



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 297 295**

51 Int. Cl.:
C07D 223/26 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **04008417 .0**

86 Fecha de presentación : **07.04.2004**

87 Número de publicación de la solicitud: **1468992**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **20.10.2004**

54 Título: **Un procedimiento para la preparación de opipramol.**

30 Prioridad: **18.04.2003 IT MI03A0828**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.05.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.05.2008

73 Titular/es: **FARCHEMIA S.R.L.**
Via Bergamo, 121
24047 Treviglio, BG, IT

72 Inventor/es: **Breviglieri, Gabriele;**
Contrini, Sergio y
Assanelli, Cinzia

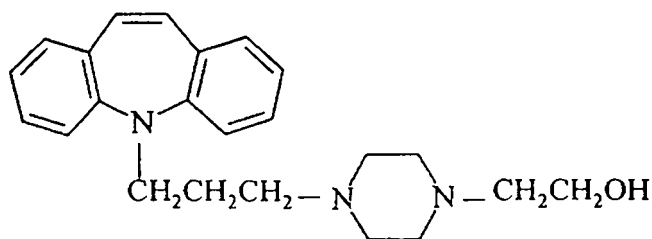
74 Agente: **Carpintero López, Francisco**

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

Un procedimiento para la preparación de opipramol.

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de N-[3-[4-(2-hidroxietil)piperazino]propil]-iminoestilbeno, de fórmula (I)

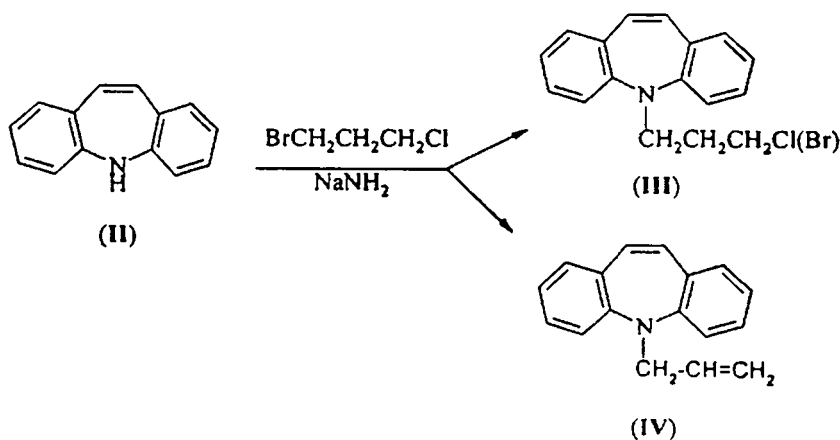


conocido como opipramol, que es un fármaco antidepresivo y antipsicótico.

Técnica anterior

Se conoce un número de procedimientos para la preparación de opipramol (véanse los documentos FR M209, CH 359 143, CH 360 061, DE 1 133 729), basados usualmente en la N-alkilación de iminoestilbeno (II) con 1-bromo-3-cloropropano y la reacción subsiguiente del N-(3-halogenopropil)iminoestilbeno (III) resultante (siendo el halógeno cloro o bromo) con N-(2-hidroxietil)piperazina.

De acuerdo con el ya citado documento DE 1 133 729, la alquilación de iminoestilbeno implica el uso de una base fuerte (concretamente amida sódica) para obtener a partir de iminoestilbeno el anión correspondiente que se N-alkila subsiguientemente. Esta reacción sin embargo implica la formación simultánea, parcial de N-aliliminoestilbeno (IV), de acuerdo con el siguiente esquema:



De acuerdo con el documento Journal of Heterocyclic Chemistry, 19, 1569-71 (1982), se puede hacer reaccionar iminoestilbeno con 1-bromo-3-cloropropano en presencia de hidróxido de sodio acuoso y un catalizador de transferencia de fase. Se ha observado que bajo estas condiciones se forman impurezas indeseadas, debido a la presencia de hidróxido de sodio, que es también una base fuerte.

