



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 303 674**

51 Int. Cl.:
A61K 31/496 (2006.01)
C07D 311/18 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **05717126 .6**
86 Fecha de presentación : **23.03.2005**
87 Número de publicación de la solicitud: **1732556**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **20.12.2006**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de 3-amino-8-(1-piperazinil)-2H-1-benzopirán-2-ona y sales e hidratos de la misma.**

30 Prioridad: **25.03.2004 US 555958 P**
25.03.2004 EP 04101228

73 Titular/es: **Solvay Pharmaceuticals B.V.**
C.J. van Houtenlaan 36
1381 CP Weesp, NL

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.08.2008

72 Inventor/es: **Bakker, Cornelis**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.08.2008

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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 la preparación de 3-amino-8-(1-piperazinil)-2H-1-benzopiran-2-ona y sales e hidratos de la misma.

Campo de la invención

La invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de 3-amino-8-(1-piperazinil)-2H-1-benzopiran-2-ona, un ligando de amplio espectro que enlaza con el receptor 5-HT que tiene potente actividad agonista 5-HT_{1A} así como antagonista 5-HT_{1D}. La invención también se refiere a nuevos hidratos de sales de dicho compuesto.

La invención también se refiere al uso de un compuesto descrito en esta memoria para la fabricación de un medicamento que tiene un efecto beneficioso. El efecto beneficioso se describe en esta memoria o es evidente para un experto en la técnica a partir de la memoria descriptiva y el conocimiento general comprendido en la técnica. La invención también se refiere al uso de un compuesto de la invención para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad o afección. También se describe el uso para el tratamiento de una enfermedad o afección descrita en esta memoria o evidente para un experto en la técnica a partir de la memoria descriptiva y el conocimiento general comprendido en la técnica. En realizaciones de la invención se usan compuestos específicos descritos en esta memoria para la fabricación de un medicamento útil en el tratamiento de trastornos en los cuales están implicados receptores de serotonina, o que se pueden tratar mediante la manipulación de aquellos receptores.

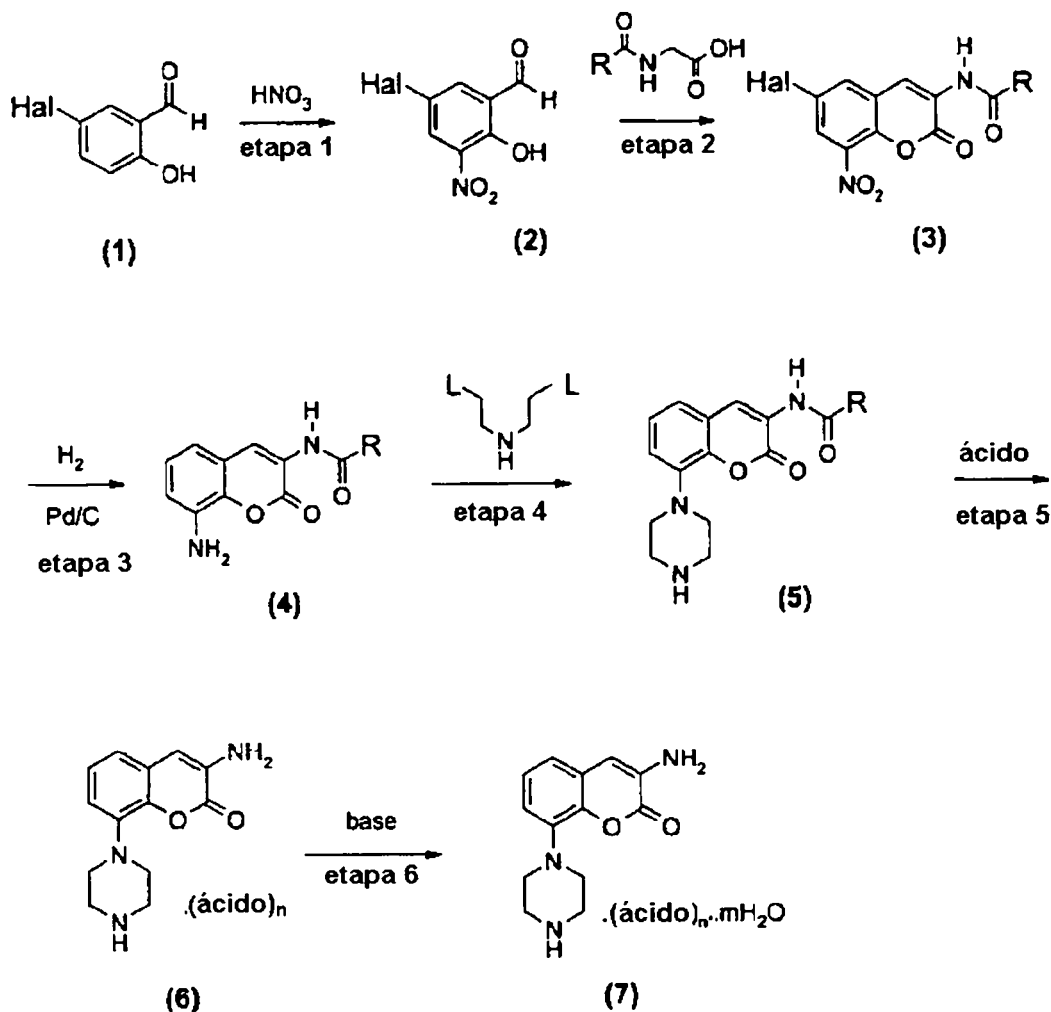
Antecedentes de la invención

El protagonista de la presente invención, 3-amino-8-(1-piperazinil)-2H-1-benzopiran-2-ona se conoce en forma de su sal con ácido clorhídrico. Como tal se describe en el "ejemplo 8" de la EP 0650 964. A pesar de que la ruta de síntesis tal como se expone en dicha patente tiene un rendimiento bastante aceptable, definitivamente no es adecuada para la síntesis en la escala requerida para un fármaco en desarrollo clínico, sin hablar de la escala requerida para un fármaco comercializado. Los problemas con la síntesis original son múltiples. En primer lugar, el material de partida clave, 3-nitro-2-hidroxibenzaldehído, no está disponible a escala comercial y se preparó mediante nitración de 2-hidroxibenzaldehído, dando como resultado una mezcla de 3- y 5-nitro-2-hidroxibenzaldehído que solo se puede separar mediante métodos cromatográficos relativamente complicados. La segunda etapa, una condensación de Erlenmeyer, da como resultado una mezcla muy viscosa difícil de agitar a escala técnica y de la cual también resultó difícil aislar el producto deseado. La tercera etapa, la reducción del grupo nitro a la amina, utilizando Fe/HCl, es laboriosa, y el aislamiento del producto de reacción de la gran cantidad de óxido (Fe₂O₃) resultó ser casi imposible a escala técnica. En la etapa 4 se utilizó N-bencil-bis-cloroetilamina potencialmente carcinógena. La utilización de tales compuestos en gran escala crea peligros de seguridad invencibles. Después de una hidrólisis ácida de la amida (etapa 5), el producto final está contenido en una gran cantidad de una mezcla de ácido acético y sulfúrico. Esta mezcla se neutralizó usando bicarbonato de sodio sólido, una tarea laboriosa. Después del aislamiento, el producto bruto se tenía que purificar mediante cromatografía, debido a que la hidrólisis ácida produjo como producto secundario un derivado de 3-hidroxycumarina estrechamente relacionado estructuralmente con el producto deseado. En conclusión: todas las etapas de reacción de la ruta de síntesis expuesta en EP 0650 964 muestran problemas importantes al trasladarlas a una producción a escala piloto de varios kilogramos del compuesto.

