

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 488 315**

51 Int. Cl.:

C07C 255/30 (2006.01)

C07C 255/47 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.12.2011** **E 11382396 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.07.2014** **EP 2607349**

54 Título: **Síntesis por electrocarboxilación para obtener intermedios útiles para la síntesis de derivados de span**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.08.2014

73 Titular/es:

**SOCIEDAD ESPAÑOLA DE CARBUROS
METÁLICOS, S.A. (100.0%)
C/ Aragón 300
08009 Barcelona, ES**

72 Inventor/es:

**OSSÓ TORNÉ, JOSEP ORIOL;
VEGA FERNÁNDEZ, MARÍA LOURDES;
GALLARDO GARCÍA, ILUMINADA;
GUIRADO LÓPEZ, GONZALO;
GÓMEZ AGUILERA, ANA BELÉN y
RECHE PÉREZ, FRANCISCA IRENE**

74 Agente/Representante:

PONTI SALES, Adelaida

ES 2 488 315 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

Síntesis por electrocarboxilación para obtener intermedios útiles para la síntesis de derivados de span

5 Campo de la invención

[0001] La presente invención se refiere al campo de la síntesis por carboxilación electroquímica.

10 Antecedentes de la invención

[0002] La serotonina es un mensajero y regulador bioquímico, sintetizado a partir del aminoácido esencial L-triptófano. En los humanos, se encuentra principalmente en el sistema nervioso central, el tracto gastrointestinal, y las plaquetas de la sangre. La serotonina media en varias funciones fisiológicas importantes, incluyendo la neurotransmisión, la motilidad gastrointestinal, la hemostasis y la integridad cardiovascular,

[0003] Los receptores de serotonina son proteínas de la superficie celular que se unen a la serotonina y desencadenan cambios intracelulares que influyen en el comportamiento de las células. Se han reconocido varios tipos de receptores de serotonina que difieren en su farmacología, biología molecular y modo de acción.

[0004] Se ha descrito que los compuestos como la espiro-[9,10-dihidroantraceno]-9,3'-pirrolidina (SPAN) y sus derivados son antagonistas selectivos de los receptores de serotonina (5-HT). Por antagonista de receptores de serotonina se entiende compuestos que bloquean la acción de la serotonina endógena en el receptor y previenen su activación. Estos compuestos son útiles como antidepresivos y agentes antiansiedad y son de interés farmacológico.

[0005] Existen varios receptores de serotonina y tipos de antagonistas conocidos que se utilizan actualmente.

[0006] Por ejemplo, los receptores 5-HT1 de serotonina se encuentran en el sistema nervioso central. Un exceso de disponibilidad de serotonina en el receptor 1A de serotonina provoca el síndrome de la serotonina. Los agonistas de la serotonina 5-HT1D, tales como el sumatriptano, se utilizan para tratar dolores de cabeza por migraña.

[0007] En cuanto a los receptores 5-HT2 de serotonina, los antagonistas, tales como la risperidona, se utilizan para tratar la esquizofrenia. Sus agonistas, tales como la fluoxetina, se utilizan para tratar la depresión. Los agonistas del receptor 5-HT2C, tales como la lorcaserina, disminuyen el apetito a través del sistema de la proopiomelanocortina. Sin embargo, la activación no selectiva de los receptores 5-HT2B, así como los receptores 5-HT2C, por fenfluramina y dexfenfluramina puede dañar las válvulas cardíacas a través del agonismo de los receptores 5-HT2B en las células valvulares.

[0008] En cuanto a los receptores 5-HT3 de serotonina, éstos estimulan la motilidad gastrointestinal. Se utilizan antagonistas, tales como ondansetrón, como antieméticos para quimioterapia. Los antagonistas, tales como alosetrón, son para tratar el síndrome de intestino irritable predominante en la diarrea.

