

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 651 245**

51 Int. Cl.:

C07D 241/08 (2006.01)

C07C 229/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.11.2007 PCT/AT2007/000529**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.05.2008 WO08061270**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.11.2007 E 07845264 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.07.2017 EP 2099773**

54 Título: **Nuevo procedimiento para la preparación de 4,4'-(1-metil-1,2- etanodiilo)-bis-(2,6-piperazinadiona)**

30 Prioridad:

24.11.2006 AT 19582006

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

25.01.2018

73 Titular/es:

**CYATHUS EXQUIRERE PHARMAFORSCHUNGS
GMBH (100.0%)
Rudolfplatz 2/8
1010 Wien , AT**

72 Inventor/es:

**KOCH, ANDREAS y
NEUFELLNER, ERWIN**

74 Agente/Representante:

TORNER LASALLE, Elisabet

ES 2 651 245 T3

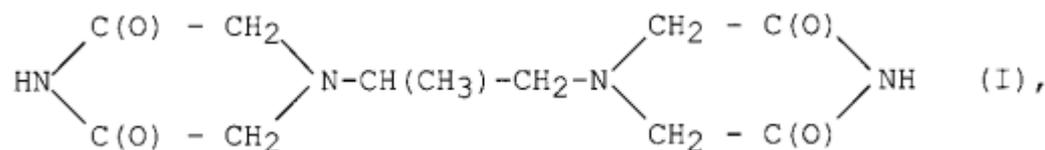
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Nuevo procedimiento para la preparación de 4,4'-(1-metil-1,2- etanodiilo)-bis-(2,6-piperazinadiona)

La invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de 4,4'-(1-metil-1,2-etanodiilo)-bis-(2,6-piperazinadiona). En particular, la invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de 4,4'-(1-metil-1,2-etanodiilo)-bis-(2,6-piperazinadiona) en calidad y el rendimiento mejorados.

4,4'-(1-metil-1,2-etanodiilo)-bis-(2,6-piperazinadiona) tiene la fórmula general (I)



El compuesto de fórmula (I) puede estar en la forma de dos enantiómeros (S)-(+)-4,4'-(1-metil-1,2-etanodiilo)-bis-(2,6-piperazinadiona), también conocido como dexrazoxano, así como (R)-(-)-4,4'-(1-metil-1,2-etanodiilo)-bis-(2,6-piperazinadiona), también conocido como levorazoxano, así como en forma de un racemato, (S,R)-4,4'-(1-metil-1,2-etanodiilo)-bis-(2,6-piperazinadiona), también conocido como razoxano. En el contexto de esta invención, "compuesto de fórmula (I)" o "4,4'-(1-metil-1,2-etanodiilo)-bis-(2,6-piperazinadiona)", comprende tanto el enantiómero S, el enantiómero R así como el racemato.

Independientemente de su estereoquímica, el compuesto de fórmula (I) tiene actividad antitumoral. De particular importancia en el pasado ha sido el enantiómero S del compuesto de fórmula (I), el dexrazoxano, que se sabe que es eficaz contra tumores y otros cánceres y también es útil como sinérgico en combinación con otros agentes anticancerosos. En particular, se ha encontrado que el dexrazoxano exhibe actividad con respecto al sarcoma, linfosarcoma y leucemia y es particularmente eficaz cuando se usa en un régimen asociado con adriamicina.

Diversos métodos de producción para el compuesto de fórmula (I) se conocen desde hace tiempo en la técnica. Así, en la patente US No. 3941790 y No. 4275063, Creighton, se describen tres métodos para la preparación de bis diketo piperazina, incluyendo los compuestos de fórmula (I). En el primer método, (S)-1,2-diaminopropano se hace reaccionar con ácido cloroacético para formar (S)-1,2-diaminopropano ácido tetraacético. El ácido tetraacético se hace reaccionar luego con formamida en nitrógeno a temperatura elevada para dar el compuesto correspondiente de fórmula (I). En el segundo método, el ácido tetraacético se prepara como se ha descrito anteriormente, se convierte por reacción con amoniaco en el ácido tetraacético amido correspondiente y luego se cicla por calentamiento en ácido polifosfórico o fenol. Se dice que este método es particularmente ventajoso cuando el ácido tetraacético muestra una tendencia a descarboxilar con el calentamiento. El tercer método mencionado es la reacción de un tetranitrilo con amida de sodio en formamida y el posterior tratamiento del producto resultante con cloruro de hidrógeno en metanol. Según Creighton este método alternativo tiene la ventaja de ser un proceso de baja temperatura. Todos estos procesos son procesos estereoselectivos, es decir, los compuestos intermedios utilizados en forma de ácido tetraacético, tetraamida o tetranitrilo ya deberían usarse en el proceso descrito en la patente US, el compuesto de fórmula (I) tiene la configuración estereoquímica deseada.

