(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 341 236**

(51) Int. Cl.:
C07D 295/14 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Número de solicitud europea: **03744972 .5**
(96) Fecha de presentación : **27.03.2003**
(97) Número de publicación de la solicitud: **1487810**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **22.12.2004**

(54) Título: **Derivados de 4-(diarilmetil)-1-piperazinilo.**

(30) Prioridad: **27.03.2002 IN MU0302/02**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
17.06.2010

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
17.06.2010

(73) Titular/es: **Sun Pharma Advanced Research Company Limited**
17/B Mahal Industrial Estate Off Mahakali Caves Road
Andheri (East) Mumbai 400 093, IN

(72) Inventor/es: **Midha, Ajay Sohanlal;**
Chokshi, Hemant A.;
Chitturi, T.R. y
Thennati, Rajamannar

(74) Agente: **Polo Flores, Carlos**

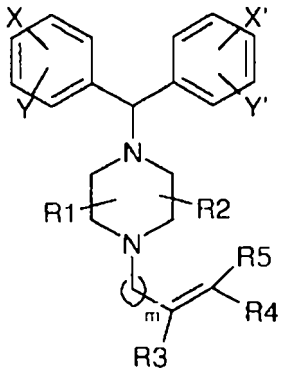
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

Venta de fascículos: Oficina Española de Patentes y Marcas. Pº de la Castellana, 75 – 28071 Madrid

DESCRIPCIÓN

Derivados de 4-(diarilmetil)-1-piperazinilo.

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula I, derivados de 4-(diarilmetil)-1-piperazinilo con un resto alquenilo sustituido en la posición 1 de la unidad de piperazina



Fórmula I

en la que X, Y, X' e Y' se seleccionan de hidrógeno, halógeno, grupos alquilo, alquiloxilo y haloalquilo lineales, ramificados o cíclicos;

R_1 y R_2 son ambos hidrógeno, R_3 y R_4 se seleccionan de hidrógeno, grupos alquilo lineales, ramificados o cíclicos y arilo, y opcionalmente R_3 y R_4, junto con los carbonos a los que están unidos, forman un anillo de arilo con la condición de que cuando R_3 y R_4 no forman conjuntamente parte de dicho anillo de arilo, pueden existir en configuración E o Z;

R_5 es $(CH_2)_n$-O-CH_2-CO-Z en la que n es 1 a 6; Z se selecciona de OH, OR, NRR', N(OR)R', en las que R y R' se seleccionan de hidrógeno, grupos alquilo o grupos alquenilo o alquinilo C_2-C_6 lineales, ramificados o cíclicos; y m se selecciona de 1 a 6;

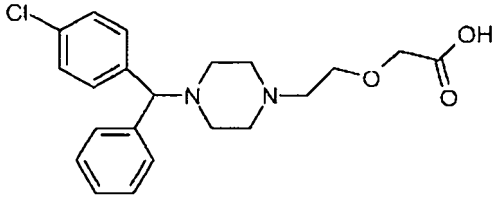
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

El grupo R_5 de la fórmula I representa un ácido alquiloxiacético y sus derivados tales como un éster, una amida, un ácido hidroxámico o una hidrazida. Estos compuestos incluyen sus sales de adición de ácido no tóxicas farmacéuticamente aceptables y aquellas derivadas de metales alcalinos, metales alcalinotérreos o aminas, incluyendo hidroxialquilaminas y polihidroxialquilaminas.

El compuesto de la presente invención es un compuesto antihistamínico útil en el tratamiento de enfermedades mediadas por histamina.

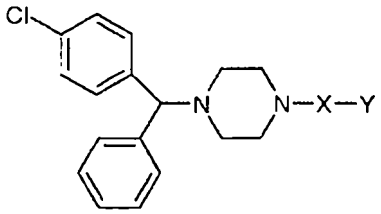
Técnica anterior

La patente de Estados Unidos número 4525358 (referencia india no disponible) da a conocer el compuesto antihistamínico cetirizina



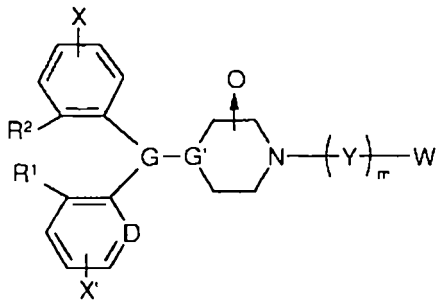
que se usa como agente antialérgico, antihistamínico, broncodilatador o antiespasmódico. Es útil en pacientes que padecen indicaciones que requieren los efectos anteriormente mencionados. Sin embargo, está desprovisto de una cadena lateral olefínica en el anillo de piperazina.

La publicación PCT WO 01/79188 da a conocer compuestos novedosos de fórmula



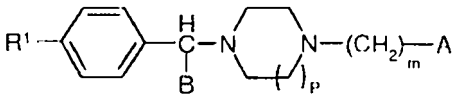
que son de naturaleza más hidrófoba que la cetirizina, ya que Y es un grupo carbocíclico, heterocíclico, hidrocarbonilo policíclico, heteropolicíclico, arenilo carbocíclico, arenilo heteropolicíclico o teofilina sustituido o no sustituido.

La publicación PCT WO 00/58295 da a conocer nuevos compuestos de fórmula



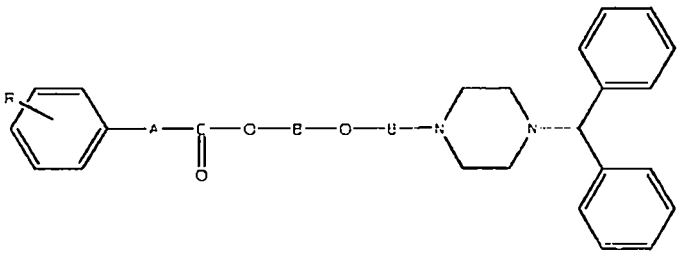
para tratar asma, alergia y trastornos inflamatorios, en la que W o un sustituyente en el anillo de fenilo es una hidroxilamina.

La patente europea número 598123 da a conocer derivados de piperazina de fórmula



que son diferentes del compuesto de fórmula I en que no contienen una cadena lateral olefínica en el anillo de piperazina.

El documento FR 2.082.168 da a conocer compuestos de fórmula



en la que A es un enlace o un hidrocarburo divalente C_1-C_6 saturado o insaturado, B es un grupo hidrocarburo C_1-C_5 saturado y R representa cualquiera de un amplio intervalo de sustituyentes del anillo de arilo.

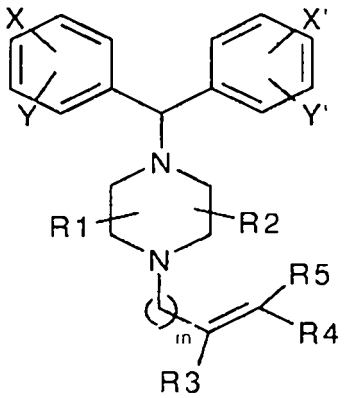
Se han encontrado ahora compuestos antihistamínicos novedosos.

Objetivos de la invención

El objetivo de la presente invención es proporcionar un compuesto antihistamínico de fórmula I y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Resumen de la invención

Un compuesto de fórmula I



Fórmula I

en la que X, Y, X' e Y' se seleccionan de hidrógeno, halógeno, grupos alquilo, alquiloxilo y haloalquilo lineares, ramificados o cíclicos;

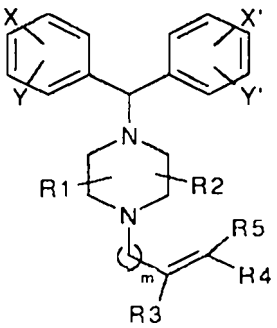
R_1 y R_2 son ambos hidrógeno, R_3 y R_4 se seleccionan de hidrógeno, grupos alquilo lineales, ramificados o cíclicos y arilo, y opcionalmente R_3 y R_4, junto con los carbonos a los que están unidos, forman un anillo de arilo con la condición de que cuando R_3 y R_4 no forman conjuntamente parte de dicho anillo arilo, pueden existir en configuración E o Z;

R_5 es $(CH_2)_n$-O-CH_2-CO-Z en la que n es 1 a 6; Z se selecciona de OH, OR, NRR', N(OR)R', en las que R y R' se seleccionan de hidrógeno, grupos alquilo o grupos alquenilo o alquinilo C_2-C_6 lineales, ramificados o cíclicos; y m se selecciona de 1 a 6;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Descripción detallada de la invención

En consecuencia, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I



Fórmula I

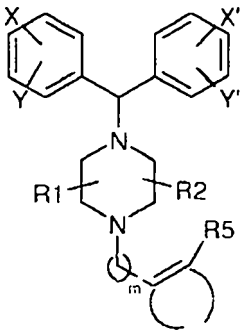
en la que X, Y, X' e Y' se seleccionan de hidrógeno, halógeno, grupos alquilo, alquiloxilo y haloalquilo lineares, ramificados o cíclicos;

R_1 y R_2 son ambos hidrógeno, R_3 y R_4 se seleccionan de hidrógeno, grupos alquilo lineales, ramificados o cíclicos y arilo, y opcionalmente R_3 y R_4, junto con los carbonos a los que están unidos, forman un anillo de arilo con la condición de que cuando R_3 y R_4 no forman conjuntamente parte de dicho anillo arilo, pueden existir en configuración E o Z;

R_5 es $(CH_2)_n$-O-CH_2-CO-Z en la que n es 1 a 6; Z se selecciona de OH, OR, NRR', N(OR)R', en las que R y R' se seleccionan de hidrógeno, grupos alquilo o grupos alquenilo o alquinilo C_2-C_6 lineales, ramificados o cíclicos; y m se selecciona de 1 a 6;

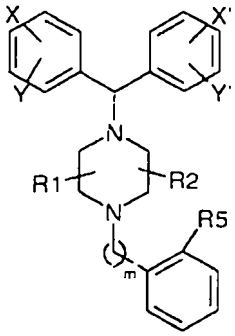
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

El compuesto de la presente invención en el que R_3 y R_4, junto con los carbonos a los que están unidos, forman un anillo saturado monocíclico o arilo o arilo sustituido o heteroarilo o heteroarilo sustituido que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, S y O con un tamaño de anillo en el intervalo de 3 a 6, se designa en la presente memoria como compuesto de fórmula II



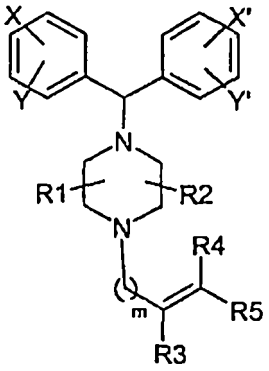
Fórmula II

El compuesto preferido de fórmula II es en el que el anillo es un anillo de benceno.