[0009] El documento US 6.806.283 (Glennon et al.) describe el uso de SPAN como antagonistas selectivos de receptores de serotonina y métodos de su utilización como agentes antidepresivos y antiansiedad. También se describen diferentes rutas de síntesis para obtener SPAN y otros derivados, aunque ninguno de tipo electroquímico.

[0010] Debido a la importancia de estos compuestos como agentes antidepresivos y antiansiedad, sería de gran ayuda tener rutas ventajosas alternativas para obtener dichos compuestos.

[0011] Los presentes inventores han hallado sorprendentemente una ruta de síntesis alternativa para obtener SPAN y derivados del mismo mediante la aplicación de una etapa de electrólisis con potencial controlado en el material de partida bajo atmósfera de CO₂. Ventajosamente, como resultado de esta etapa también se han hallado nuevos intermedios.

[0012] La carboxilación electroquímica es una reacción química ya utilizada en la síntesis de compuestos químicos.

[0013] De este modo, el documento US 5.089.661 describe la síntesis de un ácido 2-aril-propiónico que tiene propiedades antiinflamatorias utilizando la electrocarboxilación para la síntesis de la sal de partida. El documento US 4.072.583 divulga la carboxilación electrolítica de ácidos de carbono a través de bases electrogeneradas que conducen a ácidos de carbono carboxilados. También el documento US 4.708.780 describe un proceso para la electrocarboxilación de compuestos carbonilo a partir de CO₂ para la producción de ácidos α -hidroxicarboxílicos.

[0014] El documento US 2003/232872 describe diferentes ésteres de cinoadihidroantraceno que se preparan a partir de cianodihidroantraceno utilizando como base bromoacetato de etilo.

[0015] La descripción de las patentes identificadas anteriormente se incorpora en la presente por referencia. M. Martynoff "No. 50. Note de laboratoire. Action des organomagnesiens mixtes sur le-cyano-9-antracène. Cyano-9 cyclohexyl-10 dihydro-9,10-antracène et cyano-9 benzyl-10 dihydro-9,10 anthracène", BULLETIN DE LA SOCIETE CHIMIQUE DE FRANCE, 1962, página 272, SOCIETE FRANÇAISE De CHIMIE. PARIS. ISSN: 0037-8968, describe un proceso para la preparación del compuesto:

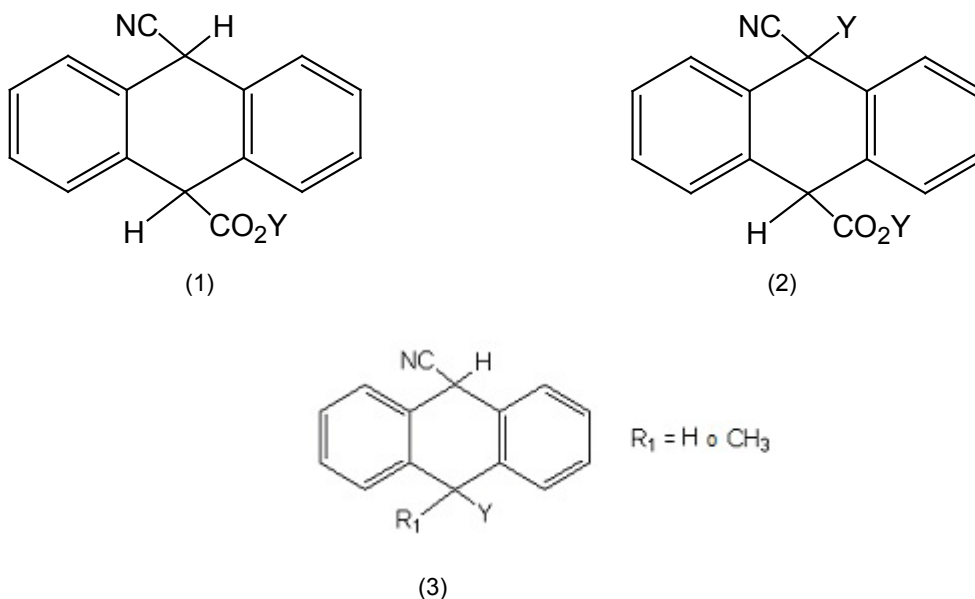


en el que se añade un reactivo de Grignard al ciano-9-antraceno.