Los compuestos intermedios utilizados en los métodos anteriores, tales como el ácido tetraacético, se pueden preparar de diversas maneras. Además del proceso de producción anteriormente mencionado, por ejemplo, en la patente británica. No. 978724, J. R. Geigy AG, se describe un método para formar el ácido tetraacético en el que diaminas con formaldehído y cianuro de hidrógeno se hacen reaccionar para formar un tetranitrilo que se saponifica. En la patente US. No. 2.461.519, Bersworth, y otros., describe un procedimiento para fabricar ácido 1,2 -diaminopropanotetracarboxílico haciendo reaccionar 1,2 -diaminopropano con formaldehído y cianuro de sodio a pH alcalino.

Un problema importante en la preparación del compuesto de fórmula (I) representa generalmente la purificación de los compuestos intermedios, que es complicado y en una escala comercial difícil de lograr. Por lo tanto, en muchos procesos de los compuestos intermedios, tales como ácido tetraacético, obtenidos junto con grandes cantidades de sales de metales alcalinos como subproducto que deben ser separados antes de la ciclación al compuesto de fórmula (I). Estos problemas de los métodos de producción mencionados anteriormente se basan, en particular, en que el ácido tetraacético utilizado, como las tetraamidas, los tetranitrilos y el compuesto de fórmula (I), son sustancias y sales hidrófilas muy polares con las bases fuertes requeridas en los procesos de preparación. Esto siempre conduce a dificultades en la separación requerida de los compuestos precursores sin reaccionar y los subproductos formados.

Los problemas asociados con y por la purificación del compuesto precursor en los métodos conocidos de preparación se describen en detalle en la solicitud de patente internacional no. 93/08172, P. L. MacDonald. Para resolver estos problemas, por lo tanto, se propuso un proceso para la preparación del compuesto de fórmula (I), específicamente dexrazoxano, que se debe obtener en altos rendimientos antes de la ciclación. El dexrazoxano se purifica mediante un compuesto intermedio de ácido tetraacético. Sin embargo, el dexrazoxano se obtiene por este proceso junto a mayores cantidades de subproductos de sal, lo que resulta en la dificultad de obtener dexrazoxano libre de sal.

Además de los procesos para la preparación de compuestos de fórmula (I) o compuestos análogos del mismo, donde ácido tetraacético, tetraamida o tetranitrilo se usa como un intermediario en la bibliografía también se proporciona un procedimiento para la preparación de cis- y trans-ciclopropil-2,6-bis (piperazindiona), dos compuestos análogos al compuesto de fórmula (I), que procede a través del éster metílico del ácido tetraacético correspondiente como compuesto precursor. D.T. Witiak y otros., Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 20, No. 5, pp. 630-635 (1977) y Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 21, No. 12, pp. 1194-1197 (1978), describen la preparación del compuesto trans, la ciclación de los ésteres metílicos del ácido tetraacético correspondientes en forma de clorhidrato con un exceso de amoníaco y metóxido de sodio en metanol. El rendimiento del compuesto trans deseado es pequeño y asciende a sólo el 27% antes de la purificación. La aplicación de este método para la preparación del correspondiente compuesto cis no tuvo éxito según los autores: para preparar el compuesto cis, el éster metílico del ácido tetraacético se cicla con hidruro de sodio y formamida en DME. El rendimiento del compuesto trans se reporta como el 36.5%.