Fórmula II

El compuesto de la presente invención en el que R_3 y R_4 están en configuración E se designa en la presente memoria como compuesto de fórmula III.



Fórmula III

Se prefiere el compuesto de fórmula I en la que

X, Y, X' e Y' se seleccionan de hidrógeno, cloro y fluoro;

R_1 y R_2 son hidrógeno;

R_3 y R_4 son hidrógeno, que existen en la configuración E o Z u opcionalmente R_3 y R_4, junto con los carbonos a los que están unidos, forman un anillo de benceno; y

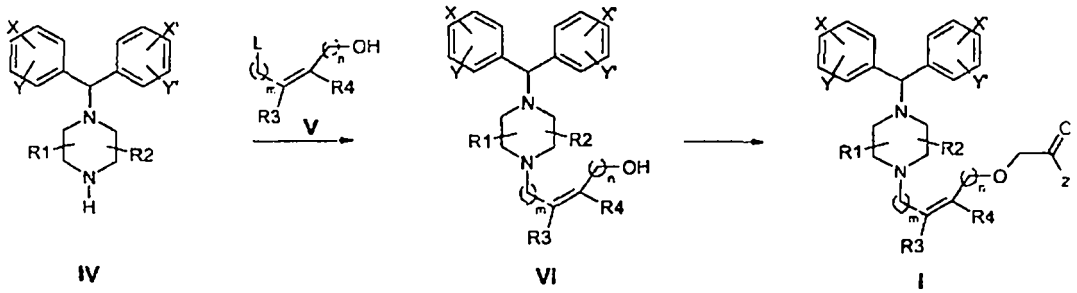
R_5 es CH_2-O-CH_2-CO-Z en la que Z se selecciona de OH y OR en la que R puede seleccionarse de metilo, etilo e isopropilo;

y m es 1.

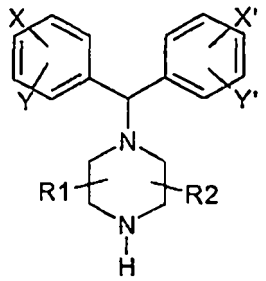
Los compuestos de la presente invención pueden prepararse usando diferentes rutas. Por ejemplo, como se ilustra en los esquemas 1 a 4.

En el proceso ilustrado en el esquema 1,

Esquema 1

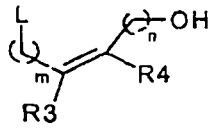


Se *N*-alquila el compuesto de fórmula IV,

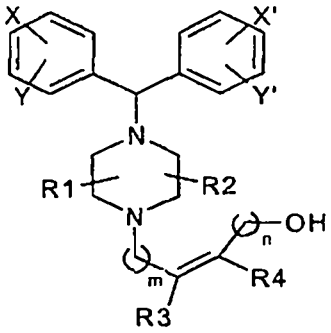


Fórmula IV

en la que X, Y, X', Y', R_1 y R_2 son como se describen anteriormente, con el compuesto de fórmula V en la que L es un grupo saliente seleccionado de halo, o un grupo alquilo o arilsulfonato, por ejemplo, metanosulfonato o p-toluenosulfonato y similares, dando el compuesto de fórmula VI



Fórmula V



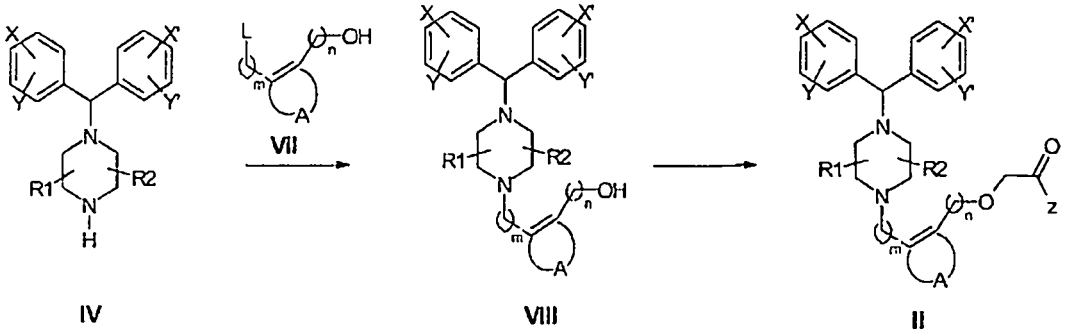
Fórmula VI

que se hace reaccionar entonces con X_1CH_2COZ en la que X_1 es un grupo halo tal como cloro, proporcionando el compuesto de fórmula I.

El material de partida, el compuesto de fórmula IV, puede prepararse mediante la técnica anterior tal como Baltzly, R. y col., *J. Org. Chem*., 14, 775, 1949; Yung, D.K y col. *J. Pharm. Sci*., 67(7), 1978.

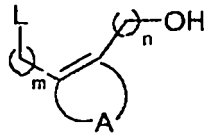
En el proceso ilustrado en el esquema 2,

Esquema 2

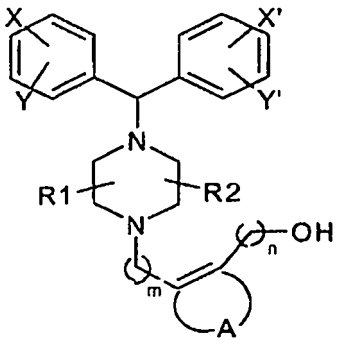


IV VII VIII II

El compuesto de fórmula I en la que R_3 y R_4 forman conjuntamente un anillo seleccionado de grupos arilo cíclico o arilo sustituido, arilo heterocíclico o arilo heterocíclico sustituido que contiene uno o más heteroátomos (o sea, N, S, O) con un tamaño de anillo en el intervalo de 3 a 6, designado en la presente memoria como compuesto de fórmula II, puede prepararse mediante un proceso similar al descrito anteriormente, en el que se *N*-alquila el compuesto de fórmula IV con un compuesto de fórmula VII en la que L es un grupo saliente seleccionado de halo, o un grupo alquilo o arilsulfonato, por ejemplo, metanosulfonato o p-toluenosulfonato y similares, dando el compuesto de fórmula VIII,



Fórmula VII

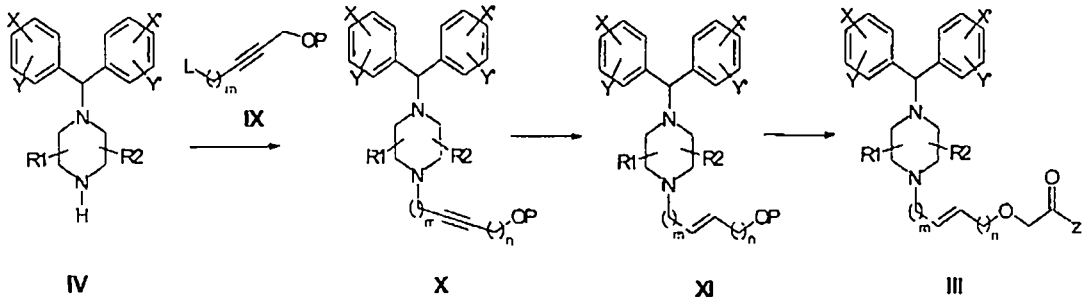


Fórmula VIII

que se hace reaccionar entonces con X_1CH_2COZ en la que X_1 es un grupo halo tal como cloro, proporcionando el compuesto de fórmula I.