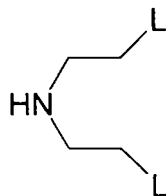
Resumen de la invención

El objeto de la presente invención era superar los problemas arriba mencionados, con el fin de poder entregar cantidades de kilogramos del compuesto de un modo seguro y económicamente factible.

Los problemas asociados con la síntesis de 3-amino-8-(1-piperazinil)-2H-1-benzopiran-2-ona se pueden resolver mediante la ruta de síntesis completamente nueva de acuerdo con la presente invención, resumida en el esquema siguiente.



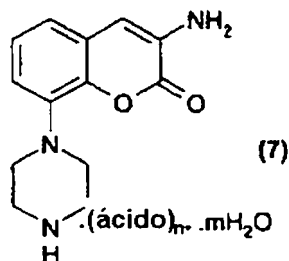
Como material de partida se puede usar un 5-halógeno-2-hidroxibenzaldehído (1), (por ejemplo el 5-bromo-2-hidroxibenzaldehído comercialmente disponible), que se puede someter a nitración selectiva para proporcionar 5-halógeno-2-hidroxi-3-nitrobenzaldehído (2), el compuesto intermedio necesario para la condensación de Erlenmeyer que lleva a una N-(6-halógeno-8-nitro-2-oxo-2H-1-benzopirano-3-il)amida (3), que se reduce subsecuentemente a una N-(8-amino-2-oxo-2H-1-benzopirano-3-il)amida (4). En vez de utilizar la N-bencil-bis-cloroetilamina potencialmente carcinógena, se puede usar en cambio para construir el anillo de piperazina un compuesto de fórmula general



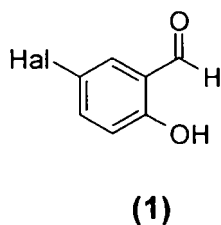
donde L es un grupo saliente. Esto da como resultado una N-(8-(1-piperazinil)-2-oxo-2H-1-benzopirano-3-il)amida (5). La hidrólisis de esta amida empleando un ácido da como resultado (6). Es posible neutralizar esta sal (6) para proporcionar la base libre, y convertir la misma en sales mono- o di-ácidas. Sin embargo, sorprendentemente se ha encontrado que la neutralización parcial de la sal triclorhídrica aparentemente da como resultado directamente la sal monoclórhídrica. El análisis mediante valoración muestra que el producto contiene entre 3,24 y 3,34 mmol de HCl por gramo de producto, siendo este último valor exactamente el valor teórico para la sal monoclórhídrica. El "ensayo de valoración de agua según Karl Fisher" revela que el producto de la nueva ruta sintética contiene 6,2-6,5% (masa/masa) de agua, indicativo para todos los propósitos prácticos de un monohidrato que tiene un valor teórico de 6% de agua.

Descripción detallada de la invención

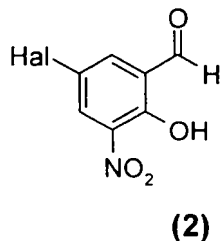
En un primer aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (7):



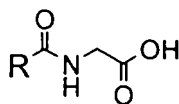
caracterizado porque un compuesto de fórmula (1):



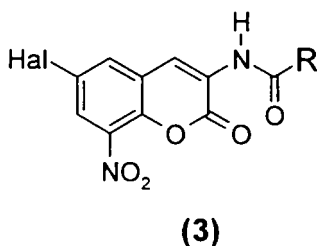
donde Hal es F, Cl, Br o I, se nitrta para proporcionar 5-halógeno-2-hidroxi-3-nitrobenzaldehído (2),



seguido por una condensación de Erlenmeyer de (2) con un derivado de glicina de fórmula:

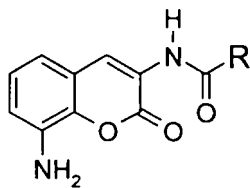


donde R representa un alquilo (C_{1-6}) o un grupo arilo para proporcionar una N-(6-halógeno-8-nitro-2-oxo-2H-1-benzopiran-3-il)amida (3):



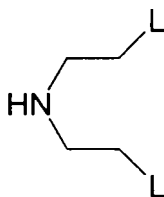
ES 2 303 674 T3

y una hidrogenación catalítica subsecuente de (3) para proporcionar una N-(8-amino-2-oxo-2H-1-benzopiran-3-il) amida (4),

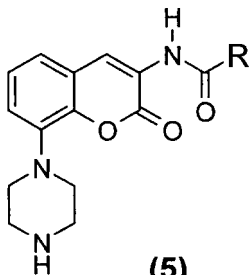


(4)

después de lo cual el compuesto (4) obtenido se alquila con un compuesto de fórmula

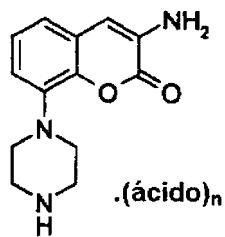


donde L es un grupo saliente tal como cloro, metanosulfonato o p-toluensulfonato, para proporcionar una N-(8-(1-piperazinil)-2-oxo-2H-1-benzopiran-3-il)amida (5),



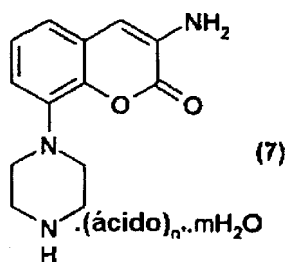
(5)

después de lo cual la función amida de (5) se hidroliza empleando un ácido, dando como resultado la sal ácida (6) correspondiente, en la cual n es 1, 2 ó 3,



(6)

El compuesto de fórmula (6) además se neutraliza parcialmente para producir el producto representado por la fórmula (7)



(7)

donde n* puede tener el valor 1 cuando n = 2 ó n = 3, o el valor 2 cuando n = 3.

ES 2 303 674 T3

El grupo halógeno utilizado en el material de partida se puede seleccionar entre F, Cl, Br e I. El grupo halógeno preferido es Br.

Ejemplos de un grupo saliente L son cloro, metanosulfonato y p-toluensulfonato. Grupos preferidos son cloro y metanosulfonato. El grupo saliente más preferido es un grupo cloro.

Grupos R son alquilo(C₁₋₆) o grupos arilo. En esta descripción, “arilo” significa furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, 1,3,5-triazinilo, fenilo, indazolilo, indolilo, indolizínilo, isoindolilo, benzi[b]furanilo, benzo[b]tiofenilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 1,8-naftiridinilo, pteridinilo, naftilo o azulénilo. Grupos R preferidos son metilo y fenilo. El más preferido es metilo.