El éster metílico del ácido tetraacético de Witiak y otros., es propuesto exclusivamente para la preparación de los compuestos mencionados anteriormente. Allí nose encuentra una indicación de que los compuestos de tetraacetato de metilo se usen como compuestos precursores para la preparación de compuestos análogos. Los problemas en la producción del isómero cis y trans del compuesto deseado sugieren más bien que el uso de dichos compuestos como un compuesto precursor no es fácilmente posible

El objetivo de la presente invención es proporcionar un procedimiento para preparar el compuesto de fórmula (I), que permite la producción de este compuesto con un buen rendimiento a escala comercial y supera los problemas de los procedimientos de la técnica conocida.

Este objetivo se logra mediante el procedimiento de la invención que comprende la etapa de ciclar un éster alquílico del ácido 1,2-diaminopropano N, N, N '-tetraacético (en lo sucesivo denominado "éster alquílico de ácido tetraacético") con amoníaco en formamida, en el que "alquilo" en este documento es preferiblemente alquilo (C1-C3), y "alquilo C3" incluye n-propilo, isopropilo y ciclopropilo.

El procedimiento de la invención se basa en el descubrimiento de las propiedades sorprendentes de los ésteres alquílicos del ácido tetraacético, tales como la polaridad reducida e hidrofiliidad en comparación con los compuestos intermedios conocidos, que se usa para proporcionar un procedimiento mejorado para la preparación del compuesto de fórmula (I). Además, debido a la mayor reactividad de estos ésteres, se puede lograr el cierre del anillo al compuesto de fórmula (I) en condiciones más simples, lo que da como resultado el número de pasos y medidas de reacción requeridos así como las condiciones de reacción requeridas.

Otras ventajas del procedimiento de acuerdo con la invención son el uso de amoníaco y formamida, dos productos químicos comunes, usando también la formamida como disolvente en el proceso de acuerdo con la invención. El resultado en el transcurso de la ciclación del metanol puede eliminarse por simple destilación de la mezcla de reacción. Detalles adicionales sobre el método de acuerdo con la invención y su realización preferida también pueden tomarse de los ejemplos a continuación.

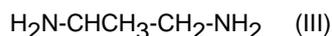
El proceso de acuerdo con la invención usa la fórmula (II)



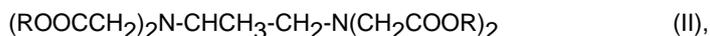
en la que R es alquilo. R es preferiblemente alquilo (C1-C3), tal como metilo, etilo o propilo.

Los compuestos de fórmula (II) que son precursores útiles para los compuestos de fórmula (I), con la excepción de los ésteres del tetraacetato de metilo descritos por E.H. Herman y otros., en Research Communications in Chemical Pathology and Pharmacology, Vol. 48, No. 1, pp. 39-55 (1985). Los ésteres de alquilo de ácido tetraacético se pueden preparar usando métodos conocidos en la técnica, como también se describe en los ejemplos a continuación.

El proceso para preparar los ésteres de alquilo de ácido tetraacético de la presente invención consiste en la reacción de una diamina de fórmula (III)



con ácido cloroacético y el tratamiento posterior con alcohol alquílico para formar el éster alquílico del ácido tetraacético de fórmula (II):



5 en la que R es alquilo, preferiblemente (C₁-C₃)-alquilo tal como metilo, etilo o propilo.

El éster alquílico del ácido tetraacético así obtenido se somete a etapa adicional de la ciclación en presencia de amoníaco y formamida para obtener el compuesto de fórmula (I).

10 Los ésteres alquílicos de ácido tetraacético de fórmula (II) pueden someterse, si se desea, a purificación antes de la ciclación al compuesto de fórmula (I) sometiéndolos, por ejemplo, a una partición entre un disolvente inmiscible en agua y agua para separar las sales de metal alcalino formadas. Como disolventes inmiscibles con agua se usan, en particular acetato de etilo y acetato de isopropilo.

Sin embargo, Los ésteres alquílicos del ácido tetraacético de fórmula (II) se pueden ciclar sin purificación previa para el compuesto de fórmula (I). Esta variante del proceso es una realización particularmente preferida del procedimiento para preparar el compuesto de fórmula (I).

15 También en la realización particular del método de la invención, se pueden lograr mayores rendimientos del compuesto de fórmula (I) y una purificación suficiente del compuesto de fórmula (I) en comparación con los métodos conocidos. Además, no se requiere una purificación adicional y el aislamiento de los ésteres alquílicos de ácido tetraacético, que se utilizan como el compuesto precursor.