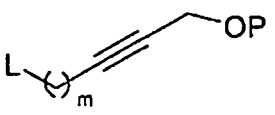
En el proceso ilustrado en el esquema 3,

Esquema 3

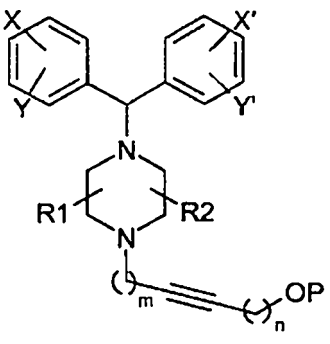


IV X XI III

El compuesto de fórmula I en la que R_3 y R_4 son hidrógeno y están en configuración E o Z, puede prepararse mediante *N*-alquilación del compuesto de fórmula IV con el compuesto de fórmula IX

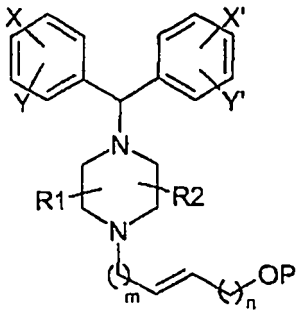


Fórmula IX



Fórmula X

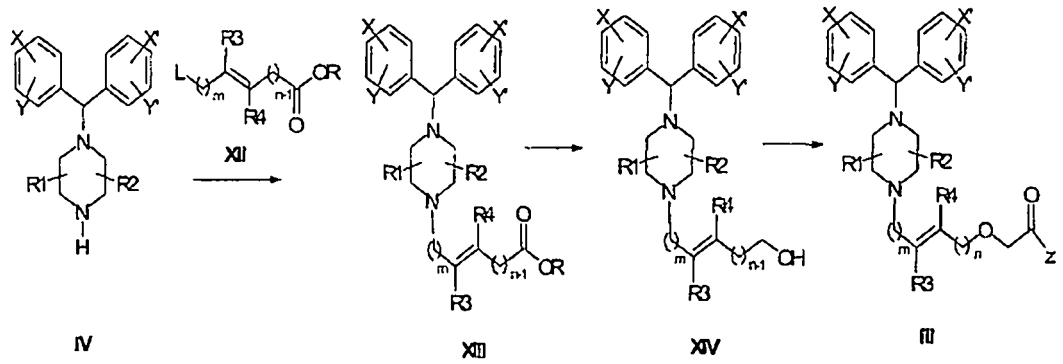
en la que P puede ser H o cualquier grupo protector tal como acetato, dando el compuesto de fórmula X, que se reduce dando el compuesto de fórmula XI. Se hace reaccionar entonces el compuesto de fórmula XI, después de retirar el grupo protector siempre que sea necesario, con X_1CH_2COZ en la que X_1 es un grupo halo tal como cloro, proporcionando el compuesto de fórmula I.



Fórmula XI

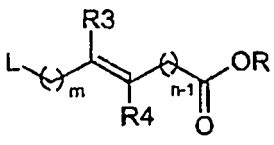
en el proceso ilustrado en el esquema 4

Esquema 4

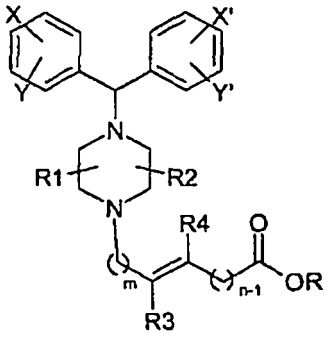


IV XII XIII XIV III

El compuesto de fórmula I en la que R_3 y R_4 están en configuración E puede prepararse mediante *N*-alquilación del compuesto de fórmula IV con el compuesto de fórmula XII, dando el compuesto de fórmula XIII que se reduce entonces, proporcionando el compuesto de fórmula XIV.

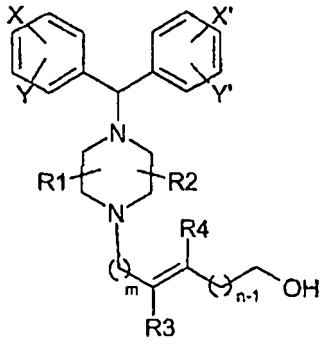


Fórmula XII



Fórmula XIII

Se trata el compuesto de fórmula XIV con X_1CH_2COZ en la que X_1 es un grupo halo tal como cloro, proporcionando el compuesto de fórmula I.



Fórmula XIV

Otro aspecto de la presente invención se refiere a la formulación del compuesto de fórmula I en forma adecuada que pueda administrarse al paciente.

Los compuestos de la presente invención pueden proporcionarse en forma de una composición farmacéutica para uso en el tratamiento de enfermedades mediadas por histamina. La composición comprende el compuesto de fórmula I e ingredientes farmacéuticamente aceptables.

Dichas composiciones pueden prepararse mezclando el compuesto de fórmula I e ingredientes farmacéuticamente aceptables. Habitualmente, las composiciones se adaptan para administración oral, sin embargo, pueden adaptarse para otros modos de administración, por ejemplo, administración parenteral, sublingual, transdérmica u oftálmica.

Las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, pulverizador nasal, aerosoles, trociscos, ungüentos, cremas, parches transdérmicos, polvos reconstituibles o preparaciones líquidas tales como disoluciones o suspensiones orales o estériles.

Para obtener una administración homogénea, se prefiere que la composición de la invención esté en forma de una dosis unitaria.

Las formas de presentación de dosis unitaria para administración oral pueden ser comprimidos y cápsulas y pueden contener excipientes convencionales tales como agentes aglutinantes, por ejemplo, jarabe, goma arábiga, gelatina, sorbitol, tragacanto o polivinilpirrolidona; cargas, por ejemplo, lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato de calcio, sorbitol o glicina; lubricantes de compresión, por ejemplo, estearato de magnesio; disgregantes, por ejemplo, almidón, polivinilpirrolidona, glicolato sódico de almidón o celulosa microcristalina; o agentes humectantes farmacéuticamente aceptables tales como laurilsulfato de sodio.

Las composiciones están preferiblemente en una forma de dosificación unitaria en una cantidad apropiada para la dosificación diaria relevante.

Las composiciones orales sólidas pueden prepararse mediante procedimientos convencionales de combinación, llenado o formación de comprimidos conocidos por los expertos en esta técnica. Pueden usarse operaciones de combinación repetidas para distribuir el agente activo por aquellas composiciones que emplean grandes cantidades de cargas. Dichas operaciones son por supuesto convencionales en la técnica. Los comprimidos pueden recubrirse según procedimientos bien conocidos en la práctica farmacéutica normal.

Las preparaciones líquidas orales pueden estar, por ejemplo, en forma de emulsiones, jarabes o elixires o pueden presentarse como producto seco para reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes del uso. Dichas preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión, por ejemplo, sorbitol, jarabe, metilcelulosa, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, estearato de aluminio en gel, grasas hidrogenadas comestibles; agentes emulsionantes, por ejemplo, lecitina, monooleato de sorbitán o goma arábiga; vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles), por ejemplo, aceite de almendra, aceite de coco fraccionado, ésteres oleosos tales como ésteres de glicerina, propilenglicol o alcohol etílico; conservantes, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de metilo o propilo o ácido sórbico, y si se desea, agentes aromatizantes o colorantes convencionales.

Para administración parenteral, se preparan formas de dosificación unitarias fluidas utilizando el compuesto y un vehículo estéril y, dependiendo de la concentración usada, puede suspenderse o disolverse en el vehículo. En la preparación de disoluciones, el compuesto puede disolverse en agua para inyecciones y esterilizarse por filtración antes de rellenar un vial o ampolla adecuado y sellar. Ventajosamente, pueden disolverse en el vehículo coadyuvantes tales

como un anestésico local, un conservante y un agente de tamponación. Para potenciar la estabilidad, la composición puede congelarse después de rellenar el vial y eliminarse el agua a vacío.

Para administración oftálmica, puede prepararse una disolución o suspensión estéril. La disolución oftálmica puede prepararse disolviendo el compuesto en agua para inyecciones junto con un conservante, agente quelante, osmógeno, agente potenciador de la viscosidad, antioxidante y agente de tamponación adecuado. La disolución se filtra asépticamente y se rellenan viales o botes adecuados de material adecuado. Puede prepararse una suspensión de forma similar dispersando asépticamente el compuesto estéril en un vehículo acuoso estéril que contiene un conservante, agente quelante, osmógeno, agente de suspensión, antioxidante y agente de tamponación adecuado. Las dosis unitarias exentas de conservantes pueden prepararse también de modo similar para disolución así como suspensión y rellenarse asépticamente en envases de dosis unitaria.

Las composiciones pueden contener de 0,1 a 99,0% en peso, preferiblemente de 10-60% en peso, de ingrediente activo, dependiendo del procedimiento de administración.

La composición, si se desea, puede estar en forma de un paquete acompañado de instrucciones de uso escritas o impresas.

El compuesto de fórmula I que se formula es adecuado para diversas enfermedades mediadas por histamina. Se determinó la CI_{50} para los compuestos preparados mediante la presente invención.

Ejemplos

Ejemplo 1

4-{4-[Bis-(4-fluorofenil)metil]piperazin-1-il}-(Z)-but-2-en-1-ol, (VIa, X=X'=4-F; Y=Y'=R1=R2=R3=R4=H; m=n=1)

Se agita a 47-49ºC durante 5 h una disolución que contiene 1-[bis-(4-fluorofenil)metil]piperazina (140 g, 0,485 mol), tolueno (700 ml), 4-cloro-2-buten-1-ol (67,25 g, 0,631 mol) y diisopropiletilamina (125,8 g, 0,971 mol). Se añade agua (350 ml) a la mezcla de reacción, se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con diclorometano (2 x 200 ml). Se lava la fase orgánica combinada con agua (200 ml) y se concentra, obteniéndose el producto bruto que se purifica mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando diclorometano-metanol (9,6:0,4) como fase móvil, obteniéndose el producto puro.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 2,15-2,80 (m, 8H), 3,01 (d, J= 4,90 Hz, 2H), 4,13 (d, J= 3,96 Hz, 2H), 4,20 (s, 1H), 5,55-5,75 (m, 1H), 5,75-6,00 (m, 1H), 6,96 (t, J= 8,14 Hz, 4H), 7,20-7,40 (m, 4H).