Para la etapa 5 se pueden utilizar ácidos inorgánicos y orgánicos. Ejemplos de ácidos que se pueden usar son ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y ácido nítrico, o ácidos orgánicos tales como ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maléico, ácido tartárico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido benzoico, ácido p-toluensulfónico, ácido metanosulfónico y ácido naftalensulfónico. El ácido preferido en dicha etapa es ácido clorhídrico.

La etapa 1 se puede realizar en ácidos. El disolvente preferido es ácido acético. La temperatura de reacción se encuentra entre 0°C y 100°C, preferentemente es aproximadamente 60°C.

La etapa 2 se puede realizar en disolventes apróticos dipolares. El disolvente preferido es N-metil-2-pirrolidona. La temperatura de reacción se encuentra entre 50°C y 120°C, preferentemente es aproximadamente 60°C.

La etapa 3 se puede realizar en alcoholes. El alcohol preferido es etanol. La temperatura de reacción se encuentra entre 20°C y 100°C, preferentemente es aproximadamente 60°C.

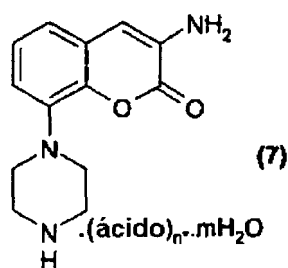
La etapa 4 se puede realizar en disolventes orgánicos. El disolvente preferido es monoclorobenceno. La temperatura de reacción es elevada en comparación con la temperatura ambiente, preferentemente la reacción se lleva a cabo a reflujo.

La etapa 5 se puede realizar en alcoholes. El disolvente preferido es etanol. La temperatura de reacción se encuentra entre 20°C y 100°C, preferentemente es aproximadamente 50°C.

La etapa 6 se puede realizar en alcoholes. El disolvente preferido es etanol. La neutralización se realiza con una base en ambiente acuoso. La base preferida es bicarbonato de sodio.

Sorprendentemente se encontró que el producto final real de una de las variantes de la nueva ruta sintética es el monohidrato de la sal del ácido monoclorhídrico y 3-amino-8-(1-piperazinil)-2H-1-benzopirán-2-ona, al cual se hace referencia en lo que sigue como “Compuesto 1”. Este compuesto no se ha descrito previamente y mostró tener propiedades farmacológicas que lo hacen adecuado como candidato para un fármaco.

Por lo tanto, en un aspecto adicional la invención se refiere a nuevas sales e hidratos de sales de dicho compuesto, que tienen la estructura dada por la fórmula (7):



donde “(ácido)” es cualquier ácido que produce sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y ácido nítrico, o ácidos orgánicos tales como ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido benzoico, ácido p-toluensulfónico, ácido metanosulfónico y ácido naftalensulfónico, n* puede tener el valor 1 cuando n = 2 ó n = 3, o el valor 2 cuando n = 3, y m puede tener el valor 1, 2 ó 3.

Especialmente preferido es el monohidrato de ácido monoclorhídrico y 3-amino-8-(1-piperazinil)-2H-1-benzopirán-2-ona.

Preparaciones farmacéuticas

Los compuestos de la invención se pueden llevar a formas adecuadas para la administración mediante procesos usuales, utilizando sustancias auxiliares tales como materiales vehículos líquidos o sólidos. Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden administrar en forma entérica, oral, parenteral (intramuscular o intravenosa), rectal o local (tópica). Se pueden administrar en forma de disoluciones, polvos, comprimidos, cápsulas (incluyendo microcápsulas), ungüentos (cremas o geles) o supositorios. Excipientes adecuados para tales formulaciones son las cargas y diluyentes líquidos o sólidos, disolventes, emulsionantes, lubricantes, saborizantes, colorantes y/o sustancias tampón farmacéuticamente usuales. Sustancias auxiliares usadas frecuentemente que se pueden mencionar son carbonato de magnesio, dióxido de titanio, lactosa, manitol y otros azúcares o alcoholes de azúcares, talco, lactoproteína, gelatina, almidón, celulosa y sus derivados, aceites animales y vegetales tales como aceite de hígado de pescado, aceite de girasol, cacahuete o sésamo, polietilenglicol y disolventes tales como, por ejemplo, agua estéril y alcoholes mono-

Los compuestos de la presente invención se administran generalmente como composiciones farmacéuticas que son realizaciones importantes y nuevas de la invención debido a la presencia de los compuestos, más particularmente los compuestos específicos descritos en esta memoria. Tipos de composiciones farmacéuticas que se pueden usar incluyen, pero no están limitados a, comprimidos, comprimidos masticables, cápsulas, disoluciones, disoluciones parenterales, supositorios, suspensiones y otros tipos descritos en esta memoria o evidentes para un experto en la técnica a partir de esta memoria descriptiva y del conocimiento general de la técnica. En realizaciones de la invención, se provee un envase o kit farmacéutico que comprende uno o más contenedores llenos con uno o más de los ingredientes de una composición farmacéutica de la invención. Con tal recipiente (tales recipientes) pueden estar asociados varios materiales escritos, tales como instrucciones de uso o una nota de la forma exigida por la agencia gubernamental que regule la fabricación, el uso o la venta de productos farmacéuticos, nota que refleja la aprobación por parte de la agencia de la fabricación, el uso o la venta para la administración humana o veterinaria.

Dosis

La afinidad de los compuestos de la invención por serotonina y otros receptores se determinó según lo descrito a continuación. A partir de la afinidad de enlace medida para un compuesto dado, se puede estimar la dosis teórica eficaz más baja. A una concentración del compuesto igual a dos veces el valor K_i medido, el 100% de los receptores probablemente estarán ocupados por el compuesto. La conversión de esta concentración en mg de compuesto por kg de paciente proporciona la dosis teórica eficaz más baja, asumiendo una biodisponibilidad ideal. Consideraciones farmacocinéticas, farmacodinámicas y de otro tipo pueden modificar la dosis realmente administrada a un valor mayor o menor. La dosificación administrada convenientemente es de 0,001-1000 mg/kg, preferentemente 0,1-100 mg/kg de peso corporal del paciente.

Los derivados de 1-[2H-1-benzopirán-2-on-8-il]piperazina, compuestos de amplio espectro que enlazan con el receptor 5-HT, que tienen entre otras actividades funcionales del receptor de serotonina, actividad agonista 5-HT_{1A} potente así como antagonista 5-HT_{1D}, se pueden usar para el tratamiento de afecciones o enfermedades del sistema nervioso central causadas por alteraciones de la transmisión serotoninérgica, por ejemplo, psicosis, agresión, trastornos de ansiedad, autismo, vértigo, alteraciones de la cognición o memoria, y en particular para el tratamiento de depresión. La presencia de antagonismo 5-HT_{1D} tiene valor terapéutico. Los receptores 5-HT_{1D} están situados presinápticamente sobre el terminal del nervio y tienen una influencia moduladora negativa sobre la liberación de 5-HT. Por lo tanto, el bloqueo de estos receptores aumenta la liberación de 5-HT de sus terminales. La presencia adicional de antagonismo 5-HT_{1D} presináptico dará como resultado un efecto similar al observado después de la administración de inhibidores de la reabsorción de 5-HT. Cuando el antagonismo 5-HT_{1D} se combina con agonismo 5-HT_{1A}, se intensifica esta última actividad.