[0016] A la vista de la técnica anterior, existe la necesidad de hallar nuevas rutas ventajosas para obtener SPAIN y derivados del mismo. Ninguno de los documentos previos describe o sugiere una ruta de síntesis basada en la carboxilación electroquímica para obtener intermedios nuevos y no nuevos que a su vez son útiles para obtener SPAN y derivados del mismo.

Descripción resumida de la invención

[0017] La presente invención se refiere a un proceso para la obtención de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en



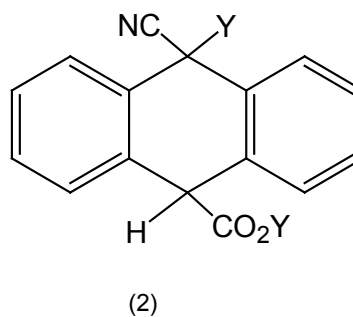
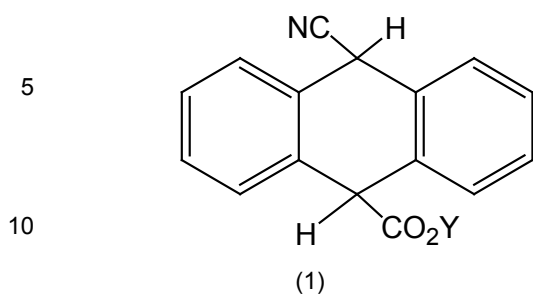
en los que Y es un grupo alquilo o bencilo, mediante electrocarboxilación con CO₂. Estos compuestos son intermedios en la síntesis de SPAN y derivados del mismo que se pueden aislar, purificar y caracterizar.

La presente invención también se refiere a los nuevos intermedios (1) y (2).

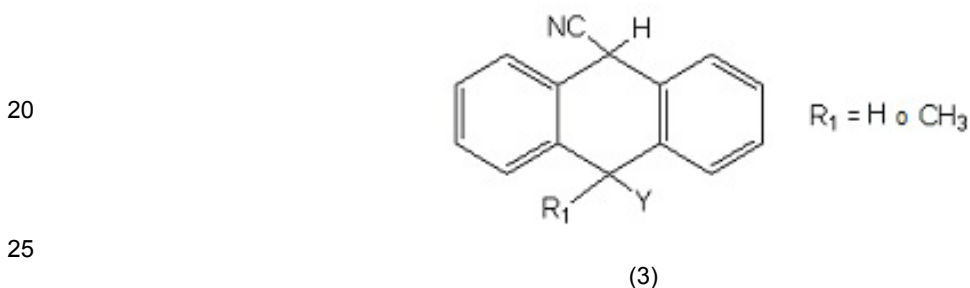
La presente invención se refiere además a la utilización de los intermedios (1) y (2) como materiales partida para la síntesis de derivados de SPAN.

Descripción detallada de la invención

[0018] En un primer aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para la obtención de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en

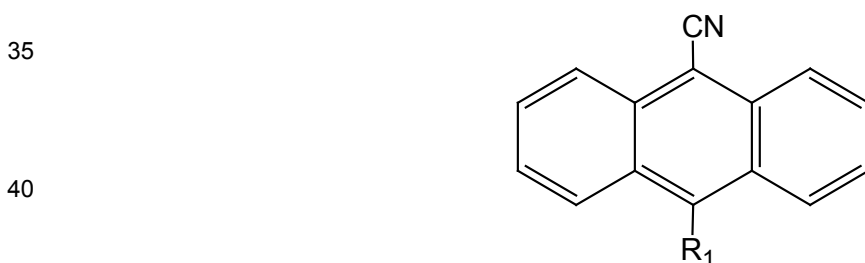


15 y



30 en los que Y es un grupo alquilo o bencilo, que comprende las etapas de:

a) hacer reaccionar una solución del compuesto



45 en el que R_1 es H o metilo;

con una solución saturada de CO_2 bajo un potencial entre $-1,5 \text{ V}$ y $-2,0 \text{ V}$;

50 b) añadir un agente alquilante YX, en el que Y es un grupo alquilo o bencilo y X es I, Br o Cl, siendo preferiblemente YX yoduro o bromuro de alquilo, en una concentración en un exceso molar de 2 a 50 veces;

c) burbujear la solución resultante bajo gas inerte, preferiblemente N_2 .

