



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 334 836**

(51) Int. Cl.:

C07D 213/76 (2006.01)

C07D 213/74 (2006.01)

C07D 213/75 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **07007755 .7**

(96) Fecha de presentación : **10.03.2003**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1801103**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **27.06.2007**

(54)

Título: **Preparación de 2-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-(2-hidroxietil)-amino]-etanol y productos intermedios correspondientes.**

(30)

Prioridad: **12.03.2002 US 363457 P**

(73)

Titular/es: **Wyeth
Five Giralda Farms
Madison, New Jersey 07940, US**

(45)

Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.03.2010

(72)

Inventor/es: **Chan, Anita W.;
Feigelson, Gregg B.;
Zeldis, Joseph y
Jirkovsky, Ivo**

(45)

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.03.2010

(74)

Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

ES 2 334 836 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

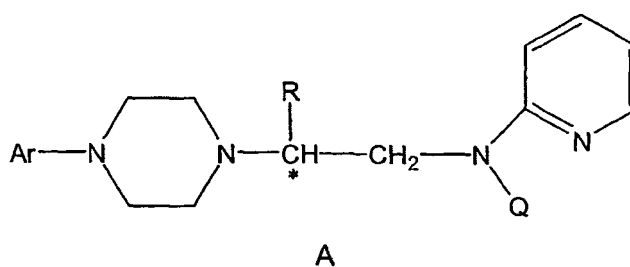
Preparación de 2-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-(2-hidroxietil)-amino]-etanol y productos intermedios correspondientes.

Campo de la invención

La presente invención se refiere al campo de los procedimientos para preparar N-arilpiperazinas y productos intermedios para las mismas.

Antecedentes de la invención

Las piperazinas de fórmula A



en la que R es un alquilo inferior, Ar es un arilo o heteroarilo no sustituido o sustituido, y Q es un hidrógeno, CO-alquilo (inferior), CO-cicloalquilo, o CO-arilo, y * indica un centro quiral, son potentes agentes de unión al receptor de 5HT_{1A}. La patente US nº 6.127.357 da a conocer derivados de piperazina que son útiles en el tratamiento de trastornos del Sistema Nervioso Central (SNC). Los enantiómeros de dichas piperazinas pueden presentar diferentes capacidades de unión a los receptores de 5HT_{1A}. Por lo tanto, su potencia, selectividad y efectos metabólicos pueden ser diferentes. El documento WO 9703982 da a conocer que ciertos enantiómeros de tales piperazinas presentan una afinidad de unión a 5HT_{1A} y una biodisponibilidad mejoradas.

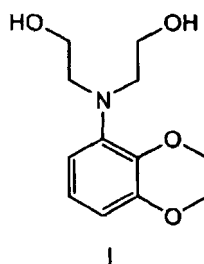
El documento WO 9533725 da a conocer un método para sintetizar algunas piperazinas quirales de la fórmula A mediante alquilación de la 1-aril-piperazina correspondiente con 2-(5-metil-2,2-dióxido-1,2,3-oxatiazolidin-3-il)piridina enantioméricamente pura. Asimismo, el documento WO 9533725 da a conocer aperturas de anillo nucleofílicas de sulfamidatos con 1-aril-piperazina, y, a partir de L. T. Boulton, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1999, 1421-1429, se conoce la apertura con diversas aminas primarias y secundarias.

El documento WO 97/37655 y Cignarella *et al.*, *Farmaco Ed. Sci.*; 31: 1976; 194, 196, tratan sobre la preparación y reacción de N1-(2'piridil)-1,2-propano-diamina.

En el documento EP 1 483 243 B1 se describe un procedimiento fiable, económico, funcionalmente simple y eficiente, para la preparación de las piperazinas óptimamente preferidas.

Sumario de la invención

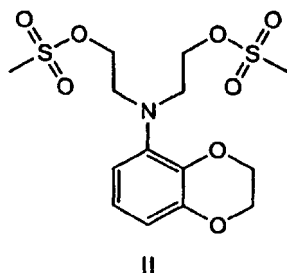
En un aspecto la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula I



que comprende la dialquilación de una benzodioxoanilina en presencia de cloroetanol.

En otro aspecto la invención se refiere a un procedimiento alternativo para producir un producto de fórmula I que comprende la dialquilación de una benzodioxoanilina en presencia de haloacetato de alquilo para producir un diéster, y la reducción del diéster para formar un diol.