Sorprendentemente, se encontró que estos compuestos así como sales de los mismos son potentemente activos en modelos animales experimentales de epilepsia. Los compuestos están desprovistos de efectos sedativos al ser administrados en dosificaciones de hasta 100 mg/kg p.o., y también mostraron ser altamente activos como inductores de factores de crecimiento. Esta última actividad indica efectos neuroprotectores y mejora de la plasticidad cerebral requerida para neuroregeneración, y también indica efectos terapéuticos potenciales en dolor neuropático (véase, P. Anand., "Neurotrophic factors and their receptors in human sensory neuropathies", Prog. Brain Res., 146, 477-492, 2004; y R. Wang *et al.*, "Glial cell line-derived neurotrophic factor normalizes neurochemical changes in injured dorsal root ganglion neurons and prevents the expression of experimental neuropathic pain", Neuroscience, 121, 815-824, 2003) y dolor inducido por diabetes (J.A. Christianson *et al.*, "Beneficial effects of neurotrophin treatment on diabetes-induced hypoalgesia in mice", J. Pain, 4, 493-504, 2003).

También se encontró que los compuestos de la invención son activos en modelos animales experimentales con valor pronosticado para actividad contra los síntomas de la enfermedad de Parkinson en particular y disquinesias en general. Además, al ser administrados oralmente, los compuestos muestran una buena biodisponibilidad, lo que da como resultado una acción de elevada potencia y duración prolongada. El perfil farmacológico único de los compuestos de la invención los hace particularmente útiles en el tratamiento de trastornos del movimiento, incluyendo enfermedad de Parkinson, Corea de Huntington, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Wilson, síndrome de Tourette, epilepsia sintomática y asintomática, convulsiones, incluyendo convulsiones refractarias y post-agudas y otros trastornos electroconvulsivos, varios temblores crónicos, incluyendo temblor esencial, tics y distonías.

Sorprendentemente se encontró que estos compuestos así como sales de los mismos son también potentemente activos en modelos animales experimentales de dolor. Las actividades farmacológicas de los compuestos de la invención y sus sales representan una nueva clase de compuestos analgésicos para el tratamiento de trastornos de dolor crónico o para tratar otras afecciones en las cuales existe una hiper-sensibilización a señales dolorosas, hiperalgesia, alodinia, percepción aumentada de dolor y memoria aumentada de dolor.

Ejemplo I

Métodos analíticos usados durante la síntesis

Espectroscopía de resonancia magnética nuclear (NMR)

Se registraron espectros NMR con un espectrómetro Bruker AM400 o un espectrómetro Varian VXR400S. Los desplazamientos químicos (δ) se informaron en ppm por debajo de TMS como estándar interno. Se disolvió una muestra de 10-50 mg en un disolvente deuterado, usualmente CDCl_3 o una mezcla de $\text{DMSO-d}_6/\text{CDCl}_3$ (4:1 v/v). El disolvente se seleccionó para asegurar la disolución completa de la muestra. Los decaimientos de inducción libre se obtuvieron generalmente a temperatura ambiente bajo las condiciones siguientes:

Resolución digital:	0,2 Hz
Amplitud de barrido:	18 ppm
Amplitud de pulso:	20 grados
Tiempo de repetición de pulso:	4,5 seg o mayor si fuera necesario para relajación completa
Frecuencia de la onda portadora:	6,0 ppm
Número de adquisiciones:	128 o más, si fuera necesario. Las señales satélites C-13 a la intensidad de señal 0,5% deben ser claramente visibles.

NMR se usó como método para determinar contenidos relativos.

Análisis mediante valoración (determinaciones de cloruro y agua)

Para valoraciones potenciométricas se utilizó un modelo Metrohm E636 (Suiza).

En esta síntesis se utilizaron determinaciones potenciométricas de cloruro para determinar cloruro. La valoración se realizó con un electrodo combinado de plata y usando nitrato de plata como reactivo de valoración. El método es específico para cloruro debido a que puede distinguir cloruro de yoduro y bromuro basándose en potenciales diferentes de los electrodos.

Se realizaron valoraciones potenciométricas para la determinación según Karl Fisher usando un aparato Metrohm 633 KF (Metrohm, Suiza) de acuerdo con el método USP.

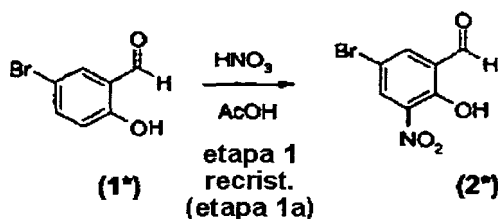
Ejemplo II

Síntesis de 3-amino-8-(1-piperazinil)-2H-1-benzopirán-2-ona y su monohidrato de ácido monoclorhídrico (Compuesto 1)

Etapa 1

Nitración

La primera etapa fue la nitración de 5-bromo-2-hidroxibenzaldehído (1*) que proporcionó 5-bromo-2-hidroxi-3-nitrobenzaldehído (2*):



ES 2 303 674 T3

Una disolución de 1,0 mol de 5-bromo-2-hidroxibenzaldehído (1*) en 3,75 litros de ácido acético (98%) se formó calentando la mezcla a aproximadamente 60°C. Durante aproximadamente 1 hora se agregaron lentamente 1,5 mol de ácido nítrico concentrado (137 g = 97 ml). Después de completar la adición se continuó con la agitación a 65°C durante unos 10 minutos adicionales. Luego la disolución se enfrió a 45°C, y el producto se precipitó añadiendo 4 litros de agua. Después de agitar durante al menos 3 horas, el producto se recogió sobre un filtro y se lavó con agua hasta que el pH de las aguas madres fue aproximadamente 6. El material se secó tanto como fue posible mediante centrifugación. El producto bruto se disolvió en 800 ml de acetona a reflujo y con agitación. Se eliminaron 400 ml de acetona mediante destilación. Después de enfriar a 20°C, la mezcla se agitó durante 3 horas. El precipitado se recogió sobre un filtro y se lavó con éter de petróleo a 40-65°C. El sólido se secó durante la noche en una corriente de aire a 40°C. Finalmente, el producto (2*) bruto se recrystalizó a partir de acetona para proporcionar un producto final con una pureza de 98% según indicó el análisis de NMR.

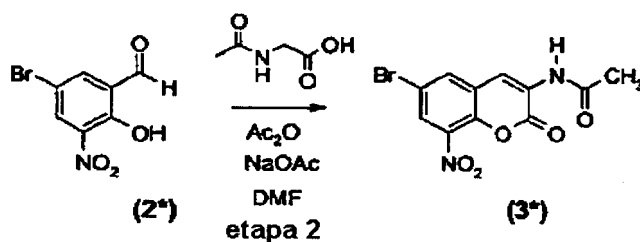
El 5-bromo-2-hidroxibenzaldehído (1*) se identificó mediante su desplazamiento químico característico δ 9,84 ppm; el 5-bromo-2-hidroxi-3-nitrobenzaldehído (2*) tenía un desplazamiento químico característico δ de 10,4 ppm.

El rendimiento total de esta etapa fue de aproximadamente 60% (bruto/bruto).