Más recientemente, el documento EP 0 793 652 describe un procedimiento para la preparación de N-(3-halopropil)iminoestilbeno (III) "haciendo reaccionar iminoestilbeno con 1-bromo-3-cloropropano en presencia de una base débil seleccionada de una sal de hidrogenofosfato de la fórmula M_xHPO_4 y una sal de acetato de la fórmula $(CH_3COO)_xM$, en la que M es un metal alcalino, un metal alcalinotérreo o un amonio y x es 1 ó 2, dependiendo de la valencia de M, en presencia de un agente de transferencia de fase y en un disolvente sustancialmente inerte a los reactivos de la reacción y eliminando disolvente, cualquier 1-bromo-3-cloropropano en exceso y sólidos presentes en la mezcla de reacción para obtener N-(3-halopropil)iminoestilbeno".

El documento EP 0 793 652 también reivindica un procedimiento para la preparación de opipramol en el que, previa separación de cualesquiera 1-bromo-3-cloropropano no reaccionado y sales, el N-(3-halopropil)iminoestilbeno obtenido como anteriormente se hace reaccionar directamente, sin aislamiento intermedio, con N-(2-hidroxietil)piperazina en presencia de una base débil, para dar opipramol.

El documento EP 0 793 652 menciona hidrógeno fosfato disódico o hidrógeno fosfato dipotásico como bases débiles para la reacción entre iminoestilbeno y 1-bromo-3-cloropropano; una sal cuaternaria de amonio, particularmente benciltrimetilamonio, como agente de transferencia de fase; y tolueno como el disolvente. Tal procedimiento es indudablemente un perfeccionamiento comparado con aquellos previamente conocidos. Sin embargo, tanto los rendimientos como la pureza del producto final tienen aún que mejorarse, y el uso de grandes cantidades de tolueno e Isopar (hidrocarburo de alto punto de ebullición) es necesario y operativamente complejo.

Sumario de la invención

Se ha encontrado ahora que el N-(3-halopropil)iminoestilbeno (III) se puede obtener en una forma muy simple mediante reacción de iminoestilbeno con un exceso de 1-bromo-3-cloropropano en presencia de carbonato de potasio, una pequeña cantidad de polietilenglicol 6000 y una pequeña cantidad de agua, en ausencia de disolventes (excepto por 1-bromo-3-cloropropano), lavado de la mezcla de reacción con agua y eliminación del exceso de bromocloropropano, y mediante reacción directa del intermedio resultante (III) con N-(2-hidroxietil)piperazina en ausencia de otras bases. Se ha encontrado que el agua, incluso en cantidades muy pequeñas, es indispensable para evitar formación de impurezas difíciles de identificar.

Descripción de la invención

De acuerdo con la invención, el iminoestilbeno se hace reaccionar con un exceso de 1-bromo-3-cloropropano (aprox. 3,5-4,5 moles por mol de iminoestilbeno) y con aprox. 1 mol de carbonato de potasio por mol de iminoestilbeno, en presencia de aprox. 10-15% en peso (referido a iminoestilbeno) de tanto PEG 6000 y agua. El 1-bromo-3-cloropropano está en exceso de preferiblemente 3,7-4 moles por mol de iminoestilbeno, mientras tanto PEG 6000 como agua están ambos en cantidades usadas de aprox. el 12,5% en peso, referidas a iminoestilbeno. La mezcla se calentó a 80-100°C, preferiblemente a 90-95°C, durante 20-30 horas, después se enfrió a 40-60°C y se añadió con aprox. 40-60 partes en peso de agua por 100 partes en peso de la mezcla de partida. Después de eso, se separa la fase orgánica inferior, manteniendo esta temperatura, y la fase orgánica superior se extrae con algo de cloroformo, que se añade después a la fase orgánica. Finalmente el cloroformo se evapora aparte y el exceso de dihalopropano se recupera mediante destilación bajo vacío ligero (aproximadamente 1999,83 pascales (15 mm/Hg)). El dihalopropano, que consta de 1-bromo-3-cloropropano, 1,3-dibromopropano y 1,3-dicloropropano, se recicla. El residuo se hace reaccionar directamente con 2-2,5 moles de N-(2-hidroxietil)piperazina por mol de iminoestilbeno de partida, en un disolvente inerte, preferiblemente tolueno, sin adición de otras bases. La mezcla se calentó a 100-120°C durante 18-30 horas, después se estimuló de acuerdo con procedimientos convencionales.