La invención proporciona además que el diol de la fórmula I preparado mediante cualquiera de los procedimientos anteriores sea convertido en un compuesto de fórmula II:

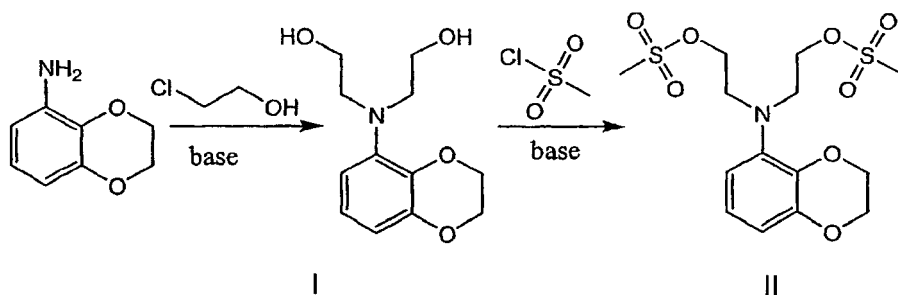


Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a los procedimientos para producir productos intermedios que resultan útiles para la preparación de las N-arilpiperazinas. En el documento EP 1483243 B1 se da a conocer un procedimiento que utiliza dichos productos intermedios para preparar las N-arilpiperazinas.

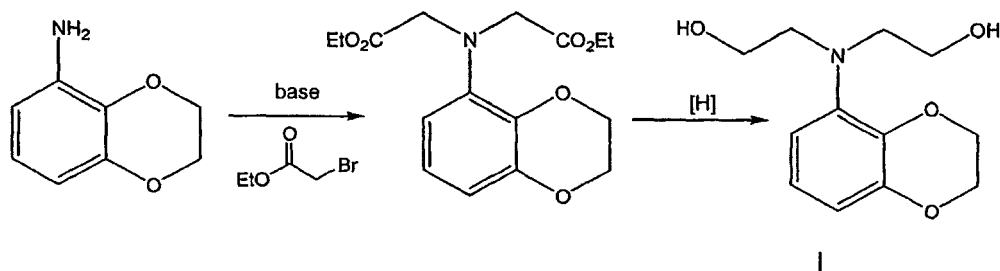
En una forma de realización de la presente invención, se prepara un compuesto de fórmula I mediante la dialquilación de una benzodioxananilina en presencia de cloroetanol. En una forma de realización el cloroetanol es el 2-cloroetanol. En otra forma de realización los restos hidroxilo del compuesto de la fórmula son convertidos en grupos salientes mesilato.

En una forma de realización preferida el dimesilato de fórmula II es formado mediante la secuencia de reacción siguiente:



Alternativamente, el compuesto de la fórmula I se prepara mediante dialquilación de una benzodioxananilina con haloacetato de alquilo, seguido de reducción. En una forma de realización, el haloacetato de alquilo es el bromoacetato de etilo.

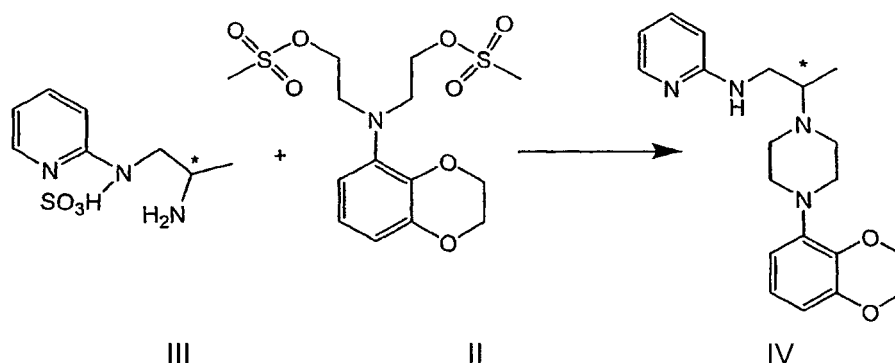
En una forma de realización preferida el compuesto de la fórmula I se prepara como se expone a continuación:



En una forma de realización el diéster es reducido en presencia de LAH.

