemplo 1

Se añadieron 4'-metil-2-cianobifenilo (105 g, 0,54 moles) y bromato sódico (12,3 g, 0,082 moles) a monoclorobenceno (300 g), y la temperatura interna se ajustó a 65°C. Después de añadir 2,2'-azobis(2-metilbutironitrilo) (2,0 g, 0,010 moles), se añadió bromo (45,6 g, 0,29 moles) gota a gota durante 5 h, y la mezcla de reacción se calentó durante 1 h. Luego, la sal inorgánica resultante se retiró por filtración, y la disolución de la reacción se enfrió a 5°C. Los cristales precipitados se recogieron por filtración, para proporcionar 4'-bromometil-2-cianobifenilo (110 g, 0,405 moles) (rendimiento de 75%).

Ejemplo 2

Se llevaron a cabo reacciones y tratamientos similares al Ejemplo 1, usando 2,2'-azobis(2,4-dimetil-valeronitrilo) (2,5 g, 0,010 moles) en vez de 2,2'-azobis(2-metilbutironitrilo), para proporcionar 4'-bromometil-2-cianobifenilo (113 g, 0,416 moles) (rendimiento de 77°C).

Ejemplo 3

Se llevaron a cabo reacciones y tratamientos similares al Ejemplo 1, añadiendo agua (0,3 g) a monoclorobenceno (300 g), para proporcionar 4'-bromometil-2-cianobifenilo (114 g, 0,421 moles) (rendimiento de 78°C).

Ejemplo 4

Se añadieron 4'-metil-2-cianobifenilo (105 g, 0,540 moles) y bromato sódico (12,1 g, 0,080 moles), disueltos en agua (22,9 g), a monoclorobenceno (157,5 g), y la temperatura interna se ajustó a 80°C. Se añadió una cantidad de 1/6 parte de una disolución de 2,2'-azobis(2-metilbutironitrilo) (2,0 g, 0,010 moles) en monoclorobenceno (21 g) (de ahora en adelante disolución A). Luego, se añadieron al mismo tiempo una cantidad de 5/6 partes de disolución A y bromo (45,6 g, 0,287 moles), gota a gota durante 5 h, y la mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 1 h. La capa acuosa se separó y se retiró, y la mezcla de reacción se enfrió a 5°C. Los cristales precipitados se recogieron por filtración, para proporcionar 4'-bromometil-2-cianobifenilo (114 g, 0,416 moles) (rendimiento de 78%).

Ejemplo 5

Se añadieron 4'-metil-2-cianobifenilo (105 g, 0,540 moles) y bromato sódico (12,1 g, 0,080 moles), disueltos en agua (25,4 g), a monoclorobenceno (105,0 g), y la temperatura interna se ajustó a 80°C. Se añadió una cantidad de 1/6 parte de disolución A. Luego, se añadieron al mismo tiempo una cantidad de 5/6 partes de disolución A y bromo (45,6 g, 0,287 moles), gota a gota durante 5 h, y la mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 1 h. La capa acuosa se

ES 2 299 616 T3

separó y se retiró, y la mezcla de reacción se enfrió a 5°C. Los cristales precipitados se recogieron por filtración, para proporcionar 4'-bromometil-2-cianobifenilo (114 g, 0,416 moles) (rendimiento de 78%).

5 Como se muestra en los resultados anteriores, se ha encontrado que, en los Ejemplos de la presente invención, la bromación puede llevarse a cabo usando bromo en una cantidad ligeramente en exceso sobre 0,5 equivalentes de 4'-metil-2-cianobifenilo, que es el material de partida, por la presencia de bromato de sodio como oxidante.

Aplicabilidad industrial

10 Conforme al método de preparación de la presente invención, el 4'-bromometil-2-cianobifenilo útil como material de partida de un producto farmacéutico puede prepararse industrialmente de manera ventajosa.

15 Conforme al método de preparación de la presente invención, ya que la reacción no es inhibida por el bromuro de hidrógeno producido como subproducto con el progreso de la reacción de bromación, se promueve la reacción, y puede completarse sin el complemento de un iniciador de radicales. Como resultado, solamente quedan ultratrazas de bromo en el sistema de reacción, lo que al final proporciona una ventaja por cuanto el producto resultante no está coloreado.

20 Además, ya que el bromuro de hidrógeno, que es un gas fuertemente ácido, no tiene que retirarse del sistema de reacción o ser tratado, no necesita instalarse una instalación especial para ello. Además, ya que ambos átomos de bromo contenidos en el bromo pueden usarse de manera eficaz, lo cual es también ventajoso económicamente. Además, ya que la cantidad de agua añadida cuando es necesario al sistema de reacción es comparativamente pequeña, la eficiencia volumétrica puede mejorarse, y no necesita usarse una peligrosa disolución acuosa de peróxido de hidrógeno altamente concentrada.

25

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 299 616 T3

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un método para preparar 4'-bromometil-2-cianobifenilo, que comprende hacer reaccionar 4'-metil-2-cianobife-
nilo con bromo, en presencia de un iniciador de radicales y un oxidante, en el que el oxidante es bromato o clorato.
2. El método de preparación de la reivindicación 1, en el que el oxidante es bromato sódico.
3. El método de preparación de la reivindicación 1 ó 2, en el que el sistema de reacción contiene agua.
- 10 4. El método de preparación de la reivindicación 3, en el que la cantidad de agua contenida es una cantidad
catalítica.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65