20 En el proceso de acuerdo con la invención, así como en su realización preferida, se minimiza la posible destrucción del compuesto de fórmula (I) por hidrólisis durante el proceso. La separación de materiales iónicos (tales como las sales de metales alcalinos) se puede llevar a cabo completamente y simplemente dispersando los ésteres alquílicos de ácido tetraacético de fórmula (II) entre un disolvente inmiscible en agua, por ejemplo, acetato de etilo, acetato de isopropilo y agua.

25 El procedimiento según la invención y la realización preferida del mismo son procesos estereoselectivos, es decir, el compuesto precursor debe estar presente en la configuración deseada para el compuesto de fórmula (I).

30 Aspectos adicionales de la presente invención se pueden deducir a partir de los siguientes ejemplos, que se ofrecen a modo de ilustración y no de limitación de la invención. Resultará evidente para los expertos en la técnica que los detalles del método descritos en los siguientes ejemplos se pueden modificar dentro del alcance de la presente invención. Por lo tanto, de acuerdo con el método del Ejemplo 5 descrito para el enantiómero S, se puede preparar dexrazoxano, también el enantiómero R, levorazoxan y el racemato. A menos que se indique lo contrario o en contexto, los porcentajes son en peso

Ejemplos

Ejemplo 1 (ejemplo comparativo)

Preparación de ácido(S)-(+)-1,2-diaminopropano-N,N,N',N'-tetraacético

35 En 780,0 g de agua desionizada, se introducen 150,0 g (1,02 mol) de dihidrocloruro de (S) - (-) - 1,2-diaminopropano a TA, se añaden 578,4 g (6,12 mol) de ácido cloroacético y a esta solución con enfriamiento (a 15°C) 1785.0 g (14.28 mol) de hidróxido de sodio 32% en peso agregado durante 45 min. Después de la adición, la mezcla de reacción se calienta a 40°C, comenzando a 40°C, la reacción es exotérmica y la temperatura se mantiene bajo enfriamiento a 40-45°C. Cuando la exotermia ha disminuido, se agita 90 H a 40-45°C. El líquido alcalino, incoloro y transparente se concentra al vacío a una temperatura de baño de 70°C aproximadamente 2,5 veces. La suspensión de cristales oleosos se trata con 1,2 l de metanol, se enfría a 20°C, las sales se filtran y el residuo en el filtro se lava con 2x 300 ml de metanol. Las soluciones metanólicas combinadas se evaporan completamente a vacío a una temperatura de baño de 70°C.

45 El residuo de destilación de alta viscosidad se agrega al baño de agua a 70 ° C con 300 ml de agua desionizada y se enfría a 0°C. Con enfriamiento, el pH se ajusta a 1,5 con 343,8 g de ácido sulfúrico al 95%, después de un tiempo posterior a la reacción, la suspensión cristal espesa se mezcla con 900 ml de agua desionizada.

La suspensión de cristales se agita con 2 l de acetona durante la noche a 0°C. Los cristales se filtraron y se lavaron con 2 x 250 ml de una mezcla de agua / acetona en la proporción 1:2 y se lavaron con 2x 500 ml de acetona pura.

ES 2 651 245 T3

5 La solución orgánica combinada se evapora completamente bajo vacío a 70°C de temperatura del baño, el residuo viscoso restante se trata con un total de 600 ml de ácido acético glacial y por la adición de 5 l de acetona a temperatura ambiente, se precipita el producto. La suspensión se enfría a 5°C, el producto se separó por filtración, y se lavó con 550 ml de ácido acético glacial / acetona en una proporción 1:102 y 500 ml de acetona y se secó a 20°C bajo vacío.