Ejemplo 2

(R,S)-4-{4-[(4-Clorofenil)fenilmetil]piperazin-1-il}-(Z)-but-2-en-1-ol, [VIb (R,S), X=Cl; X'=Y=Y'=R1=R2=R3=R4=H; m=n=1]

Se convierte (*R,S*)-1-[(4-clorofenil)fenilmetil]-piperazina (8,0 g, mol) en (*R,S*)-4-{4-[(4-clorofenil)fenilmetil]piperazin-1-il}-(*Z*)-but-2-en-1-ol de manera similar al ejemplo 1. Se obtiene el producto bruto en forma de una masa de jarabe, que se purifica mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando tolueno-metanol (9:1) como fase móvil, obteniéndose el producto puro.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 2,10-2,90 (m, 8H), 3,01 (d, J= 5,75 Hz, 2H), 4,13 (d, J= -5,25 Hz, 2H), 4,19 (s, 1H), 5,50-5,75 (m, 1H), 5,75-6,00 (m, 1H), 7,00-7,40 (m, 9H).

Ejemplo 3

4-{4-Benzhidrilpiperazin-1-il}-(Z)-but-2-en-1-ol, (VIc, X=X'=Y=Y'=H; R1=R2=R3=R4=H; m=n=1)

Se agita a 55-60ºC durante 5 h una disolución que contiene 1-benzhidrilpiperazina (3 g, 0,0119 mol), tolueno (20 ml), 4-cloro-2-buten-1-ol (1,65 g, 0,0155 mol), diisopropiletilamina (3,81g, 0,0295 mol) y DMF (3 ml). Se inactiva la masa de reacción con agua (20 ml), se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con diclorometano (2 x 20 ml). Se lava el extracto orgánico con agua (10 ml) y se concentra, obteniéndose el producto bruto, que se purifica mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando diclorometano-metanol (9,3:0,7) como fase móvil, obteniéndose el producto puro.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 2,10-2,80 (m, 8H), 3,01 (d, J= 5,52 Hz, 2H), 4,13 (dd, J1= 5,19 Hz, J2= 0,68 Hz, 2H), 4,21 (s, 1H), 5,50-5,75 (m, 1H), 5,75-6,00 (m, 1H), 7,00-7,50 (m, 10H).

Ejemplo 4

4-{4-[Bis-(2,4-difluorofenil)metil]piperazin-1-il}-(Z)-but-2-en-1-ol, (VId, X=X'=Y=Y'=F; R1=R2=R3=R4=H; m=n=1)

Se convierte 1-[bis-(2,4-difluorofenil)metil]-piperazina (20,0 g, 0,0617 mol) en 4-{4-[bis-(2,4-difluorofenil)metil] piperazin-1-il}-(ZZ)-but-2-en-1-ol de manera similar al ejemplo 1. Se obtiene el producto bruto en forma de una masa de jarabe, que se purifica mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando tolueno-metanol (9:1) como fase móvil, obteniéndose el producto puro.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 2,20-2,85 (m, 8H), 3,02 (dd, J1= 6,00 Hz, J2= 0,74 Hz, 2H), 4,14 (dd, J1= 5,31 Hz, J2= 0,98 Hz, 2H), 4,94 (s, 1H), 5,50-5,75 (m, 1H), 5,75-6,00 (m, 1H), 6,55-7,00 (m, 4H), 7,30-7,60 (m, 2H).

Ejemplo 5

4-{4-[Bis-(4-clorofenil)metil]piperazin-1-il}-(Z)-but-2-en-1-ol, (VIe, X=X'=Cl; Y=Y'=R1=R2=R3=R4=H; m=n=1)

Se convierte 1-[bis-(4-clorofenil)metil]piperazina (5,044 g, mol) en 4-{4-[bis-(4-clorofenil)metil]-piperazin-1-il}-(Z)-but-2-en-1-ol de manera similar al ejemplo 1. Se purifica el producto obtenido mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando tolueno:metanol (9:1) como fase móvil, obteniéndose el producto bruto.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 2,10-2,80 (m, 8H), 3,01 (d, J= 5,87 Hz, 2H), 4,13 (dd, J1= 5,26 Hz, J2= 0,88, 2H), 4,18 (s, 1H), 5,50-5,75 (m, 1H), 5,75-6,00 (m, 1H), 7,00-7,40 (m, 8H).

Ejemplo 6

{2-{4-[Bis-(4-fluorofenil)metil]piperazin-1-ilmetil}-fenil}metanol (VIIIa, X=X'=F; Y=Y'=R1=R2=H; m=n=1, A= anillo de benceno)

Se convierte 1-[bis-(4-clorofenil)metil]piperazina (5,0 g, 0,0173 mol) en {2-{4-[bis-(4-fluorofenil)metil]-piperazin-1-ilmetil}fenil}metanol usando alcohol 2-(clorometil)bencílico de manera similar al ejemplo 1. Se purifica el producto bruto obtenido en forma de un jarabe amarillo amarronado mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando tolueno-metanol (9,2:0,8) como fase móvil, obteniéndose el producto puro.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 2,00-2,80 (m, 8H), 3,6 (s, 2H), 4,18 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 6,70-7,03 (m, 4H), 7,05-7,40 (m, 8H).

Ejemplo 7

{2-{4-[(4-Clorofenil)fenilmetil]piperazin-1-ilmetil}-fenil}metanol, (VIIIb, X=Cl; X'=Y=Y'=R1=R2=H; m=n=1, A= anillo de benceno)

Se convierte 1-[bis-(4-clorofenil)metil]piperazina (4,0 g, 0,0140 mol) en {2-{4-[(4-clorofenil)fenilmetil]-piperazin-1-ilmetil}fenil}metanol de manera similar al ejemplo 1. Se purifica el producto bruto obtenido mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando tolueno-metanol (9,2:0,8) como fase móvil, obteniéndose un producto puro en forma de sólido espumoso blanco.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 2,00-2,80 (m, 8H), 3,60 (s, 2H), 4,16 (s, 1H), 4,56 (s, 2H), 6,86 (a, intercambiable por D_2O), 6,95-7,40 (m, 13H).

Ejemplo 8

4-{4-[Bis-(4-fluorofenil)metil]piperazin-1-il}but-2-in-1-ol (Xa, X=X'=4-F; Y=Y'-R1=R2=H; m=1)

Procedimiento A: *Usando 4-cloro-2-butin-1-ol*

Se añade gota a gota durante 1 h a 10-15ºC 4-cloro-2-butin-1-ol (130,5 g, 1,248 mol) a una disolución que contiene 1-[bis-(4-fluorofenil)metil]piperazina (300 g, 1,040 mol), tetrahidrofurano (1800 ml) y diisopropiletilamina (242,1 g, 1,873 mol). Después de agitar a 10-15ºC durante 1,5 h, se eleva gradualmente la temperatura a 25-30ºC y se agita durante 7 h adicionales. Después de ello, se añade una disolución de ácido cítrico (437,3 g, 2,08 mol) en agua (500 ml) y se concentra la mezcla a presión reducida a menos de 60ºC para eliminar la mayoría del disolvente. Se lava la masa acuosa resultante con tolueno (2 x 400 ml), se alcaliniza a pH= 9-10 y se extrae el producto con diclorometano (2 x 400 ml). Se lava la fase de diclorometano con agua (300 ml) y se desgasifica, obteniéndose el producto bruto, que se purifica mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando tolueno-metanol (9:1) como fase móvil.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,84 (a, 1H, D_2O intercambiable), 2,20-2,80 (m, 8H), 3,31 (t, J= 1,84 Hz, 2H), 4,21 (s, 1H), 4,29 (t, J= 1,80 Hz, 2H), 6,80-7,05 (m, 4H), 7,10-7,50 (m, 4H).

Procedimiento B: *Usando 2-butin-1,4-diol*

Se añade gota a gota una disolución de cloruro de metanosulfonilo (48,69 g, 0,425 mol) y tetrahidrofurano (100 ml) a una disolución agitada de 2-butin-1,4-diol (100 g, 1,162 mol) y diisopropiletilamina (62,45 g, 0,483 mol) en tetrahidrofurano (400 ml) durante 2 h a 0-5ºC. Después de 1 h de agitación a 0-5ºC durante 1 h, se eleva la temperatura a 25-30ºC y se agita durante 1 h adicional. Se enfría entonces la mezcla de reacción a 10-15ºC y se añade diisopropiletilamina (99,34 g, 0,769 mol), seguido de 1-[bis-(4-fluorofenil)metil]piperazina (110,81 g, 0,384 mol) en porciones durante 30 min. Se agita la masa de reacción a 10-15ºC durante 1 h y entonces a 25-30ºC durante 8 h adicionales. Se añade tolueno (500 ml) y se lavan los contenidos con agua (2 x 400 ml). Después de ello, se añade una disolución de ácido cítrico (161,52 g, 0,769 mol) en agua (500 ml) y se concentra la mezcla a presión reducida a menos de 60ºC para eliminar la mayoría del disolvente. Se lava la masa acuosa resultante con hexano (2 x 250 ml), se alcaliniza a pH= 9-10 y se extrae el producto con acetato de etilo (2 x 300 ml). Se lava la fase de acetato de etilo con agua (200 ml) y se desgasifica, obteniéndose el producto bruto que se purifica mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando tolueno-metanol (9,3:0,7) como fase móvil, obteniéndose el producto puro.