Etapa 2

Condensación de Erlenmeyer

La segunda etapa era la condensación de Erlenmeyer de 5-bromo-2-hidroxi-3-nitrobenzaldehído (2*) con N-acetilglicina para proporcionar N-(6-bromo-8-nitro-2-oxo-2H-1-benzopirán-3-il)acetamida (3*).



A una mezcla de 1,0 mol de 5-bromo-2-hidroxi-3-nitrobenzaldehído (2*), 1,0 mol de N-acetilglicina y 1,0 mol de acetato de sodio anhidro, se agregan 800 ml de N-metil-2-pirrolidona. La mezcla se agitó y se calentó hasta 50°C. Luego se introdujeron 2,2 mol de anhídrido acético en el recipiente de reacción durante aproximadamente 30 minutos. La mezcla de reacción se calentó hasta 100°C. Durante el calentamiento, la mezcla de reacción llegó a estar homogénea durante un tiempo; poco después se formó un sólido que dificultó la agitación. Después de calentar a 100°C durante 4 horas, la mezcla se enfrió a 80°C y se agregaron 1.100 ml de ácido acético (98%). Luego la agitación de la mezcla era fácil. A continuación, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó durante 60 minutos. El precipitado se recogió sobre un filtro y se lavó dos veces con 625 ml de ácido acético (80%), cinco veces con 900 ml de agua y una vez con 300 ml de acetona. El producto se secó en una corriente de aire a 40°C durante 24 horas, y tenía una pureza de 98% según indicó el análisis de NMR.

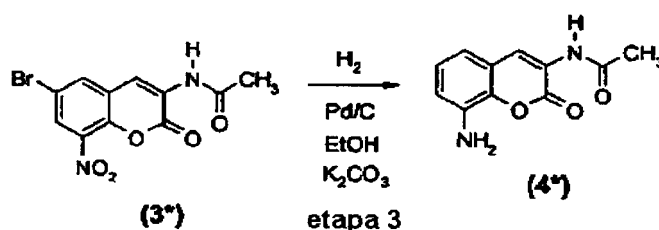
El 5-bromo-2-hidroxi-3-nitrobenzaldehído (2*) tenía un desplazamiento característico de δ 10,4 ppm; el desplazamiento químico característico de N-(6-bromo-8-nitro-2-oxo-2H-1-benzopirán-3-il)acetamida (3*) fue δ 8,72 ppm.

El rendimiento total de esta etapa fue de aproximadamente 80% (bruto/bruto).

Etapa 3

Reducción

La tercera etapa fue la hidrogenación catalítica de N-(6-bromo-8-nitro-2-oxo-2H-1-benzopirán-3-il)acetamida (3*) a N-(8-amino-2-oxo-2H-1-benzopirán-3-il)-acetamida (4*).



Una mezcla de 1,0 mol de N-(6-bromo-8-nitro-2-oxo-2H-1-benzopiran-3-il)acetamida (3*), 50 g de paladio sobre pasta de carbón al 10% (que contiene 61% de agua), 1,0 mol de carbonato de potasio y 15 litros de etanol se calentó hasta 60°C. A esta temperatura se redujo el material de partida con hidrógeno a una sobrepresión de 4 bar a 1400 rpm. Después de completar la reacción (1 hora), el catalizador fue eliminado mediante filtración, utilizando un medio auxiliar para filtración y lavando con 4,5 litros de metiletilcetona (MEK). El filtrado se concentró a 2 litros, y se agregaron 2,3 litros de MEK. Para cambiar el disolvente de etanol a MEK, se eliminaron 2 litros de la mezcla de disolventes mediante destilación a presión normal y se agregaron 2 litros de MEK. Esto se repitió 4 veces. Luego se agregaron 5 litros de MEK y 2,6 litros de agua y se agitó la mezcla. Las capas se separaron. La capa superior se concentró a presión normal hasta aproximadamente 3,5 litros. El residuo se enfrió a 25°C. Durante este enfriamiento cristalizó el producto. Luego la mezcla se enfrió a -10°C y se agitó durante dos horas. El sólido se filtró y se lavó tres veces con 800 ml de hexano. El producto se secó (50°C, 20 cm Hg, N₂) hasta peso constante.

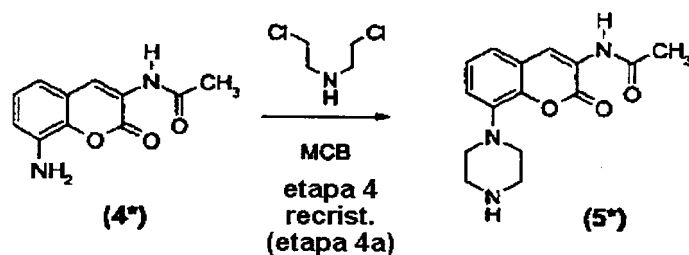
La N-(6-bromo-8-nitro-2-oxo-2H-1-benzopiran-3-il)acetamida (3*) tenía un desplazamiento químico característico de δ 8,72 ppm; el desplazamiento de N-(8-amino-2-oxo-2H-1-benzopiran-3-il)acetamida (4) fue δ 8,55 ppm.

El rendimiento total de esta etapa fue de aproximadamente 70% (bruto/bruto).

Etapa 4

Construcción del sistema anular de piperazina

La etapa 4 fue la alquilación de N-(8-amino-2-oxo-2H-1-benzopiran-3-il)acetamida (4*) con bis-cloroetilamina proporcionando N-(8-(1-piperazinil)-2-oxo-2H-1-benzopiran-3-il) acetamida (5*).



Una mezcla de 2,5 litros de monoclوروبenceno, 1,0 mol de N-(8-amino-2-oxo-2H-1-benzopiran-3-il)acetamida (4*) y 1,2 mol de hidrocloreuro de biscloroetilamina se calentó a reflujo bajo nitrógeno. Parte del monoclوروبenceno (0,5 litros) se eliminó por destilación. Esta mezcla se calentó a reflujo durante 10 días. La reacción se siguió mediante HPLC. Después de la reacción, la mezcla se enfrió a 20°C y se agitó durante la noche. El producto sólido se recogió sobre un filtro y se lavó una vez con 360 ml de monoclوروبenceno y 3 veces con 360 ml de etanol. El producto se secó a vacío a 50°C.

La mitad del producto bruto se disolvió en 3 litros de agua. Después de la adición de 18 g de Celite y 50 g de carbón vegetal, la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de la filtración la disolución se concentró mediante la destilación de agua. Mientras tanto se trató la segunda mitad del producto bruto según lo previamente descrito. Cuando el volumen total de las disoluciones acuosas combinadas fue aproximadamente 1,5 litros, se detuvo la destilación y la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente. Luego se agregaron 125 g de bicarbonato de sodio en porciones. Después de agitar durante 1,5 horas a 15°C, el precipitado formado se recogió sobre un filtro. Después de lavar con 360 ml de agua y 2 veces con 270 ml de etanol, el producto se secó a vacío a 50°C.