55 **[0019]** La reacción se realizó en una celda electroquímica estándar a temperatura ambiente, siendo el tiempo de reacción entre 2-4 horas.

[0020] Los electrodos de trabajo para el proceso son normalmente carbono grafito o plata.

60 **[0021]** En una realización preferida de la etapa (a), la solución del compuesto se forma con disolventes apróticos orgánicos y sales de electrolitos.

[0022] En una realización más preferida, dicho disolvente es DMF (dimetilformamida), ACN (acetonitrilo), DMS (dimetilsulfóxido), o mezclas de los mismos.

[0023] En una realización más preferida, dicha sal de electrolito es una sal de tetraalquilamonio, preferiblemente dicha sal de tetraalquilamonio es TEABF₄. Preferiblemente, la concentración de dicha sal de electrolito es aproximadamente 0,1 M.

5 [0024] En otra realización preferida, dicho potencial aplicado se encuentra entre -1.7 y -2 V.

[0025] En otra realización preferida, la concentración del compuesto en la etapa a) es entre 10 y 100 mM.

10 [0026] En otra realización preferida para la etapa (b) el número de veces de exceso molar de la concentración para el agente alquilante en la etapa (b) es entre 4 y 50.

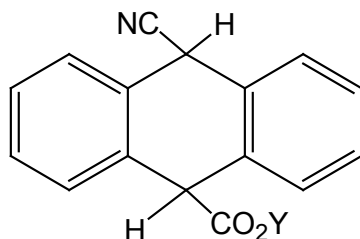
[0027] Cabe indicar que cualquiera de las realizaciones preferidas descritas en este documento se puede combinar con una o más de las realizaciones preferidas restantes comprendidas en este documento.

15 [0028] En este proceso, según el primer aspecto de la invención, la activación de la reactividad de CO₂ conduce a rendimientos útiles de compuestos carboxílicos (20-60%). La reacción es selectiva y limpia, conduciendo a un compuesto carboxílico y recuperando el material no reaccionado para ser reciclado. Además, dicho proceso que utiliza una reacción electroquímica es bueno para el medio ambiente, proporciona buenos rendimientos y los reactivos de partida (9-cianoantraceno sustituido en 10) y CO₂ son reactivos fácilmente disponibles y baratos. Además, el CO₂ se utiliza como un bloque de construcción para la síntesis de SPAN, lo cual proporciona un valor añadido al CO₂ y proporciona usos industriales que se pueden aplicar para valorizar la gran cantidad de CO₂ que se puede capturar a partir de diferentes fuentes.

20 [0029] Los compuestos obtenidos a partir del proceso según el primer aspecto de la invención se purificaron utilizando cromatografía en columna o cromatografía de capa fina semipreparativa dependiendo de la cantidad de producto.

25 [0030] En un segundo aspecto, la presente invención se refiere al nuevo intermedio de fórmula (1):

30



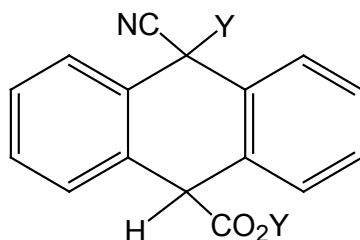
35

40

en el que Y es tal como se ha definido anteriormente.

[0031] En este segundo aspecto, la presente invención también se refiere al nuevo intermedio de fórmula (2):

45



50

55

en el que Y es tal como se ha definido anteriormente.