Ejemplo 9

(R,S)-4-{4-[(4-Clorofenil)fenilmetil]piperazin-1-il}but-2-in-1-ol (mediante el procedimiento A del ejemplo 10), (Xb, X=Cl; X'=Y=Y'=R1=R2=H; m=1)

Se agita una disolución que contiene (*R,S*)-1-[(4-clorofenil)fenilmetil]piperazina (10 g, 0,0349 mol), tolueno (50 ml), 4-cloro-2-butin-1-ol (4,74 g, 0,0453 mol) y diisopropiletilamina (9,02 g, 0,0698 mol) a 45-50ºC durante 6 h. Se inactiva la mezcla de reacción con agua (20 ml). Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con diclorometano (2 x 30 ml). Se lava la fase orgánica con agua (20 ml) y se concentra, obteniéndose el producto bruto en forma de una masa de jarabe, que se purifica mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando diclorometano-metanol (9,6:0,4) como fase móvil, obteniéndose el producto bruto.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,88 (a, 1H), 2,20-2,75 (m, 8H), 3,31 (t, J= 1,72 Hz, 2H), 4,20 (s, 1H), 4,29 (t, J= 1,63 Hz, 2H), 7,05-7,50 (m, 9H).

Ejemplo 10

(R,S)-4-{4-[(4-Fluorofenil)fenilmetil]piperazin-1-il}but-2-in-1-ol (mediante el procedimiento B del ejemplo 10), (Xc, X=F; X'=Y=Y'=R1=R2=H; m=1)

Se añade gota a gota una disolución de cloruro de metanosulfonilo (1,86 g, 16,27 mmol) y tetrahidrofurano (5 ml) a una disolución agitada de 2-butin-1,4-diol (3,82 g, 44,3 mmol) y diisopropiletilamina (6,30 g, 488 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) durante 30 min a 0-5ºC. Después de 1 h de agitación, se eleva la temperatura a 25-30ºC y se agita durante 1 h adicional. Se añade gota a gota la mezcla resultante que contiene mesilato de 2-butin-1,4-diol a una disolución agitada de (*R,S*)-1-[(4-fluorofenil)fenilmetil]piperazina (4,0 g, 14,79 mol) en tetrahidrofurano (25 ml) durante 1 h a 5-10ºC. Se agita la masa de reacción a 5-10ºC durante 1 h y después a 25-30ºC durante 5 h adicionales. Después de ello, se añade ácido cítrico (3,2 g, 0,01523 mol) y se concentra la mezcla a presión reducida a menos de 60ºC para eliminar la mayoría del disolvente. Se carga agua (50 ml) a la masa residual y se lava la fase acuosa resultante con hexano (2 x 30 ml), se alcaliniza a pH=9-10 y se extrae el producto con diclorometano (3 x 30 ml). Se lava la fase de diclorometano con agua (25 ml) y se desgasifica, obteniéndose el producto bruto en forma de un sólido pegajoso, que se purifica mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando diclorometano-metanol (9,2:0,8) como fase móvil, obteniéndose el producto puro en forma de una masa de jarabe densa.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,87 (a), 2,25-2,70 (m, 8H), 3,30 (t, J= 1,83 Hz, 2H), 4,21 (s, 1H), 4,29 (t, J= 1,78 Hz, 2H), 6,85-7,02 (m, 2H), 7,13-7,42 (m, 7H).

Ejemplo 11

4-{4-[Bis-(4-fluorofenil)metil]piperazin-1-il}-(E)-but-2-en-1-ol, (XIVa, X=X'=4-F; Y=Y'=R1=R2=R3=R4=H; m=n=1)

Se añade gota a gota DIBALH (560 g, 3,983 mol, en forma de disolución al 20% en tolueno) a una disolución agitada de 4-{4-[bis-(4-fluorofenil)metil]piperazin-1-il}-(*E*)-but-2-enoato de metilo (380 g, 0,984 mol) en tetrahidrofurano (1900 ml) a -10 a 0ºC durante aproximadamente 2-3 h. Después de la terminación de la adición, se agita la masa de reacción durante 1,0 h adicional a 0 a 10ºC y se inactiva entonces mediante la adición secuencial de acetato de etilo (400 ml) y agua (800 ml). Después de una agitación vigorosa durante 2 h, se filtra la masa. Se separa la fase orgánica del filtrado, se lava con agua (1500 ml) y se concentra obteniéndose el producto bruto.

Se recoge el producto bruto en tolueno (2000 ml), se extrae con ácido acético al 10% (2000 ml), se alcaliniza el extracto acuoso a pH 9-10 con hidróxido de sodio acuoso al 20% y se extrae el producto con diclorometano (3 x 1500 ml). Se lava la fase de diclorometano con agua (800 ml) y se concentra, consiguiendo una masa de jarabe, que se purifica mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando tolueno-metanol (9:1) como fase móvil.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,70 (a, D_2O intercambiable), 2,20-2,70 (m, 8H), 3,00 (d, J= 5,38 Hz, 2H), 4,12 (d, J= 4,40 Hz, 2H), 4,21 (s, 1H), 5,65-5,90 (m, 2H), 6,85-7,05 (m, 4H), 7,28-7,40 (m, 4H).

Ejemplo 12

4-{4-[Bis-(4-fluorofenil)metil]piperazin-1-il}-(E)-but-2-en-1-ol (XIa, X=X'=4-F; Y=Y'=R1=R2=H; m=1)

Se añade hidruro de litio y aluminio (43,1 g, 1,136 mol) en porciones a una disolución agitada de 4-{4-[bis-(4-fluorofenil)metil]piperazin-1-il}but-2-in-1-ol (135 g, 0,379 mol) en tetrahidrofurano (4300 ml) a 5-10ºC durante 3-4 h. Se agita la mezcla de reacción durante 5-6 h adicionales y se inactiva entonces mediante la adición de acetato de etilo (135 ml), seguido de agua (100 ml) a 5-10ºC. Se filtra la mezcla resultante, se separa la fase orgánica del filtrado y se concentra, consiguiéndose el producto bruto que se purifica mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando tolueno-metanol (9:1) como fase móvil, obteniéndose el producto puro.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,77 (a, D_2O intercambiable), 2,20-2,70 (m, 8H), 3,00 (d, J= 4,91 Hz, 2H), 4,11 (d, J= 3,71 Hz, 2H), 4,21 (s, 1H), 5,55-5,90 (m, 2H), 6,80-7,05 (m, 4H), 7,10-7,50 (m, 4H).

Ejemplo 13

(R,S)-4-{4-[(4-Clorofenil)fenilmetil]piperazin-1-il}-(E)-but-2-en-1-ol, (XIb, X=Cl; X'=Y=Y'=R1=R2=H; m=1)

Se convierte (*R,S*)-4-{4-[(4-clorofenil)fenilmetil]-piperazin-1-il}but-2-in-1-ol (3,5 g, mol) en (*R,S*)-4-{4-[(4-clorofenil)fenilmetil]piperazin-1-il}-(*E*)-but-2-en-1-ol de manera similar al ejemplo 14. Se obtiene el producto bruto en forma de una masa de jarabe, que se purifica mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando tolueno-metanol (9:1) como fase móvil, obteniéndose el producto puro.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 2,20-2,65 (m, 8H), 3,00 (d, J= 4,83 Hz, 2H), 4,11 (d, J= 3,52 Hz, 2H), 4,20 (s, 1H), 5,60-5,90 (m, 2H), 7,00-7,50 (m, 9H).

Ejemplo 14

(R,S)-4-{4-[(4-Fluorofenil)fenilmetil]piperazin-1-il}-(E)-but-2-en-1-ol (XIc, X=F; X'=Y=Y'=R1=R2=H; m=1)

Se convierte (*R,S*)-4-{4-[(4-fluorofenil)fenilmetil]-piperazin-1-il}but-2-in-1-ol (2,13 g, 0,0063 mol) en (*R,S*)-4-{4-[(4-fluorofenil)fenilmetil]piperazin-1-il}-(*E*)-but-2-en-1-ol de manera similar al ejemplo 14. Se obtiene el producto bruto obtenido en forma de una masa de jarabe, que se purifica mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando diclorometano-metanol (9,3:0,7) como fase móvil, obteniéndose el producto puro.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,71 (a, intercambiable por D_2O), 2,10-2,70 (m, 8H), 3,00 (d, J= 5,23 Hz, 2H), 4,11 (d, J= 4,20 Hz, 2H), 4,22 (s, 2H), 5,65-5,90 (m, 2H), 6,85-7,02 (m, 2H), 7,10-7,45 (m, 7H).

Ejemplo 15

4-{4-[Bis-(4-fluorofenil)metil]piperazin-1-il}-(E)-but-2-enoato de metilo, (XIIIa, X=X'=4-F; R=CH_3; Y=Y'=R1=R2=R3=R4=H; m=n=1)

Se añade gota a gota una disolución de 4-bromocrotonato de metilo (46,56 g, 0,260 mol) en tolueno (50 ml) a una mezcla que contiene 1-[bis-(4-fluorofenil)metil]piperazina (50 g, 0,173 mol), diisopropiletilamina (49,30 g, 0,381 mol) en tolueno (250 ml) a 25-30ºC durante 30 minutos. Después de agitar durante 8 h, se lava la masa de reacción sucesivamente con agua (2 x 150 ml), ácido clorhídrico 0,2 N (3 x 150 ml) y agua (150 ml). Se añade a la fase orgánica a 5-10ºC ácido clorhídrico 3 N (200 ml), se agita y se separa la fase acuosa que contiene producto. Se lava entonces con tolueno (200 ml), se alcaliniza a pH= 9-10 con disolución de hidróxido de sodio al 20% y se extrae el producto con acetato de etilo (2 x 150 ml). Se lava la fase orgánica una vez con agua (100 ml), se concentra y se desgasifica. Se tritura el residuo con hexano (150 ml) y se filtra el sólido. Se purifica adicionalmente el producto bruto mediante recristalización en ciclohexano.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,63 (a, 1H, D_2O intercambiable), 2,20-2,65 (m, 8H), 3,13 (d, J= 5,00 Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 4,22 (s, 1H), 5,88-6,03 (m, 1H), 6,80-7,05 (m, 5H), 7,20-7,40 (m, 4H).