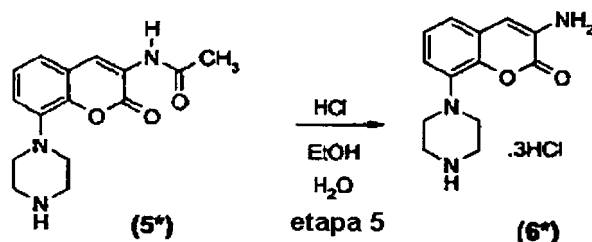
La N-(8-amino-2-oxo-2H-1-benzopiran-3-il)acetamida (4*) tenía un desplazamiento químico característico de δ 8,55 ppm; el desplazamiento de N-(8-(1-piperazinil)-2-oxo-2H-1-benzopiran-3-il)acetamida (5*) fue δ 8,57 ppm.

El rendimiento total de esta etapa fue de aproximadamente 50% (bruto/bruto).

Etapa 5

Hidrólisis de la amida

La etapa 5 fue la hidrólisis de la función amida de la N-(8-(1-piperazinil)-2-oxo-2H-1-benzopiran-3-il)acetamida (5*) utilizando ácido clorhídrico. Esto dio como resultado la sal de ácido triclorhídrico y 3-amino-8-(1-piperazinil)-2H-1-benzopiran-2-ona (6*).



A temperatura ambiente se agregaron durante aproximadamente 10 minutos 2,9 litros de ácido clorhídrico concentrado a una suspensión de 1,0 mol de N-(8-(1-piperazinil)-2-oxo-2H-1-benzopiran-3-il) acetamida (5*) y 1,4 litros de etanol absoluto. Durante esta adición la temperatura aumentó a 40°C. Después de la adición la mezcla se agitó a una temperatura de 50°C durante 1,5 horas. La mezcla se enfrió a 20°C y, después de haberse iniciado la cristalización, se agregaron 1,4 litros de etanol absoluto. Luego la mezcla se agitó durante 1 hora a 20°C y durante 2 horas a 0°C. Los cristales se aislaron mediante filtración y se lavaron dos veces con 0,6 litros de acetona. El producto aislado se secó en vacío (40°C, 200 mm Hg, N₂, 24 horas).

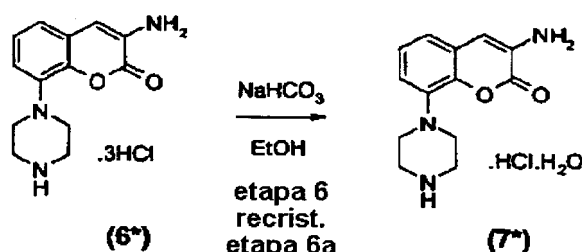
La N-(8-(1-piperazinil)-2-oxo-2H-1-benzopiran-3-il)acetamida (5*) tenía un desplazamiento químico característico de δ 8,57 ppm; la sal de ácido triclorhídrico y 3-amino-8-(1-piperazinil)-2H-1-benzopiran-2-ona (6*) tenía un desplazamiento químico característico de δ 6,77 ppm.

El rendimiento total de esta etapa fue de aproximadamente 85% (bruto/bruto).

Etapa 6

Neutralización parcial

La etapa final, la sexta, fue la neutralización parcial de la sal de ácido triclorhídrico (6*) con bicarbonato de sodio para producir el producto deseado: COMPUESTO 1, el monohidrato de ácido monoclorhídrico y 3-amino-8-(1-piperazinil)-2H-1-benzopiran-2-ona (7*).



A una suspensión de 1,0 mol de la sal del ácido triclorhídrico (6*) en 3,5 litros de etanol se agregó durante aproximadamente 30 minutos una disolución de 2,2 mol de bicarbonato de sodio en 2,8 litros de agua. La temperatura estuvo comprendida entre 20°C y 25°C. Luego la suspensión se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró y subsecuentemente se lavó con 1,1 litros de agua, 1,1 litros de etanol y 1,1 litros de hexano. El producto bruto aislado se secó en vacío (40°C, 200 mm Hg, N₂, 24 horas).

El producto secado (1 mol) se disolvió en 9 litros de metanol calentando a la temperatura de reflujo. La disolución no llegó a estar completamente transparente. Después de enfriar a 20°C se filtró la mezcla. Al filtrado se agregaron 300 ml de agua y 150 ml de metanol, después de lo cual se destilaron aproximadamente 3 litros de la mezcla de disolventes a presión normal. El procedimiento completo se repitió con otra cantidad de 1 mol del producto secado. Luego las fracciones combinadas se concentraron hasta un volumen de aproximadamente 12 litros mediante destilación. Después de añadir 6 litros de etanol, se eliminaron 6 litros de la mezcla de disolventes mediante destilación a presión normal. Luego la mezcla se enfrió a 0°C y se agitó durante 2 horas. El precipitado se recogió sobre un filtro y se lavó dos veces con 750 ml de acetona. El producto se secó bajo vacío (40°C, 200 mm Hg, N₂, 24 horas), y luego se homogeneizó mediante trituración y, en caso necesario, mediante micronización.

El rendimiento total de esta etapa fue de aproximadamente 85% (bruto/bruto).

La sal de ácido triclorhídrico y 3-amino-8-(1-piperazinil)-2H-1-benzopiran-2-ona (6*) tenía un desplazamiento químico característico de δ 6,77 ppm; el desplazamiento del producto final, COMPUESTO 1, fue δ 6,7 ppm. El COMPUESTO 1, el monohidrato de ácido monoclorhídrico y 3-amino-8-(1-piperazinil)-2H-1-benzopiran-2-ona, tenía una fórmula molecular C₁₃H₁₈ClN₃O₃ y una masa molecular de 299,5. El producto puro (99,8%, NMR) fue un polvo blanco a amarillento. Su contenido de cloruro fue 11,7% (m/m), según lo determinado por valoración. Su contenido de agua, determinado mediante el ensayo de valoración de agua según Karl Fisher, fue 6,5% (m/m).

ES 2 303 674 T3

Ejemplo III

Formulación del compuesto 1 usada en estudios animales

- 5 Para administración oral (p.o.): a la cantidad deseada (0,5-15 mg) del COMPUESTO 1 en un tubo de vidrio se agregaron algunas perlas de vidrio y la sustancia se trituroó mediante agitación en forma de remolino durante 2 minutos. Después de añadir 1 ml de una disolución de metilcelulosa al 1% en agua, el compuesto se suspendió agitando durante 10 minutos con formación de vórtice. Para concentraciones de hasta y superiores a 1 mg/ml, las partículas que permanecieron en la suspensión se siguieron suspendiendo mediante un baño ultrasónico.

Ejemplo IV

Perfil de unión al receptor del compuesto 1.