ES 2 334 836 T3

En el procedimiento descrito en el documento EP 1 483 243 B1 el dimesilato de fórmula II se puede acoplar con el ácido N1-(2'-piridil)-1,2-propano-diamino sulfámico de fórmula III para formar una piperazina de fórmula IV:



en la que * indica un estereocentro de carbono asimétrico.

Por lo tanto el documento EP 1 483 243 B1 proporciona un procedimiento que utiliza los productos intermedios preparados mediante los procedimientos de la presente invención que resulta útil en la síntesis de piperazinas N,N'-disustituidas, ópticamente activas que presentan actividad como antagonistas del receptor de 5-HT_{1A} (serotonina).

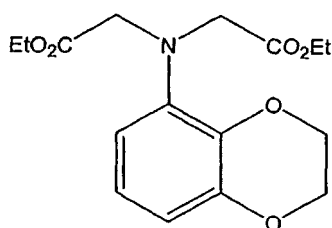
Cuando se necesita la presencia de un ácido, base o disolvente en una reacción de la presente invención, se puede usar cualquier ácido, base o disolvente adecuado conocido en la técnica. Los expertos en la materia podrán identificar sin dificultad los disolventes, ácidos y bases a usar en la práctica de esta invención.

Los siguientes ejemplos 1 a 3 se proporcionan a título ilustrativo de formas de realización de la presente invención, pero no deben interpretarse como limitativos del alcance de la misma. Los reactivos y disolventes para la etapa individual se proporcionan únicamente con fines ilustrativos y se pueden sustituir por reactivos y disolventes conocidos por los expertos en la materia.

Los ejemplos de referencia 1 a 3 demuestran cómo los productos intermedios preparados mediante los procedimientos de la presente invención, pueden ser utilizados para sintetizar las piperazinas N,N'-disustituidas ópticamente activas como se ha descrito en el documento EP 1 483 243 B1.

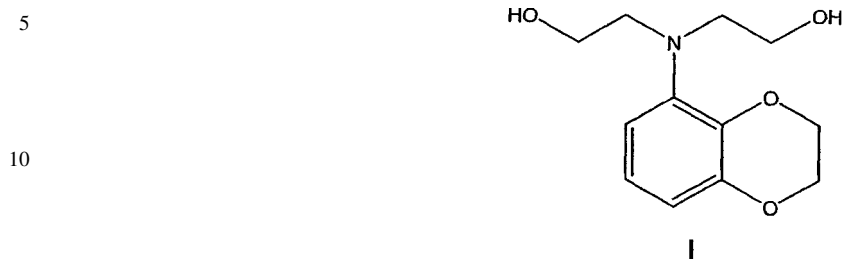
Ejemplo 1

Alquilación de benzodioxananilina a diéster



Se calentó a reflujo una mezcla de benzodioxananilina (3,0 g, 20 mmoles), bromoacetato de etilo (7,5 ml, 68 mmoles), base de Hunig (12,5 ml, 72 mmoles) y NaI (0,3 g, 2,0 mmoles) en tolueno (30 ml). Después de 23 horas, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se añadió agua (25 ml). Las dos capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con tolueno (25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron *a vacío* para dar 6,5 g (100%) del diéster como un aceite pardo. RMN ¹H (CDCl₃) δ 6,70 (t, J=8,1 Hz, 1H), 6,3-6,6 (m, 2H), 4,1-4,3 (m, 12H), 1,2-1,3 (m, 6H).

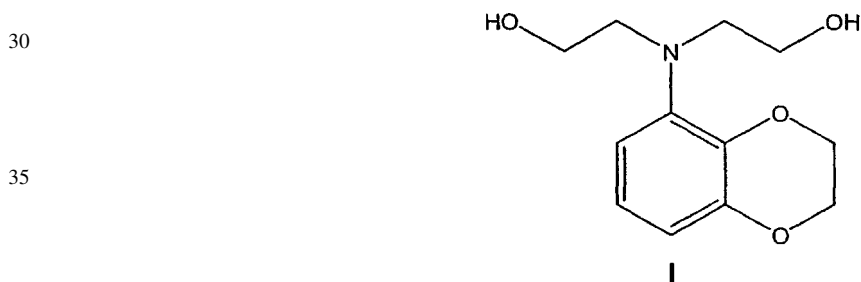
Ejemplo 2

Reducción del diéster de benzodioxano a diol

15 Una mezcla de diéster (24 g, 74,3 mmoles) en THF (240 ml) se enfrió hasta 0-5°C antes de añadir lentamente peletes de LAH (9,9 g, 260 mmoles) mientras se mantiene la temperatura de reacción por debajo de 10°C. Después de la adición de LAH, el baño de enfriamiento se retiró, y la agitación se continuó a temperatura ambiente toda la noche. Después de 18 horas de agitación, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0±5°C en un baño de hielo seco/IPA.