60 [0032] En un tercer aspecto, la presente invención también se refiere a la utilización de los compuestos de fórmula (1) ó (2) como materiales de partida para la síntesis de derivados de espiro-[9,10-dihidroantraceno]-9,3'-pirrolidina (SPAN). Preferiblemente, a partir del compuesto (a) se puede producir un derivado de SPAN del tipo alquil-10-ciano-9,10-dihidro-9-antracenocarboxilato; de manera similar, a partir del compuesto (2) se puede producir un derivado de SPAN del tipo alquil-10-ciano-10-metil-9-hidro-9-antracenocarboxilato. También se describe en el presente documento la utilización de (3) como material de partida para obtener un derivado de SPAN del tipo 9-ciano-10-alquil-10-metil-9-hidroantraceno o 9-ciano-10-alquil-9,10-dihidroantraceno.

65

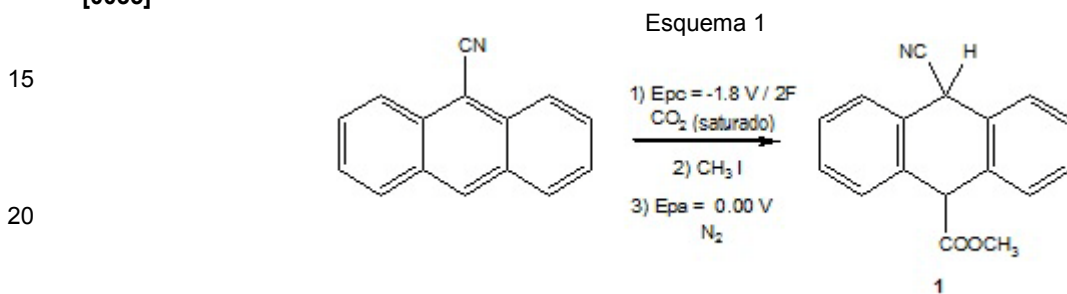
[0033] Dicha síntesis partiendo con los compuestos de fórmula (1) y (2) se puede llevar a cabo mediante cualquier ruta sintética convencional.

5 **[0034]** Los siguientes Ejemplos se ofrecen únicamente con fines ilustrativos y no pretenden limitar de ningún modo el alcance de la presente invención.

EJEMPLOS

10 Ejemplo 1.- La síntesis de 10-ciano-9,10-dihidro-9-antracencarboxilato de metilo (**1**) se llevó a cabo tal como se representa en el Esquema 1

[0035]

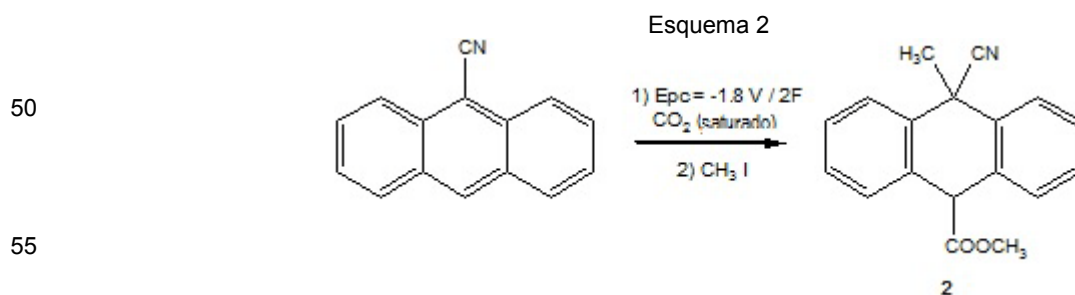


25 **[0036]** La electrólisis de potencial controlado se llevó a cabo en DMF – TEABF₄ (10 ml, 0,1 mol/l) que contenía 10 mM de 9-cianoantraceno en un celda de vidrio no dividida. Se dejó que el dióxido de carbono fluyera durante el proceso de electrólisis. La solución se electrolizó sobre un electrodo de trabajo de barra de carbono grafito o lámina de plata y un contraelectrodo de platino. La solución se expuso a un potencial de $-1,8$ V vs SCE para pasar una carga total correspondiente a 2 F. Al final de la electrólisis, se añadió yoduro de metilo (agente alquilante) en un exceso molar de 2 veces y la solución se oxidó a 0,0 V vs. SCE y se dejó bajo burbujeo constante de N₂ durante 45 minutos.