- 15 Los datos de unión recogidos en la tabla siguiente fueron obtenidos bien por CEREP (128, rue Danton, 92500 Rueil-Malmaison, Francia) o bien por Solvay Pharmaceuticals B.V., utilizando procedimientos estándar bien documentados.

receptor	S ¹	radioligando	K _i (nM) Compuesto 1
5-HT _{1A}	h	[³ H]-8-OH-DPAT	0.25
5-HT _{1B}	r	[¹²⁵ I]-cianopindolol	2.0
5-HT _{1D}	b	[³ H]-serotonina	13
5-HT _{2A}	h	[³ H]-quetanserina	630
5-HT _{2B}	h	[³ H]-LSD	320
5-HT _{2C}	h	[¹²⁵ I]-DOI	> 1,000
5-HT ₃	h	[³ H]-BRL 43694	250
5-HT ₄	h	[³ H]-GR 113808	> 1,000
5-HT ₅	h	[³ H]-LSD	100
5-HT ₆	h	[³ H]-LSD	> 1,000
5-HT ₇	h	[³ H]-LSD	3.2
5-HT _{reabsorción}	h	[³ H]-paroxetina	> 1,000
α ₁ -adrenérgico	r	[³ H]-prazosina	> 1,000
α _{1A} -adrenérgico	r	[³ H]-prazosina	630
α _{1B} -adrenérgico	r	[³ H]-prazosina	> 1,000
α ₂ -adrenérgico	r	[³ H]-RX 821002	> 1,000
β ₁ -adrenérgico	h	[³ H]-CGP 12177	50
β ₂ -adrenérgico	h	[³ H]-CGP 12177	40
β ₃ -adrenérgico	h	[¹²⁵ I]-iodocianopindolol	> 1,000
NA _{reabsorción}	h	[³ H]-nisoxetina	> 1,000
Dopamina-D ₁	h	[³ H]-SCH 23390	> 1,000

ES 2 303 674 T3

receptor	S ¹	radioligando	K _i (nM) Compuesto 1
Dopamina-D ₂	h	[³ H]-spiperona	> 1,000
Dopamina-D ₃	h	[³ H]-spiperona	> 1,000
Dopamina-D ₄	h	[³ H]-spiperona	> 1,000
Dopamina-D ₅	h	[³ H]-SCH 23390	> 1,000
Dopamina _{reabsorción}	h	[³ H]-GBR 12935	> 1,000
Muscarina-M ₁	h	[³ H]-pirenzepina	> 1,000
Muscarina-M ₂	h	[³ H]-AFDX-384	> 1,000
Muscarina-M ₃	h	[³ H]-4-DAMP	> 1,000
Muscarina-M ₄	h	[³ H]-4-DAMP	> 1,000
Muscarina-M ₅	h	[³ H]-4-DAMP	> 1,000
Histamina-H ₁	h	[³ H]-pirilamina	> 1,000
Histamina-H ₂	h	[¹²⁵ I]-APT	> 1,000
Histamina-H ₃	r	[³ H]-α-metilhistamina	> 10,000
triptamina	r	[³ H]-triptamina	> 10,000
melatonina	c	[¹²⁵ I]-2-iodomelatonina	> 10,000
nicotina	r	[³ H]-citisina	> 10,000
μ-opiato	r	[³ H]-DAMGO	> 1,000
κ-opiato	r	[³ H]-U 69593	> 1,000
δ-opiato	r	[³ H]-DPDPE	> 1,000
nociceptina (ORL ₁)	h	[³ H]-nociceptina	> 1,000
sigma	r	[³ H]-DTG	> 1,000
sigma-SG ₁	g	[³ H]-pentazocona	> 1,000
sigma-SG ₂	r	[³ H]-DTG	> 1,000
cannabinoide- CB ₁	h	[³ H]-WIN 55.212-2	> 10,000

ES 2 303 674 T3

receptor	S ¹	radioligando	K _i (nM) Compuesto 1
Canal de Ca ⁺⁺	p	[³ H]-fluspirileno	> 10,000
Canal de Ca ⁺⁺	r	[³ H]-nitrendipina	> 10,000
Canal de Ca ⁺⁺	r	[³ H]-diltiazem	> 10,000
Canal de Ca ⁺⁺	r	[¹²⁵ I]-Ω-conotoxina	> 1,000
Canal de Ca ⁺⁺	r	[³ H]-D-888	130
Canal de Ca ⁺⁺	r	[³ H]-devapamil	> 10,000
Canal de Na ⁺	r	[³ H]-batracotoxinina	> 10,000
Canal de K ⁺	r	[¹²⁵ I]-α-dendrotoxina	> 1,000
Canal de K ⁺	r	[¹²⁵ I]-apamina	> 1,000
Adenosina-A ₁	h	[³ H]-DPCPX	> 1,000
Adenosina-A _{2A}	h	[³ H]-CGS 21680	> 1,000
Adenosina-A ₃	h	[³ H]-AB-MECA	> 1,000
Purina-P2X	r	[³ H]-ab-MeATP	> 1,000
GABA _A	r	[³ H]-muscimol	> 10,000
GABA _B	r	[³ H]-PK 11195	> 1,000
Glicina	r	[³ H]-estricnina	> 10,000
Glicina insensible a la estricnina	r	[³ H]-MDL105519	> 10,000
NMDA	r	[³ H]-CGS 19755	> 10,000
angiotensina-AT1	h	[¹²⁵ I]-angiotensina II	> 1,000
angiotensina-AT2	h	[¹²⁵ I]-CPG 42112A	> 1,000
benzodiazepina	r	[³ H]-diazepam	> 10,000
bombesina	r	[¹²⁵ I]-bombesina	> 1,000
bradiquinina	h	[³ H]-bradiquinina	> 1,000
CCK _A	h	[³ H]-devazepida	> 1,000
CCK _B	h	[³ H]-CCK8	> 1,000
CCR1	h	[¹²⁵ I]-MIP-1a	> 1,000
CGRP	h	[¹²⁵ I]-CGRPα	> 1,000
CRF	h	[¹²⁵ I]-oCRF	> 10,000
Endotelina-ET _A	h	[¹²⁵ I]-endotelina-1	> 1,000

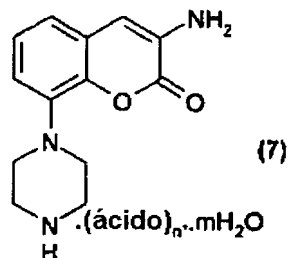
ES 2 303 674 T3

receptor	S ¹	radioligando	K _i (nM) Compuesto 1
Endotelina-ET _B	h	[¹²⁵ I]-endotelina-1	> 1,000
Galanina-GAL ₁	h	[¹²⁵ I]-galanina	> 1,000
Galanina-GAL ₂	h	[¹²⁵ I]-galanina	> 1,000
Interleucina-6	h	[¹²⁵ I]-interleucina-6	> 10,000
Interleucina-8	h	[¹²⁵ I]-interleucina-8	> 1,000
LTB ₄	g	[³ H]-LTB ₄	> 10,000
LTD ₄	g	[³ H]-LTD ₄	> 10,000
melanocortina	h	[¹²⁵ I]-NDP-a-MSH	> 1,000
Neuroquinina-NK ₁	h	[³ H]-substancia P	> 1,000
Neuroquinina-NK ₂	h	[¹²⁵ I]-neuroquinina _A	> 1,000
Neuroquinina-NK ₃	h	[³ H]-SR 142801	> 1,000
Neuropeptido Y ₁	h	[¹²⁵ I]-PYY	> 1,000
Neuropeptido Y ₂	h	[¹²⁵ I]-PYY	> 1,000
Neurotensina-NT ₁	h	[¹²⁵ I]-neurotensina	> 1,000
PACAP	r	[¹²⁵ I]-PACAP 1-27	> 1,000
Prostaglandina-I ₂	h	[³ H]-iloprost	> 1,000
Prostaglandina-H ₂	h	[³ H]-SQ 29548	> 1,000
somatostatina	m	[¹²⁵ I]-somatostatina	> 1,000
TRH	r	[³ H]-TRH	> 10,000
Factor de necrosis tumoral	r	[¹²⁵ I]-TNFα	> 1,000
Vasopressina-V _{1A}	h	[³ H]-vasopressina	> 1,000
VIP ₁	h	[¹²⁵ I]-VIP	> 1,000

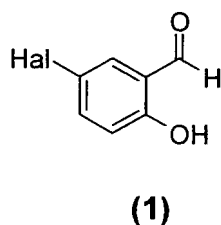
S¹: b = bovino, c = pollo, g = cobaya, h = humano, m = ratón, p = cerdo; r = rata.