Rendimiento: 272,1 g

Ejemplo 2 (ejemplo comparativo)

Preparación de éster metílico del ácido (S)-(+)-1,2-diaminopropano-N,N,N',N'-tetraacético

10 La esterificación se lleva a cabo con el ácido (S) - (+) - 1,2-diaminopropano-N, N, N', N'-tetraacético aislado de la siguiente manera:

15 Se someten a reflujo 37,5 g de ácido (S) - (+) - 1,2-diaminopropano-N, N, N', N'-tetraacético junto con 756 ml de metanol y 22,5 g de ácido sulfúrico al 95% durante 20 h. La solución enfriada se neutraliza con un total de 41,5 g de bicarbonato de sodio y se destila a vacío hasta que se seque. El residuo remanente se reparte entre 300 ml de agua desionizada y 300 ml de tert-butil metil éter, y la fase acuosa se extrae con 2 x 150 ml de tert-butil metil éter. Las fases orgánicas combinadas se secan con sulfato de sodio, se separan por filtración y el disolvente se evapora a vacío hasta que se seque (rendimiento bruto: 20,7 g).

20 El producto bruto se disuelve en 300 ml de una mezcla de terc-butil metil éter / éter de petróleo -60/95 en la relación 1: 2, se agita con 45 g de gel de sílice 0,06-0,2 mm durante 30 minutos y se filtra. El residuo se lava con 2x50 ml de la mezcla de disolventes anterior y el filtrado se evapora hasta que se seque, al vacío. Rendimiento: 6.9 g de aceite incoloro (éster metílico)

Datos analíticos:

Análisis elemental:		C	H	N	O
C ₁₅ H ₂₆ N ₂ O ₈	calc:	49,72	7,23	7,73	35,32
	enc:	49,84	7,39	7,47	

Rotación: $[\alpha]_D^{20}$ (c=4; metanol): +3,1°

25 ¹H-RMN: 0,97 (d, 3H; -CH-CH₃); 2,49 (s, 1H; N-CH-CH₂-); 2,83 (dd, 2H; N-CH-CH₂-); 3,5 (s, 4H; N-CH₂-CO); 3,55 (s, 4H; N-CH₂-CO); 3,61 (s, 12H; COO-CH₃)

¹³C-RMN: 15,0 (q; -CH-CH₃); 51,22 (q; O-CH₃); 51,38 (q; O-CH₃); 52,07 (t; N-CH₂-); 54,99 (t; N-CH₂-); 55,96 (d; N-CH-); 58,08 (t; CH-CH₂-N); 171,69 (s; -CO-); 172,31 (s; -CO-)

Ejemplo 3a (ejemplo comparativo)

Preparación de éster etílico del ácido (S) - (+) - 1,2-diaminopropano-N, N, N', N'-tetraacético

30 La esterificación se lleva a cabo con el ácido (S) - (+) - 1,2-diaminopropano-N, N, N', N'-tetraacético aislado de la siguiente manera:

35 25,0 g de ácido (S) - (+) - 1,2-diaminopropano-N, N, N', N'-tetraacético se calientan a reflujo junto con 725 ml de etanol y 15,0 g de ácido sulfúrico al 95% durante 120 h. La solución enfriada se neutraliza con un total de 27,5 g de bicarbonato de sodio y se evapora al vacío hasta que se seque. El residuo restante será distribuido entre 200 ml de agua desionizada y 200 ml de tert-butil metil éter y la fase acuosa se extrae con 2x 100 ml de tert-butil metil éter. Las fases orgánicas combinadas se secan con sulfato de sodio, se separan por filtración y el disolvente se evapora a vacío hasta que se seque (rendimiento bruto: 19,7 g). El producto bruto se disuelve en 300 ml de éter de petróleo 60/95, con 40 g de gel de sílice 0,06-0,2 mm se agitó durante 30 min, se filtró, el residuo se lavó con 2 x 50 ml de disolvente y el filtrado se evapora hasta que se seque.

Rendimiento: 7,1 g de aceite incoloro (éster etílico)

40 Datos analíticos:

Análisis elemental:	C	H	N	O
---------------------	---	---	---	---

ES 2 651 245 T3

Análisis elemental:		C	H	N	O
C ₁₉ H ₃₄ N ₂ O ₈	calc:	54,53	8,19	6,69	30,58
	Enc.:	54,51	8,36	6,56	

Rotación $[\alpha]_D^{20}$ (c=4; Methanol): +1,1°

¹H-RMN: 1,08 (d, 3H; -CH-CH₃); 1,15-1,35 (dd, 12H; -CH₂-CH₃); 2,5 (m, 1H, N-CH-CH₂-); 2,85-3,15 (m, 2H; N-CH-CH₂-); 3,5 (s, 4H; N-CH₂-CO); 3,6 (s, 4H; N-CH₂-CO); 4,0-4,3 (m, 8H; COO-CH₂-CH₃)