Ejemplo 16

4-{4-[(4-Clorofenil)fenilmetil]piperazin-1-il}-(E)-but-2-enoato de metilo, (XIIIb, X=Cl; X'=Y=Y'=R1=R2=R3= R4=H; m=n=1)

Se agita a 27-30ºC durante 6 h una disolución que contiene (*R,S*)-1-[(4-clorofenil)fenilmetil]piperazina (5 g, 0,0174 mol), DMF (30 ml), 4-bromocrotonato de metilo (4,7 g, 0,0263 mol) y diisopropiletilamina (6,75 g, 0,0522 mol) a 27-30ºC. Se inactiva la reacción con agua (40 ml) y se extrae el producto con diclorometano (3 x 30 ml). Se lava la fase orgánica con agua (2 x 30 ml) y se concentra, obteniéndose el producto bruto que se purifica mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando acetato de etilo-hexano (6,5:3,5) como fase móvil, obteniéndose el producto puro.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 2,20-2,65 (m, 8H), 3,14 (dd, J_1= 6,20 Hz, J_2= 1,39 Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 4,20 (s, 1H), 5,85-6,05 (m, 1H), 6,8-7,05 (m, 1H), 7,05-7,50 (m, 9H).

Ejemplo 17

Diclorhidrato del ácido {4-{4-[bis-(4-fluorofenil)metil]-piperazin-1-il}-(Z)-but-2-eniloxi}acético (Ia)

Se añade cloroacetato de sodio seco (63 g, 0,541 mol) a una disolución agitada de 4-{4-[bis-(4-fluorofenil)metil] piperazin-1-il}-(*Z*)-but-2-en-1-ol (97,0 g, 0,271 mol) y *terc*-butóxido de potasio (54,7 g, 0,487 mol) en *terc*-butanol anhidro (776 ml) precalentado a 60-65ºC durante 1 h en atmósfera de nitrógeno. Se calienta entonces a reflujo la masa de reacción durante 5 h adicionales. Se concentra entonces la mezcla a presión reducida a menos de 60ºC hasta que se elimina completamente el *terc*-butanol. Se recoge el residuo en agua (800 ml) y se lava con acetato de etilo (2 x 500 ml). Se acidifica entonces la disolución acuosa a pH 5-6, se extrae con diclorometano (3 x 500 ml), se lava la fase de diclorometano con agua (300 ml) y se concentra, consiguiéndose el producto bruto, que se purifica mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando tolueno-metanol (4:1) como fase móvil, obteniéndose el producto puro.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 2,40-2,80 (m, 4H), 2,80-3,20 (m, 4H), 3,65 (d, J=7,51 Hz, 2H), 3,96 (s, 2H), 4,19 (d, J= 4,51 Hz, 2H), 4,32 (s, 1H), 5,00-5,30 (m, 1H), 5,30-6,10 (m, 1H), 6,80-7,05 (m, 4H), 7,00-7,50 (m, 4H).

Se acidifica una suspensión de ácido {4-[4-[bis-(4-fluorofenil)metil]piperizin-1-il]-(*Z*)-but-2-eniloxi}-acético (83,8 g, 0,201 mol) y agua (335 ml) con agitación a pH 1-2 con ácido clorhídrico 6 N a 25-30ºC. Se filtra la disolución, se concentra a presión reducida a menos de 50ºC (hasta que el volumen de la disolución es de aproximadamente 170 ml) y se liofiliza, obteniéndose la sal diclorhidrato.

Ejemplo 18

Diclorhidrato del ácido (R,S)-{4-[4-[(4-clorofenil)-fenilmetil]piperazin-1-il]-(Z)-but-2-eniloxi}acético, [Ib (R,S)]

Se convierte (*R,S*)-4-{4-[(4-clorofenil)fenilmetil]-piperazin-1-il}-(*Z*)-but-2-en-1-ol (100,0 g, 0,28 mol) en ácido (*R,S*)-{4-[4-[(4-clorofenil)fenilmetil]piperazin-1-il]-(*Z*)-but-2-eniloxi}acético de manera similar al ejemplo 19. Se obtiene el producto bruto en forma de un sólido espumoso que se purifica mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando tolueno-metanol (4:1) como fase móvil, obteniéndose el producto puro.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 2,40-2,75 (m, 4H), 2,75-3,20 (m, 4H), 3,62 (d, J= 7,43 Hz, 2H), 3,95 (s, 2H), 4,17 (d, J= 4,9 Hz, 2H), 4,28 (s, 1H), 5,50-5,80 (m, 1H), 5,80-6,1 (m, 1H), 6,95-7,40 (m, 9H), 8,98 (a, intercambiable con D_2O).

Se convirtió en la sal diclorhidrato como en el ejemplo 17.

Ejemplo 19

Diclorhidrato del ácido [4-(4-benzhidrilpiperazin-1-il)-(Z)-but-2-eniloxi]acético, (Ic)

Se convierte 4-(4-benzhidrilpiperazin-1-il)-(*Z*)-but-2-en-1-ol (2,1 g, 0,0065 mol) en ácido [4-(4-benzhidrilpiperazin-1-il)-(*Z*)-but-2-eniloxi]acético de manera similar al ejemplo 17. Se purifica el producto bruto obtenido en forma de un sólido espumoso mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando tolueno-metanol (8,5:1,5) como fase móvil, obteniéndose el producto puro.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 2,40-2,85 (m, 4H), 2,85-3,20 (m, 4H), 3,68 (d, J= 7,53 Hz, 2H), 3,96 (s, 2H), 4,18 (d, J= 4,60 Hz, 2H), 4,33 (s, 1H), 5,50-5,80 (m, 1H), 5,90-6,10 (m, 1H), 7,00-7,50 (m, 10H).

Se convierte en la sal diclorhidrato como en el ejemplo 19.

Ejemplo 20

Diclorhidrato del ácido {4-{4-[bis-(2,4-difluorofenil)-metil]piperazin-1-il}-(Z)-but-2-eniloxi}acético, (Id)

Se convierte 4-{4-[bis-(2,4-difluorofenil)metil]-piperazin-1-il}-(*Z*)-but-2-en-1-ol (6,2 g, 0,0157 mol) en ácido {4-{4-[bis-(2,4-difluorofenil)metil]piperazin-1-il}-(*Z*)-but-2-eniloxi}acético de manera similar al ejemplo 17. Se obtiene el producto bruto en forma de un sólido espumoso, que se purifica mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando tolueno-metanol (4:1) como fase móvil, obteniéndose el producto puro.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 2,20-2,75 (m, 4H), 2,75-3,20 (m, 4H), 3,57 (d, J= 6,07 Hz, 2H), 3,96 (s, 2H), 4,17 (d, J= 3,90 Hz, 2H), 4,99 (s, 1H), 5,50-6,10 (m, 2H), 6,45-7,0 (m, 4H), 7,20-765 (m, 2H), 9,87 (a).

Se recoge el producto en acetato de etilo (12 ml), se acidifica con una disolución de HCl anhidro en acetato de etilo a pH 1,0 a 2,0, se concentra y se desgasifica, consiguiendo la sal diclorhidrato.

Ejemplo 21

Diclorhidrato del ácido {4-[4-[bis-(4-clorofenil)metil]-piperazin-1-il]-(Z)-but-2-eniloxi}acético, (Ie)

Se convierte 4-{4-[bis-(4-clorofenil)metil]-piperazin-1-il}-(*Z*)-but-2-en-1-ol (2,26 g, mol) en ácido {4-[4-[bis-(4-clorofenil)metil]piperazin-1-il]-(*Z*)-but-2-eniloxi}acético de manera similar al ejemplo 17. Se purifica el producto bruto obtenido mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando tolueno-metanol (4:1) como fase móvil, obteniéndose el producto puro.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 2,50-2,80 (m, 4H), 2,80-3,20 (m, 4H), 3,60 (d, J= 7,38 Hz, 2H), 3,94 (s, 2H), 4,20 (d, J= 4,08 Hz, 2H), 4,31 (s, 1H), 5,23 (a, intercambiable con D_2O), 5,50-5,80 (m, 1H), 5,80-6,10 (m, 1H), 7,10-7,40 (m, 8H).

Se convirtió el producto en la sal diclorhidrato como en el ejemplo 17.

Ejemplo 22

Diclorhidrato de éster metílico del ácido {4-{4-[bis-(4-fluorofenil)metil]piperazin-1-il}-(Z)-but-2-eniloxi}-acético, (If)

Se añade una disolución de HCl anhidro en acetato de etilo a una disolución agitada de ácido {4-{4-[bis-(4-fluorofenil)metil]piperazin-1-il}-(*Z*)-but-2-eniloxi}-acético (35 g, 0,084 mol) en metanol (560 ml) hasta que el pH es de 1-2. Se calienta a reflujo la disolución durante 2 h, se enfría a 25-30ºC y se agita durante 4 h. Se filtra el sólido cristalizado, se lava con acetato de etilo (2 x 5 ml) y se seca en estufa a 60-65ºC, consiguiéndose el producto.

RMN-^{1}H (D_2O, δ ppm): 3,20-3,60 (m, 8H), 3,64 (s, 3H), 3,94 (d, J= 7,66 Hz, 2H), 4,00-4,20 (m, 4H), 5,31 (s, 1H), 5,50-5,78 (m, 1H), 5,90-6,20 (m, 1H), 6,85-7,15 (m, 4H), 7,30-7,60 (m, 4H).