35 **[0037]** Se añadió dietil éter (10 ml) a la solución en crudo, a continuación esta solución se lavó con 1 mol/l de HCl (3 x 10 ml). La fase orgánica se lavó con agua (2 x 10 ml). Las fases acuosas se lavaron con dietil éter (30 ml) y se neutralizaron con agua (2 x 30 ml). Las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporaron bajo presión reducida para producir un sólido amarillo. El producto se purificó mediante cromatografía en capa fina utilizando diclorometano:n-hexano (6:4) como eluyente para producir 0,0115 g de (**1**) puro (12 %) como un sólido amarillo. **GC-MS** (70 eV): m/z (%) 263,1 (10) [M⁺], 204,1 (100) [M⁺ - C₂H₃O₂], 176,1 (17), 151,1 (6), 88,1 (6). Los instrumentos utilizados para el análisis GC o GC-MS fueron un instrumento estándar de Perkin Elmer con una columna Elite-5.

40 Ejemplo 2.- La síntesis de 10-ciano-10-metil-9-hidro-9-antracencarboxilato de metilo (**2**) se llevó a cabo tal como se representa en el Esquema 2

45 **[0038]**



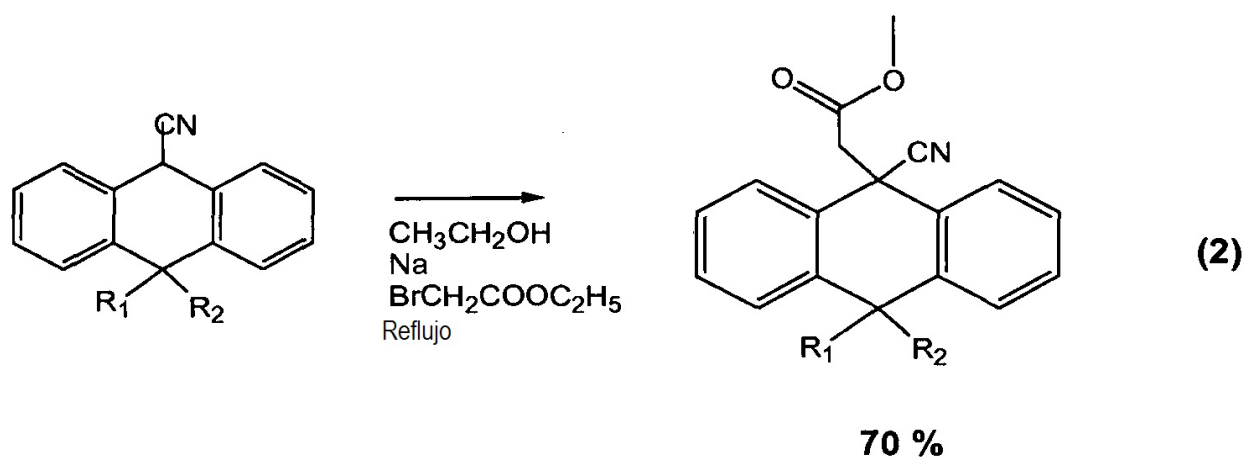
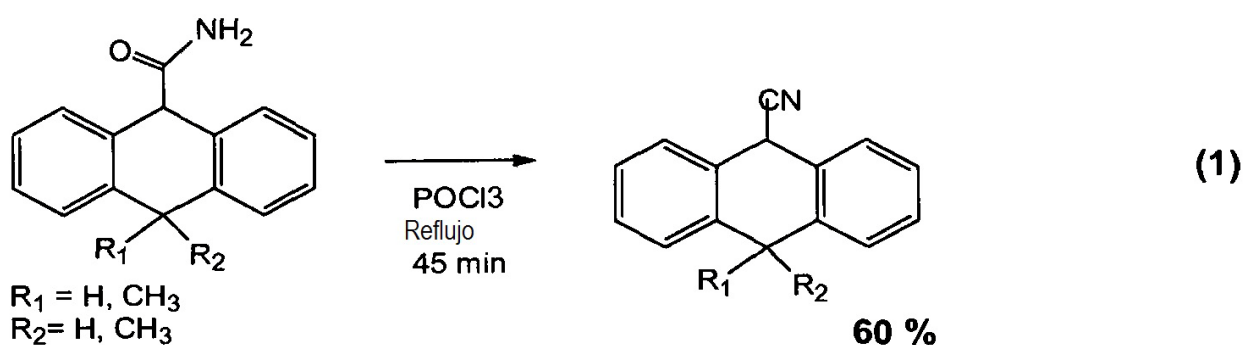
60 **[0039]** La electrólisis de potencial controlado se llevó a cabo en DMF – TEABF₄ (10-250 ml, 0.1 mol/l) que contenía 10 mM de 9-cianoantraceno en un celda de vidrio no dividida. Se dejó que el dióxido de carbono fluyera durante el proceso de electrólisis. La solución se electrolizó sobre un electrodo de trabajo de barra de carbono grafito o lámina de plata y un contraelectrodo de platino. La solución se expuso a un potencial de $-1,8$ V vs SCE para pasar una carga total correspondiente a 2 F. Al final de la electrólisis, se añadió yoduro de metilo (agente alquilante) en un exceso molar de 4 veces y la solución se dejó bajo burbujeo constante de N₂ durante 45 minutos.