5 ¹³C-RMN: 13,96 (q; -CH₂-CH₃); 14,0 (q; -CH₂-CH₃); 15,12 (q; -CH-CH₃); 52,27 (t; N-CH₂-CO); 55,28 (t; N-CH₂-CO); 56,0 (d; N-CH-CH₂-); 58,2 (t; CH-CH₂-N); 60,08; 60,15 2x(t; COO-CH₂-); 171,22 (s; CO); 171,87 (s; CO)

Ejemplo 3b

Preparación de éster etílico del ácido (S) - (+) - 1,2-diaminopropano-N, N, N', N'-tetraacético

10 Se tratan 50 g de (S) - (-) - hidrocloreuro de diaminopropano y 192,8 g de ácido cloroacético en 321 ml de agua con 190,4 g de solución de hidróxido de sodio en 343 ml de agua y se tratan a 45°C durante 132 horas. El agua se evapora y la suspensión espesa resultante se trata con 100 ml de etanol y nuevamente se evapora por completo. El residuo se recoge en 900 ml de etanol, se trata con 90 ml de ácido sulfúrico concentrado y se calienta a reflujo durante 46 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y el ácido se neutraliza añadiendo 240 g de bicarbonato de sodio. El precipitado se filtra, se lava con 150 ml de etanol, el filtrado se evapora y el residuo oleoso se suspende en 250 ml de tolueno. Después de la extracción suficiente con 2 N de ácido clorhídrico de la fase acuosa con carbonato sódico sólido (ca. 75 g) se neutralizó y se extrajo con aproximadamente 375 ml de tolueno. La evaporación completa de los disolventes proporciona 134 g del éster etílico como un aceite amarillo pálido. Se recuperó una muestra analítica mediante purificación cromatográfica en columna sobre gel de sílice.

Datos analíticos:

Análisis elemental:		C	H	N	O
C ₁₉ H ₃₄ N ₂ O ₈	calc:	54,53	8,19	6,69	30,58
	enc:	54,18	8,36	6,59	

20 Rotación $[\alpha]_D^{20}$ (c=10; Methanol): +8,6°

1H-RMN: 1,02 (d, 3H; -CH-CH₃); 1,21-1,27 (dd, 12H; -CH₂-CH₃); 2,5 (m, 1H, N-CH-CH₂-); 2,85-3,07 (m, 2H; N-CH-CH₂-); 3,5 (s, 4H; N-CH₂-CO); 3,6 (s, 4H; N-CH₂-CO); 4,05-4,15 (m, 8H; COO-CH₂-CH₃)

25 ¹³C-RMN: 14,27 (q; -CH₂-CH₃); 14,30 (q; -CH₂-CH₃); 15,41 (q; -CH-CH₃); 52,77 (t; N-CH₂-CO); 55,60 (t; N-CH₂-CO); 56,31 (d; N-CH-CH₂-); 58,51 (t; CH-CH₂-N); 60,44; 60,52 2x(t; COO-CH₂-); 171,56 (s; CO); 172,22 (s; CO)

Ejemplo 4a (ejemplo comparativo)

Preparación de éster isopropílico del ácido (S) - (-) - 1,2-diaminopropano-N, N, N', N'-tetraacético

La esterificación se lleva a cabo con el ácido (S) - (+) - 1,2-diaminopropano-N, N, N', N'-tetraacético aislado de la siguiente manera:

30 25,0 g de ácido (S) - (+) - 1,2-diaminopropano-N, N, N', N'-tetraacético se someten a reflujo junto con 950 ml de isopropanol y 15,0 g de ácido sulfúrico al 95% durante 162 h. La solución enfriada se neutraliza con un total de 27,5 g de bicarbonato de sodio y se evapora al vacío hasta que se seque. El residuo remanente se reparte entre 200 ml de agua desionizada y 200 ml de terc-butil-metil-éter, y la fase acuosa se extrae con 1x100 ml de terc-butil-metil-éter. Las fases orgánicas combinadas se secan con sulfato de sodio, se separan por filtración y el disolvente se evapora a vacío hasta que se seque (rendimiento bruto: 21,2 g). El producto bruto se disuelve en 300 ml de éter de petróleo

ES 2 651 245 T3

40/65, con 40 g de gel de sílice 0,06-0,2 mm se agitó durante 30 min, se filtró, el residuo se lavó con 2 x 50 ml de disolvente y el filtrado se evaporó a vacío hasta el secado.