20 Se añadió lentamente agua (10 ml) a la mezcla de reacción, seguido de hidróxido de sodio acuoso al 15% (10 ml) y agua (30 ml). La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos, y luego se filtró. Los sólidos se lavaron con THF (100 ml). El filtrado se concentró *a vacío* para dar 14,5 g (81%) de diol de fórmula IV como un aceite transparente espeso con una pureza de 98% de área (LC-MS). RMN ¹H (CDCl₃) δ 6,88-6,70 (m, 3H), 4,34-4,22 (m, 4H), 3,54 (t, J=7,5Hz, 4H), 3,18 (t, J=7,5Hz, 4H).

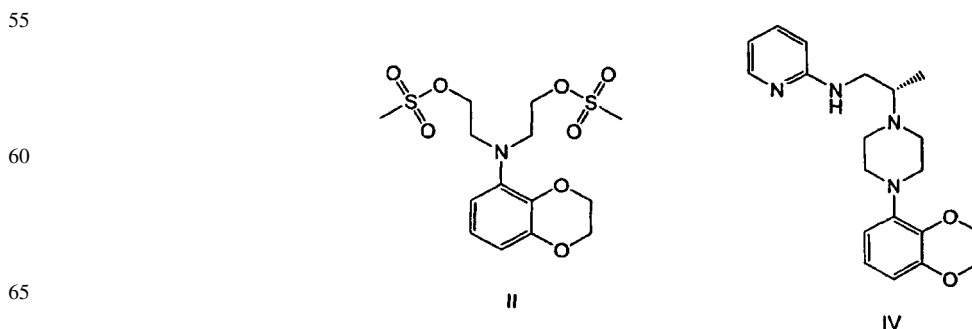
Ejemplo 3

Dialquilación de benzodioxananilina a diol

40 Se calentó hasta 120°C una mezcla de benzodioxananilina con 2 cloroetanol (210 ml, 3,1 moles) y base de Hunig (105 ml, 0,6 moles). Después de 12,5 horas, el calentamiento se detuvo, y la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo (300 ml), y la disolución se lavó con salmuera diluida (1 x 250 ml), seguido de salmuera (2 x 75 ml). Todas las capas acuosas se combinaron, el pH se ajustó hasta 7 con K₂CO₃, y la disolución se retrolavó con acetato de etilo (2 x 100 ml). Luego, todas las capas orgánicas se combinaron y se extrajeron con HCl 2N (3 x 150 ml). La disolución acuosa resultante se neutralizó con K₂CO₃ sólido hasta pH 7, y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). La fase orgánica se secó con MgSO₄, se concentró y se enjuagó con tolueno (2 x 50 ml) para eliminar el cloroetanol residual para dar 39,6 g (80%) de producto bruto como un aceite oscuro con una pureza de 94% de área (LC-MS). RMN ¹H (CDCl₃) δ 6,88-6,70 (m, 3H), 4,34-4,22 (m, 4H), 3,54 (t, J=7,5Hz, 4H), 3,18 (t, J=7,5Hz, 4H).

50

Ejemplo de referencia 1

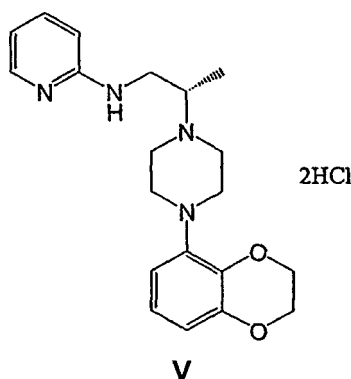
Acoplamiento de ácido sulfámico y dimesilato