REIVINDICACIONES

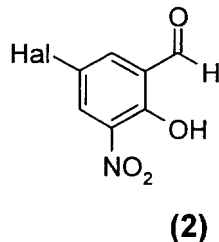
1. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (7):



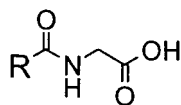
caracterizado porque un compuesto de fórmula (1):



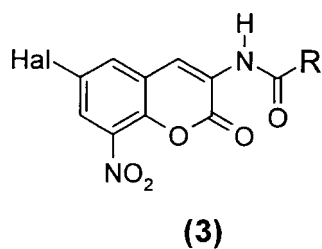
donde Hal es F, Cl, Br o I, se nitrta para proporcionar 5-halógeno-2-hidroxi-3-nitrobenzaldehído (2),



seguido por una condensación de Erlenmeyer de (2) con un derivado de glicina de fórmula:

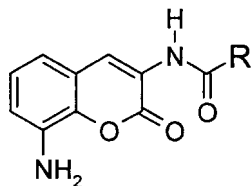


donde R representa un alquilo(C₁₋₆) o un grupo arilo, para proporcionar una N-(6-halógeno-8-nitro-2-oxo-2H-1-benzopiran-3-il)amida (3):



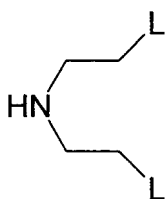
ES 2 303 674 T3

y una hidrogenación catalítica subsecuente de (3) para proporcionar una N-(8-amino-2-oxo-2H-1-benzopiran-3-il) amida (4),

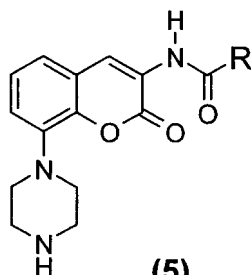


(4)

después de lo cual el compuesto (4) obtenido se alquila con un compuesto de fórmula

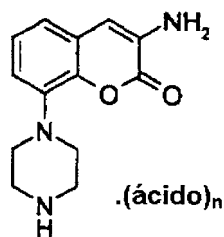


donde L es un grupo saliente, para proporcionar una N-(8-(1-piperazinil)-2-oxo-2H-1-benzopiran-3-il)amida (5),



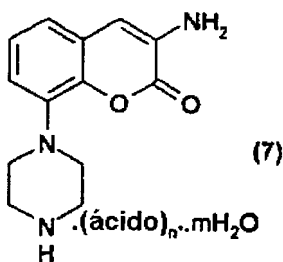
(5)

después de lo cual la función amida de (5) se hidroliza empleando un ácido, dando como resultando la sal ácida (6) correspondiente, en la cual n es 1, 2 ó 3,



(6)

después de lo cual el compuesto de fórmula (6) se neutraliza parcialmente con una base para producir el producto representado por la fórmula (7)



(7)

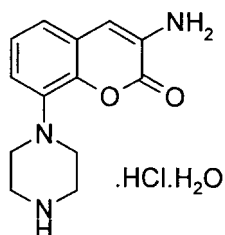
donde n* puede tener el valor 1 cuando n = 2 ó n = 3, o el valor 2 cuando n = 3, y m puede tener el valor 1, 2 ó 3.

2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque dicho ácido es HCl.

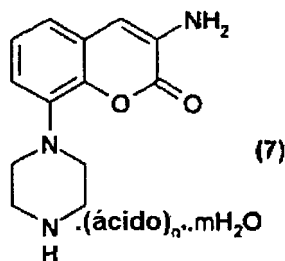
3. Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1-2, **caracterizado** porque el grupo saliente L es un grupo seleccionado entre cloro, metanosulfonato y p-toluensulfonato.

4. Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1-2, **caracterizado** porque R representa metilo o fenilo.

5. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, **caracterizado** porque n* y m tienen el valor 1, dando como resultado de este modo el monohidrato de la sal de ácido monoclórhídrico y 3-amino-8-(1-piperazinil)-2H-1-benzopiran-2-ona, representada por la fórmula:



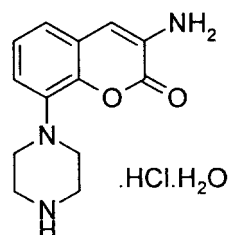
6. Hidratos de sales de 3-amino-8-(1-piperazinil)-2H-1-benzopiran-2-ona, de fórmula general (7)



donde "ácido" es un ácido orgánico o inorgánico, y n* puede tener el valor 1 cuando n = 2 ó n = 3, o el valor 2 cuando n = 3, y m puede tener el valor 1, 2 ó 3.

7. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 6, **caracterizados** porque el ácido es HCl.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, **caracterizado** porque n* y m tienen el valor 1, siendo de este modo el monohidrato de la sal de ácido monoclórhídrico y 3-amino-8-(1-piperazinil)-2H-1-benzopiran-2-ona, representado por la fórmula:



9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6-8, para utilizar en medicina.

10. Una composición farmacéutica que comprende, además de un vehículo farmacéuticamente aceptable y/o al menos una sustancia auxiliar farmacéuticamente aceptable, como ingrediente activo una cantidad farmacológicamente activa de al menos un compuesto de una de las reivindicaciones 6-8.

11. Un método para preparar la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, **caracterizado** porque un compuesto de una de las reivindicaciones 6-8 se lleva a una forma adecuada para la administración.

12. Uso de un compuesto de una de las reivindicaciones 6-8, **caracterizado** porque dicho uso es para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de afecciones o enfermedades del sistema nervioso central causadas por alteraciones de la transmisión serotoninérgica, por ejemplo psicosis, agresión, trastornos de ansiedad, autismo, vértigo, alteraciones de cognición o memoria, y en particular para el tratamiento de depresión.

ES 2 303 674 T3

13. Uso de un compuesto de una de las reivindicaciones 6-8, para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de trastornos del movimiento, tales como enfermedad de Parkinson, Corea de Huntington, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Wilson, síndrome de Tourette, epilepsia sintomática y asintomática, convulsiones, incluyendo convulsiones refractarias y post-agudas y otros trastornos electroconvulsivos, varios temblores crónicos, incluyendo temblor esencial, tics y distonías.

14. Uso de un compuesto de una de las reivindicaciones 6-8, para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de dolor.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65