Rendimiento: 10,8 g aceite de color amarillo de luz (éster isopropílico)

Datos analíticos:

Análisis elemental:		C	H	N	O
C ₂₃ H ₄₂ N ₂ O ₈	calc:	58,21	8,92	5,90	26,97
	enc:	58,12	9,08	5,70	

5 Rotación $[\alpha]_D^{20}$ (c=4; Methanol): -2,6°

1H-RMN: 1,05 (d, 3H; -CH-CH₃); 1,15-1,35 (dd, 24H; iPr-CH-(CH₃)₂); 2,5 (m, 1H, N-CH-CH₂-); 2,85-3,15 (m, 2H; N-CH-CH₂-); 3,5 (2s, 2x 4H; N-CH₂-CO); 5,0 (2q, 4H; iPr-CH-(CH₃)₂).

13C-RMN: 15,44 (q; -CH₂-CH₃); 21,79 (q; -CH-(CH₃)₂); 21,85 (q; -CH-(CH₃)₂); 52,72 (t; N-CH₂-CO); 55,88 (t; N-CH₂-CO); 56,25 (d; N-CH-CH₂-); 58,53 (t; CH-CH₂-N); 67,77; 67,79 2x(t; COO-CH-); 170,99 (s; CO); 171,67 (s; CO).

10

Ejemplo 4b

Preparación de éster isopropílico del ácido (S) - (+) - 1,2-diaminopropano-N, N, N', N'-tetraacético

50 g (S) - (-) - dihidrocloruro diaminopropano y 192,8 g de ácido cloroacético en 321 ml de agua se tratan con 190,4 g de hidróxido sódico en 343 ml de agua y se tratan durante 114 horas a 45°C. El agua se evapora y el residuo espeso resultante se somete a reflujo con una mezcla de 90 ml de ácido sulfúrico concentrado en 1500 ml de 2-propanol durante 41 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y el ácido se neutraliza añadiendo 240 g de bicarbonato de sodio. El precipitado se filtra, se lava con 150 ml de 2-propanol, el filtrado se evapora y el residuo aceitoso se suspende en 250 ml de tolueno. Después de la extracción suficiente con 2 N de ácido clorhídrico de la fase acuosa con carbonato sódico sólido (ca. 75 g) se neutralizó y se extrajo con aproximadamente 375 ml de tolueno. La evaporación completa de los disolventes produce 41 g del éster isopropílico como un aceite amarillo pálido. Se obtuvo una muestra analítica repitiendo el tratamiento extractivo seguido de purificación cromatográfica en columna sobre gel de sílice.

20

Datos analíticos:

Análisis elemental:		C	H	N	O
C ₂₃ H ₄₂ N ₂ O ₈	calc:	58,21	8,92	5,90	26,97
	enc:	58,09	9,06	5,88	

Rotación: $[\alpha]_D^{20}$ (c=10; Methanol): 0,5°

25 1H-RMN: 1,05 (d, 3H; -CH-CH₃); 1,20-1,22 (dd, 24H; iPr-CH-(CH₃)₂); 2,49 (m, 1H, N-CH-CH₂-); 2,90, 3,04 (m, 2H; N-CH-CH₂-); 3,50, 3,53 (2s, 2x 4H; N-CH₂-CO); 4,99 (2q, 4H; iPr-CH-(CH₃)₂).

13C-RMN: 15,53 (q; -CH-CH₃); 21,92 (q; -CH-(CH₃)₂); 21,98 (q; -CH-(CH₃)₂); 52,85 (t; N-CH₂-CO); 56,00 (t; N-CH₂-CO); 56,36 (d; N-CH-CH₂-); 58,63 (t; CH-CH₂-N); 67,92; 67,94 2x(t; COO-CH-); 171,10 (s; CO); 171,79 (s; CO).