ES 2 334 836 T3

A una disolución de dimesilato de fórmula II (30,5 g, 84 mmoles) en DMF anhidra (240 ml) se le añadieron un ácido sulfámico de fórmula III (16,2 g, 70 mmoles), carbonato de potasio (31,0 g, 224 mmoles) y bromuro de litio (12,8 g, 147 mmoles). La mezcla de reacción se calentó en un baño de aceite a 80-83°C durante 18 horas en N₂, luego se enfrió hasta la temperatura ambiente y luego se vertió en una mezcla de HCl 3N (400 ml) y CHCl₃ (200 ml). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora antes de separar las dos capas. La capa acuosa se lavó con CHCl₃ (2 x 75 ml) para eliminar las impurezas menores polares, luego se basificó hasta pH ~14 con NaOH 5N (250 ml). Luego, la capa acuosa básica se extrajo con CHCl₃ (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron *a vacío* para dar 23 g (92%) del compuesto de fórmula XI en forma de jarabe pardo.

Ejemplo de referencia 2

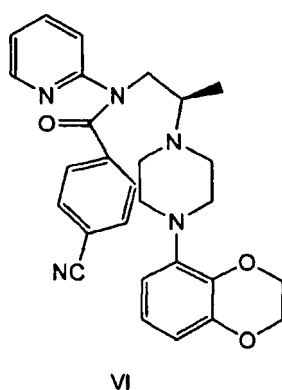
Formación de dihidrocloruro de piperazina



A la piperazina IV (23 g, 65 mmoles) se le añadió una disolución de HCl 1M en EtOH (125 ml, 125 mmoles). Esta mezcla se concentró *a vacío*, luego se disolvió de nuevo en CH₃OH (25 ml). Se añadió lentamente Et₂O (15 ml). Después de 18 horas a temperatura ambiente, se formaron sólidos blanquecinos. El sólido se filtró, se lavó con EtOH frío (5 ml) y se secó al aire para dar 4,6 g del dihidrocloruro del compuesto V como un sólido blanquecino. El licor madre se aparta. Después de 5 días adicionales, se formó más sólido. Este sólido se filtró, se lavó con EtOH frío (5 ml) y se secó al aire para dar 3,7 g adicionales del dihidrocloruro del compuesto V como un sólido blanquecino.

Ejemplo de referencia 3

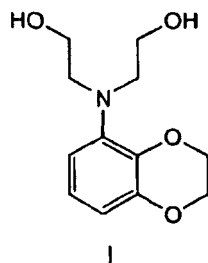
Acilación de un compuesto de piperazina



A una disolución de carbonato de potasio (3,4 g, 24,6 mmoles) en H₂O (5 ml), se añadió el dihidrocloruro obtenido en el ejemplo de referencia 2 (3,0 g, 7,0 mmoles), seguido de EtOAc (17 ml). La mezcla se agitó en un baño de hielo a 0-5°C durante 15 minutos antes de añadir lentamente cloruro de 4-cianobenzoilo (1,3 g, 7,9 mmoles) en EtOAc (3,5 ml). Después de 1 hora, la TLC indicó una pequeña cantidad de material de partida. Se añadió cloruro de 4-cianobenzoilo adicional (100 mg, 0,60 mmoles). Después de 1 hora adicional, se añadió H₂O (10 ml). Las dos capas se separaron. La capa orgánica se extrajo con una disolución saturada de NaCl (10 ml), H₂O (10 ml). Las capas acuosas se retroextraen con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron *a vacío* para dar 3,0 g (88%) del compuesto de la fórmula VI como una espuma amarilla.

REIVINDICACIONES

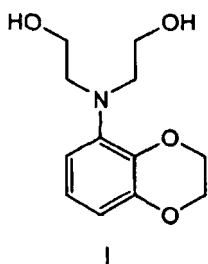
1. Procedimiento para preparar un compuesto de fórmula I



que comprende la dialquilación de una benzodioxananilina en presencia de cloroetanol.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el cloroetanol es el 2-cloroetanol.

3. Procedimiento para preparar un compuesto de fórmula I



que comprende la dialquilación de una benzodioxananilina en presencia de un haloacetato de alquilo para producir un diéster y la reducción del diéster para formar un diol.

4. Procedimiento según la reivindicación 3, en el que el haloacetato de alquilo es el bromoacetato de etilo.

5. Procedimiento según la reivindicación 3 ó 4, en el que el diéster es reducido en presencia de LAH.

6. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende además la conversión del diol en grupos mesilato para formar un compuesto de la fórmula II