El procedimiento de la invención se ilustra adicionalmente mediante el siguiente ejemplo.

Ejemplo

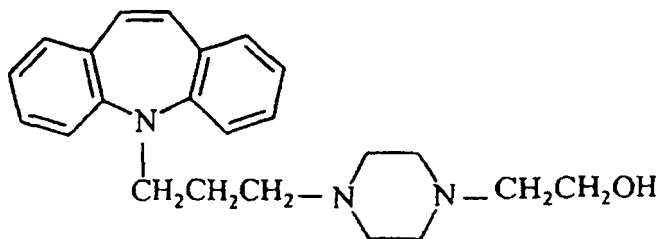
Una mezcla de

- 40 kg de iminoestilbeno,
- 120 kg de 1-bromo-3-cloropropano,
- 30 kg de carbonato de potasio,
- 5 kg de PEG 6000 y
- 5 kg de agua

se calienta durante 24 horas a 90-95°C. La mezcla se enfrió después a aproximadamente 50°C, se añadió con 100 litros de agua, bajo agitación, las fases se decantaron, la fase orgánica inferior se recuperó y la fase acuosa se extrajo con 20 litros de cloroformo, que se añade después a la fase orgánica. El cloroformo se evaporó aparte bajo presión atmosférica, después se destilaron dihalopropanos bajo aproximadamente 1999,83 pascales (15 mm/Hg) (60 a 65 kg) para reciclar. Se llevó el residuo en 150 litros de tolueno, se sometió a reflujo con 59 kg de N-(2-hidroxietil)piperazina durante 24 horas, después se enfrió a 40-50°C y se lavó con 50 litros de agua. La fase acuosa se descartó. Se añadió la fase orgánica con una mezcla de 100 litros de agua y 20 litros de ácido clorhídrico al 35% a pH 3,5-4, bajo agitación. Las fases se separaron, la orgánica se descartó y se añadió la fase acuosa con 100 de cloroformo, después con amoniaco a pH 9, extrayendo de este modo base de opipramol, a partir de la que se obtuvo el clorhidrato con procedimientos conocidos. P.f.: 228-230°C, pureza por encima del 99% (HPLC). Rendimiento: 87%.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de N-[3-[4-(2-hidroxietil)piperazino]propil]-iminoestilbeno de fórmula



caracterizado porque

a) se hace reaccionar iminoestilbeno con un exceso de 1-bromo-3-cloropropano, en presencia de carbonato de potasio, PEG (polietilenoglicol) 6000 y agua, y

b) la mezcla resultante de N-(3-cloropropil)- y N-(3-bromopropil)-iminoestilbeno, después de eliminar las sales inorgánicas y recuperar el exceso de 1,3-dihalopropanos, se hace reaccionar directamente con N-(2-hidroxietil)piperazina en tolueno, en ausencia de otras bases.

2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque se usan 3,5 a 4,5 moles de 1-bromo-3-cloropropano por mol de iminoestilbeno.

3. Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque se usan 3,7 a 4 moles de 1-bromo-3-cloropropano por mol de iminoestilbeno.

4. Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque se usa aprox. 1 mol de carbonato de potasio por mol de iminoestilbeno.

5. Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque tanto PEG 6000 como agua están presentes en cantidades del 10-15% en peso en base al peso de iminoestilbeno.

6. Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque tanto PEG 6000 como agua están presentes en cantidades del 12,5% en peso en base al peso de iminoestilbeno.

7. Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque la reacción a) se lleva a cabo calentando a 90-95°C durante 20-30 horas.

8. Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque la mezcla de N-(3-halopropil)iminoestilbenos se hace reaccionar con 2-2,5 moles de N-(2-hidroxietil)piperazina por mol de iminoestilbeno de partida.