65

[0040] Se añadió dietil éter (10 ml) a la solución en crudo, a continuación esta solución se lavó con 1 mol/l de HCl (3 x 10 ml). La fase orgánica se lavó con agua (2 x 10 ml). Las fases acuosas se lavaron con dietil éter (30 ml) y se neutralizaron con agua (2 x 30 ml). Las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporaron bajo presión reducida para producir un sólido amarillo. El producto se purificó mediante cromatografía en capa fina utilizando diclorometano:n-hexano (6:4) como eluyente para producir 0,0115 g de **(2)** puro (70 %) como cristales amarillos. **GC-MS** (70 eV): m/z (%) 277,1 (8) [M⁺], 218,2 (100) [M⁺ - C₂H₃O₂], 203,2 (100) [M⁺ - C₃H₆O₂], 191,2 (10), 176,1 (10); ¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,00 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 5,14 (s, 1H), 7,42 (m, 6H), 7,86 (d, J = 7,81 Hz, 2H). Los instrumentos utilizados para el análisis GC o GC-MS fueron un instrumento estándar de Perkin Elmer con una columna Elite-5.

Ejemplo comparativo con la técnica anterior:

[0041] La síntesis química descrita en la técnica anterior para obtener intermedios similares a los descritos en el presente documento implica por lo menos dos etapas químicas con un rendimiento del 60 y 70% en cada etapa, respectivamente (ver a continuación).

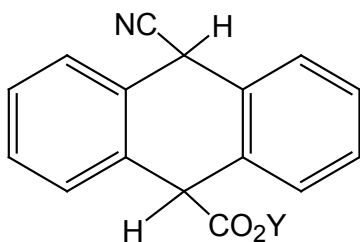


[0042] En la presente invención, mediante la utilización de una etapa de carboxilación electroquímica con CO₂ se puede conseguir más de un 70% del producto deseado en una etapa y la recuperación del 30% de material no reaccionado (que es el reactivo inicial). El material de partida no reaccionado se puede reciclar al final del proceso.