Ejemplo 23

Diclorhidrato de éster etílico del ácido {4-{4-[bis-(4-fluorofenil)metil]piperazin-1-il}-(Z)-but-2-eniloxi}-acético, (Ig)

Se añade una disolución de HCl etanólico anhidro a una disolución agitada de {4-{4-[bis-(4-fluorofenil)-metil] piperazin-1-il}-(*Z*)-but-2-eniloxi}acético (1,0 g, 0,0024 mol) en etanol (20 ml) hasta que el pH es 1-2. Se calienta a reflujo la disolución durante aproximadamente 2 h, se enfría a 25-30ºC y se agita durante 4 h. Se filtra el sólido cristalizado, se lava con etanol (2 x 5 ml) y se seca en estufa a 60-65ºC, consiguiéndose el producto.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$+DMSO-d_6, δ ppm): 1,28 (t, J= 7,10 Hz, 3H), 2,70-4,30 (m, 17H), 5,70-6,20 (m, 2H), 7,10 (t, J= 8,62 Hz, 4H), 7,40-7,80 (m, 4H).

Ejemplo 24

Diclorhidrato de éster isopropílico del ácido {4-{4-[bis-(4-fluorofenil)metil]piperazin-1-il}-(Z)-but-2-eniloxi}-acético, (Ih)

Se añade una disolución de HCl anhidro en alcohol isopropílico a una disolución agitada de ácido {4-{4-[bis-(4-fluorofenil)metil]piperazin-1-il}-(*Z*)-but-2-eniloxi}acético (1,0 g, 0,0024 mol) en alcohol isopropílico (20 ml) hasta que el pH de la disolución es 1-2. Se calienta a reflujo la disolución durante aproximadamente 2 h, se enfría a 25-30ºC y se agita durante 4 h. Se filtra el sólido cristalizado, se lava con alcohol isopropílico (2 x 5 ml) y se seca en estufa a 60-65ºC, consiguiéndose 0,968 g de producto (75,85% de rendimiento).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$+DMSO-d_6, δ ppm): 1,23 (d, J= 6,25 Hz, 6H), 2,60-3,70 (m, 8H), 3,70-4,40 (m, 7H), 4,80-5,20 (m, 1H), 5,60-5,90 (m, 1H), 5,90-6,10 (m, 1H), 7,16 (t, J= 8,56 Hz, 4H), 7,40-7,90 (m, 4H).

Ejemplo 25

Diclorhidrato de éster isopropílico del ácido (R,S)-{4-[4-[(4-clorofenil)fenilmetil]piperazin-1-il]-(Z)-but-2-eniloxi} acético, (Ii)

Se llevó a cabo la preparación usando ácido (*R,S*)-{4-[4-[(4-clorofenil)fenilmetil]piperazin-1-il]-(*Z*)-but-2-eniloxi}acético de manera similar al ejemplo 24.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$+DMSO-d_6, δ ppm): 1,26 (d, J= 6,26 Hz, 6H), 2,80-3,70 (m, 8H), 3,80-4,15 (m, 3H), 4,21 (d, J= 5,57 Hz, 4H), 4,90-5,15 (m, 1H), 5,70-5,95 (m, 1H), 5,95-6,15 (m, 1H), 7,10-7,90 (m, 9H).

Ejemplo 26

Diclorhidrato de éster metílico del ácido (R,S)-{4-[4-[(4-clorofenil)fenilmetil]piperazin-1-il]-(Z)-but-2-eniloxi}acético, (Ij)

Se añade una disolución de HCl anhidro en acetato de etilo a una disolución agitada de ácido (*R,S*)-{4-[4-[(4-clorofenil)fenilmetil]piperazin-1-il]-(*Z*)-but-2-eniloxi}-acético (1 g, 0,0024 mol) en metanol (20 ml) hasta que el pH de la disolución es 1-2. Se calienta a reflujo la disolución durante 2 h, se enfría a 25-30ºC, se añade dietiléter anhidro hasta una ligera turbiedad y se agita durante 4 h. Se filtra el sólido cristalizado, se lava con dietiléter (2 x 5 ml) y se seca en estufa a 60-65ºC, consiguiéndose el producto.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$+DMSO-d_6, δ ppm): 3,10-3,90 (m, 8H), 3,73 (s, 3H), 3,90-4,30 (m, 7H), 5,70-6,00 (m, 1H), 6,00-6,20 (m, 1H), 7,10-7,50 (m, 5H), 7,50-8,00 (m, 4H).

Ejemplo 27

Diclorhidrato de éster etílico del ácido (R,S)-{4-[4-[(4-clorofenil)fenilmetil]piperazin-1-il]-(Z)-but-2-eniloxi}acético, (Ik)

Se llevó a cabo la preparación usando ácido (*R,S*)-{4-[4-[(4-clorofenil)fenilmetil]piperazin-1-il]-(*Z*)-but-2-eniloxi}acético de manera similar al ejemplo 25, obteniéndose el producto.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$+DMSO-d_6, δ ppm): 1,27 (t, J= 7,12 Hz, 3H), 3,10-3,90 (m, 8H), 3,90-4,30 (m, 9H), 5,75-5,95 (m, 1H), 5,95-6,15 (m, 1H), 7,10-7,50 (m, 5H), 7,50-8,00 (m, 4H).

Ejemplo 28

Diclorhidrato del ácido {2-{4-[bis-(4-fluorofenil)metil]-piperazin-1-ilmetil}benciloxi}acético, (IIa)

Se convierte {2-{4-[bis-(4-fluorofenil)metil]-piperazin-1-ilmetil}fenil}metanol (5,0 g, 0,0122 mol) en ácido {2-{4-[bis-(4-fluorofenil)metil]piperazin-1-ilmetil}benciloxi}acético de manera similar al ejemplo 17. Se purifica el producto bruto obtenido mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando tolueno-metanol (8,5:1,5) como fase móvil, obteniéndose el producto puro en forma de un sólido espumoso blanco.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 2,40-2,75 (m, 4H), 2,75-3,20 (m, 4H), 4,06 (s, 2H), 4,10 (s, 2H), 4,28 (s, 1H), 4,58 (s, 2H), 6,70-7,10 (m, 4H), 7,10-7,50 (m, 8H).

Se recoge el producto en acetato de etilo (12 ml), se acidifica con una disolución de HCl anhidro en acetato de etilo a pH 1,0 a 2,0, se concentra y se desgasifica, consiguiéndose la sal diclorhidrato en forma de un sólido blanco.

Ejemplo 29

Diclorhidrato del ácido (R,S)-{2-{4-[(4-clorofenil)-fenilmetil]piperazin-1-ilmetil}benciloxi}acético, (IIb)

Se convierte {2-{4-[(4-clorofenil)fenilmetil]-piperazin-1-ilmetil}fenil}metanol (4,0 g, 9,83 mmol) en ácido {2-{4-[(4-clorofenil)fenilmetil]piperazin-1-ilmetil}benciloxi}acético de manera similar al ejemplo 17. Se purifica el producto bruto obtenido en forma de un sólido espumoso blanquecino mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando tolueno-metanol (8,5:1,5) como fase móvil, obteniéndose el producto puro en forma de un sólido espumoso blanco.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 2,40-2,80 (m, 4H), 2,80-3,20 (m, 4H), 4,06 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 4,28 (s, 1H), 4,58 (s, 2H), 7,00-7,50 (m, 13H).

Se convierte el producto en la sal diclorhidrato usando una disolución de HCl anhidro en acetato de etilo como en el ejemplo 28.

Ejemplo 30

Diclorhidrato del ácido {4-[4-[bis-(4-fluorofenil)metil]-piperizin-1-il]-(E)-but-2-eniloxi}acético, (IIIa)

Se añade cloroacetato de sodio seco (160,5 g, 1,378 mol) a una disolución agitada de 4-{4-[bis-(4-fluorofenil)metil] piperazin-1-il}-(*E*)-but-2-en-1-ol (247,0 g, 0,689 mol) y *terc*-butóxido de potasio (139,2g, 1,240 mol) en *terc*-butanol anhidro (2.000 ml) precalentado a 60-65ºC durante 1 h en atmósfera de nitrógeno. Se calienta entonces a reflujo la masa de reacción durante 5 h adicionales. Se concentra entonces la mezcla a presión reducida a menos de 60ºC hasta que se elimina completamente el *terc*-butanol. Se recoge el residuo en agua (1.500 ml) y se lava con acetato de etilo (2 x 1500 ml). Se acidifica entonces la disolución acuosa a pH 5-6, se extrae con diclorometano (2 x 750 ml), se lava la capa de diclorometano con agua (300 ml) y se concentra, consiguiéndose el producto bruto en forma de un sólido espumoso. Se purifica el producto bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando tolueno-metanol (4:1) como fase móvil. Se convirtió el producto en su sal diclorhidrato como en el ejemplo 17.

RMN-^{1}H (D_2O, δ ppm): 3,20-3,70 (m, 8H), 3,82 (d, J= 6,79 Hz, 2H), 3,93-4,05 (m, 4H), 5,35 (s, 1H), 5,65-5,80 (m, 1H), 5,97-6,12 (m, 1H), 6,80-7,00 (m, 4H), 7,36-7,50 (m, 4H).