30 Ejemplo 5 (inventiva)

Preparación de (S) - (+) - 4,4' - (1-metil-1,2-etanodiol) bis- (2,6-piperazindiona) (dexrazoxano) (I)

5.1. Preparación del éster tetrametilico del ácido (S) -1,2-diaminopropano-N-N, N, N', N'-tetraacético (II)

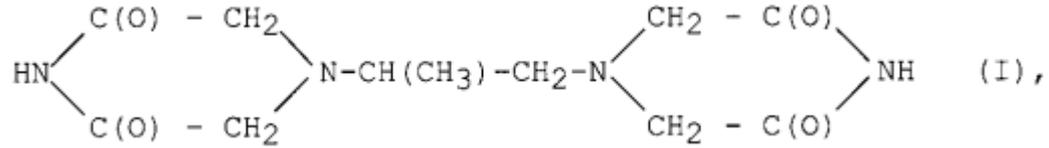
5 Se tratan 10 kg de (S) - (-) - hidrocloreuro de diaminopropano y 38,5 kg de ácido cloroacético en 65 l de agua con 38 kg de hidróxido sódico en 69 l de agua y se tratan a 45°C durante 70 a 100 horas. El agua se evapora y la suspensión espesa resultante se tritura con 80 l de metanol, se filtra y la torta se lava con metanol. El filtrado se evapora por completo y el residuo se recoge en 180 l de metanol, se trata con 18 l de ácido sulfúrico concentrado y se calienta a reflujo durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y el ácido se neutraliza mediante la adición de 20 a 25 kg de bicarbonato de sodio. El precipitado se filtra, el filtrado se evapora y el residuo oleoso se disuelve en 50 l de acetato de etilo. Después de suficiente extracción con ácido clorhídrico 2N, la fase acuosa se neutraliza con carbonato de sodio sólido y se extrae con aproximadamente 100 litros de acetato de etilo. La evaporación completa de los disolventes produce aproximadamente 13,5 a 17,3 kg del éster metílico deseado, que se puede usar en la siguiente etapa sin purificación adicional.

10 5.2. Ciclación a (S) - (+) - 4,4' - (1-metil-1,2-etanodiol) bis- (2,6-piperazindiona) (dexrazoxano) (I)

15 A una solución de 10 kg de éster metílico del ácido (S) - (+) - 1,2-diaminopropano-N, N, N', N'-tetraacético del ejemplo anterior en 34 l de formamida se añaden 4,7 kg de amoníaco gaseoso y la mezcla de reacción se mantiene durante aproximadamente 12 horas a 40 a 50°C bajo una presión de no más de 5 bar. Posteriormente, la mezcla de reacción se calienta lentamente a 150°C, el metanol obtenido se separa por destilación durante el calentamiento, y la mezcla de reacción se mantiene de 140 a 150°C durante 10 a 12 horas. El disolvente finalmente se separa por destilación, el residuo oleoso se cristaliza en metanol para dar 2,9-3,7 kg de dexrazoxano, que se puede purificar adicionalmente por recristalización en 1,4-dioxano.

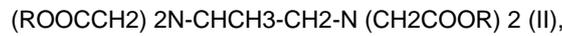
REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I)



caracterizado porque comprende

- 5 (a) hacer reaccionar 1,2-diaminopropano y ácido cloroacético;
 (b) tratar el producto de reacción obtenido en la etapa (a) sin purificación previa en un alcohol alquílico con ácido fuerte, preferiblemente ácido mineral;
 (c) opcionalmente purificar el compuesto de fórmula (II) así obtenido



10 donde, en cada caso, R es alquilo; y

(d) ciclar el compuesto de fórmula (II) con amoníaco en formamida.

2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque R es alquilo (C1-C3).

15 3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque el compuesto de fórmula (II) en la etapa (c) se purifica a partir de sales inorgánicas por distribución entre un disolvente orgánico, que es inmisible en agua, y agua.

4. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque el compuesto de fórmula (II) en la etapa (d) se usa sin separación o purificación previa.

5. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque en la etapa (a) se hacen reaccionar (S) -1,2-diaminopropano y ácido cloroacético.

20 6. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para la producción de (S) - (+) - 4,4' - (1-metil-1,2-etanodiol) bis- (2,6-piperazindiona).