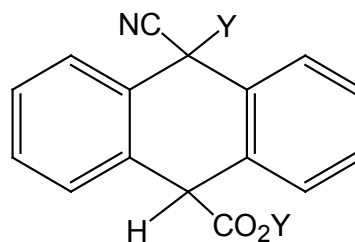
REIVINDICACIONES

1.- Proceso para la obtención de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en

5



(1)



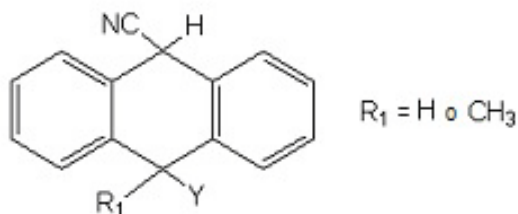
(2)

10

15

y

20



(3)

25

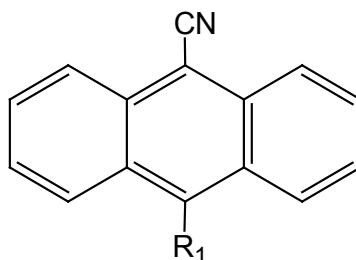
30

en los que Y es un grupo alquilo o bencilo, que comprende las etapas de:

35

a) hacer reaccionar una solución del compuesto

40



45

en el que R₁ es H o metilo; con una solución saturada de CO₂ bajo un potencial entre -1,5 V y -2,0V;

50 b) añadir un agente alquilante YX, en el que Y es un grupo alquilo o bencilo y X es I, Br o Cl, en una concentración en un exceso molar de 2 a 50 veces; y

c) burbujear la solución resultante bajo gas inerte.

55 2.- Proceso, según la reivindicación 1, en el que la solución del compuesto en la etapa a) se forma con disolventes apróticos orgánicos y sales de electrolitos.

3.- Proceso, según la reivindicación 2, en el que dicho disolvente es DMF, ACN, DMS, o mezclas de los mismos.

60 4.- Proceso, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicha sal de electrolito es una sal de tetraalquilamonio.

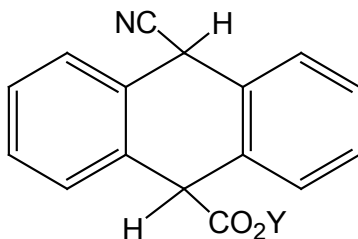
5.- Proceso, según la reivindicación 4, en el que dicha sal de tetraalquilamonio es TEABF₄.

6.- Proceso, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el número de veces del exceso molar de la concentración para el agente alquilante es entre 4 y 50.

5 7.- Proceso, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho potencial aplicado se encuentra entre -1,7 y -2 V .

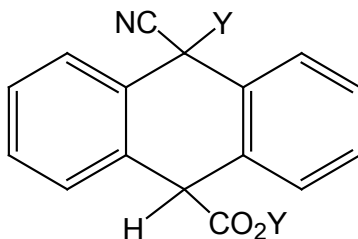
8.- Proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la concentración del compuesto en la etapa a) se encuentra entre 10 y 100 mM.

10 9.- Compuesto de fórmula (1):



en el que Y es un grupo alquilo o bencilo.

25 10.- Compuesto de fórmula (2):



en el que Y es un grupo alquilo o bencilo.

40 11.- Utilización de compuestos, según la reivindicación 9 ó 10, como materiales de partida para la síntesis de derivados de espiro-[9,10-dihidroantraceno]-9,3'-pirrolidina.

12.- Utilización, según la reivindicación 11, en la que el derivado de espiro-[9,10-dihidroantraceno]-9,3'-pirrolidina obtenido es alquil-10-ciano-9,10-dihidro-9-antracencarboxilato si se utiliza un compuesto según la reivindicación 9 como material de partida.

45 13.- Utilización, según la reivindicación 11, en la que el derivado de espiro-[9,10-dihidroantraceno]-9,3'-pirrolidina obtenido es alquil-10-ciano-10-metil-9-hidro-9-antracencarboxilato si se utiliza un compuesto según la reivindicación 10 como material de partida.