Ejemplo 31

Diclorhidrato del ácido (R,S)-{4-[4-[(4-clorofenil)-fenilmetil]piperizin-1-il]-(E)-but-2-eniloxi}acético, (IIIb)

Se convierte (*R,S*)-4-{4-[(4-clorofenil)fenilmetil]-piperazin-1-il}-(*E*)-but-2-en-1-ol (1,9 g, 0,0053 mol) en ácido (*R,S*)-{4-[4-[(4-clorofenil)fenilmetil]piperizin-1-il]-(*E*)-but-2-eniloxi}acético como en el ejemplo 30. Se obtiene el producto bruto en forma de un sólido espumoso, que se purifica mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando tolueno-metanol (8:2) como fase móvil, obteniéndose el producto puro.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 2,40-2,75 (m, 4H), 2,75-3,20 (m, 4H), 3,30-3,50 (m, 2H), 3,93 (s, 2H), 4,00-4,15 (m, 2H), 4,26 (s, 1H), 5,70-6,00 (m, 2H), 6,82 (a), 7,00-7,50 (m, 9H).

Se convirtió en la sal diclorhidrato como en el ejemplo 17.

Ejemplo 32

Diclorhidrato del ácido (R,S)-{4-[4-[(4-fluorofenil)-fenilmetil]piperazin-1-il]-(E)-but-2-eniloxi}acético, (IIIc)

Se convierte (*R,S*)-4-{4-[(4-fluorofenil)fenilmetil]-piperazin-1-il}-(*E*)-but-2-en-1-ol (0,7 g, 2,06 mmol) en ácido (*R,S*)-{4-[4-[(4-fluorofenil)fenilmetil]piperizin-1-il]-(*E*)-but-2-eniloxi}acético como en el ejemplo 30. Se purifica el producto bruto obtenido (0,77 g) mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando tolueno-metanol (3:2) como fase móvil, obteniéndose el producto puro.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, δ ppm): 2,40-3,20 (m, 8H), 3,20-3,50 (m, 2H), 3,92 (s, 2H), 4,00-4,15 (m, 2H), 4,26 (s, 1H), 5,65-5,95 (m, 2H), 6,80-7,03 (m, 2H), 7,07-7,50 (m, 7H), 10,70 (a, intercambiable).

Se convierte en su sal diclorhidrato como en el ejemplo 17.

Determinación de CI_{50} usando el ensayo funcional de íleon de conejillo de indias aislado

Se retiró inmediatamente el segmento terminal de la conexión del íleon de conejillo de indias Dunken Hartley, de aproximadamente 10 cm desde el segmento ileocecal, separado de las fijaciones mesentéricas, y se dispuso en disolución de Tyrode de composición: NaCl 137,0 mM, KCl 2,7 mM, $CaCl_2$ 1,8 mM, $MgCl_2$ 1,05 mM, $NaHCO_3$ 11,9 mM, NaH_2PO_4 0,42 mM y glucosa 5,6 mM, mantenida a 35ºC.

Se limpió suavemente la luz del íleon con Tyrode para eliminar cualquier partícula sin afectar a la capa mucosa del tejido. Se cortaron trozos de 1,5-2,0 cm de longitud y se dispusieron en un baño de órganos de 20 ml de capacidad, fijando un extremo al soporte de tejido y el otro al transductor por un fino hilo de algodón. Se calibró previamente el sistema antes del inicio de cada experimento. Se mantuvo el tejido a una tensión de reposo de 0,5-0,75 g. Se burbujeó continuamente a la disolución de baño 95% de O_2 y 5% de CO_2 y se mantuvo a 35ºC de temperatura. Después de 30 min iniciales de tiempo de equilibrado, se registró el valor de partida y se registraron inicialmente las respuestas no acumulativas con dosis submáxima de histamina (7,2 X 10^{-7} M) hasta que la respuestas fueron reproducibles. Se registraron las contracciones a esta dosis típica de histamina en ausencia (sólo vehículo) y presencia de al menos 3

concentraciones diferentes de los compuestos de ensayo después de 15 min de tiempo de incubación constante. Se representaron las inhibiciones porcentuales causadas por diferentes concentraciones de compuestos de ensayo frente al logaritmo de las concentraciones molares de los compuestos de ensayo para la determinación de la CI_{50}.

TABLA 1

Se ensaya la actividad del compuesto de fórmula I en su forma de sal clorhidrato												
D. del comp.	X	Y	X'	Y'	R_1	R_2	R_3	R_4	m	n	Z	CI_{50} (media) ± DE (moles)
Ia	4-F	H	4-F	H	H	H	H	H	1	1	OH	$2,17 \times 10^{-6} \pm 4,23 \times 10^{-7}$
Ib	4-Cl	H	H	H	H	H	H	H	1	1	OH	$2,13 \times 10^{-7} \pm 5,37 \times 10^{-8}$
Ic	H	H	H	H	H	H	H	H	1	1	OH	$1,30 \times 10^{-6} \pm 4,17 \times 10^{-7}$
Id	2-F	4-F	2-F	4-F	H	H	H	H	1	1	OH	$2,26 \times 10^{-6} \pm 5,37 \times 10^{-7}$
Ie	4-Cl	H	4-Cl	H	H	H	H	H	1	1	OH	$3,27 \times 10^{-7} \pm 3,59 \times 10^{-7}$
If	4-F	H	4-F	H	H	H	H	H	1	1	OCH_3	$4,00 \times 10^{-7} \pm 2,91 \times 10^{-7}$
Ig	4-F	H	4-F	H	H	H	H	H	1	1	OC_2H_5	$4,09 \times 10^{-7} \pm 3,39 \times 10^{-8}$

Se ensaya la actividad del compuesto de fórmula I en su forma de sal clorhidrato												
D. del comp.	X	Y	X'	Y'	R_1	R_2	R_3	R_4	m	n	Z	CI_{50} (media) ± DE (moles)
Ih	4-F	H	4-F	H	H	H	H	H	1	1	O-isoPr	$4,66 \times 10^{-7} \pm 1,20 \times 10^{-8}$
Ii	4-Cl	H	H	H	H	H	H	H	1	1	O-IsoPr	$2,37 \times 10^{-7} \pm 3,54 \times 10^{-9}$
Ij	4-Cl	H	H	H	H	H	H	H	1	1	OCH_3	$4,66 \times 10^{-7} \pm 3,54 \times 10^{-8}$
Ik	4-Cl	H	H	H	H	H	H	H	1	1	OC_2H_5	$7,35 \times 10^{-7} \pm 1,85 \times 10^{-7}$
IIa	4-F	H	4-F	H	H	H	Parte del anillo de benceno		1	1	OH	$1,19 \times 10^{-6} \pm 7,01 \times 10^{-7}$
IIb	4-Cl	H	H	H	H	H	Parte del anillo de benceno		1	1	OH	$5,64 \times 10^{-7} \pm 1,91 \times 10^{-8}$

Se ensaya la actividad del compuesto de fórmula I en su forma de sal clorhidrato												
D. del comp.	X	Y	X'	Y'	R_1	R_2	R_3	R_4	m	n	Z	CI_{50} (media) ± DE (moles)
IIIa	4-F	H	4-F	H	H	H	H	H	1	1	OH	$4,72 \times 10^{-6} \pm 5,90 \times 10^{-6}$
IIIb	4-Cl	H	H	H	H	H	H	H	1	1	OH	$3,93 \times 10^{-7} \pm 1,84 \times 10^{-7}$
IIIc	4-F	H	H	H	H	H	H	H	1	1	OH	$8,77 \times 10^{-7} \pm 5,13 \times 10^{-7}$
Cetirizina												$3,16 \times 10^{-6} \pm 4,09 \times 10^{-6}$

Referencias citadas en la descripción

La lista de referencias citadas por el solicitante es sólo por conveniencia del lector. No forma parte del documento de patente europea. Aunque se ha tenido un gran cuidado en la recopilación de las referencias, no pueden excluirse errores u omisiones y la OEP declina cualquier responsabilidad a este respecto.

Documentos de patente citados en la descripción

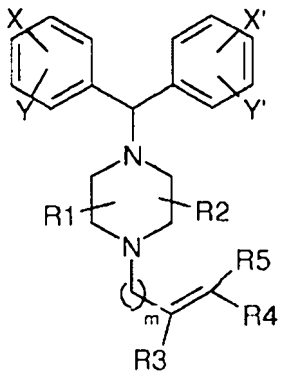
- US 4525358 A
- EP 598123 A
- WO 0179188 A
- FR 2082168
- WO 0058295 A

Bibliografía no de patentes citada en la descripción

- **Baltzly**, R. y col., *J. Org. Chem.* 1949, vol. 14, 775
- **Yung**, D.K. y col., *J. Pharm. Sci.* 1978, vol. 67 (7).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



Fórmula I

en la que X, Y, X' e Y' se seleccionan de hidrógeno, halógeno, grupos alquilo, alquiloxilo y haloalquilo lineales, ramificados o cíclicos; R_1 y R_2 son ambos hidrógeno, R_3 y R_4 se seleccionan de hidrógeno, grupos alquilo lineales, ramificados o cíclicos y arilo, y opcionalmente R_3 y R_4, junto con los carbonos a los que están unidos, forman un anillo de arilo con la condición de que cuando R_3 y R_4 no forman conjuntamente parte de dicho anillo de arilo, pueden existir en configuración E o Z; R_5 es $(CH_2)_n$-O-CH_2-CO-Z en la que n es 1 a 6; Z se selecciona de OH, OR, NRR', N(OR)R', en las que R y R' se seleccionan de hidrógeno, grupos alquilo o grupos alquenilo o alquinilo C_2-C_6 lineales, ramificados o cíclicos; y m se selecciona de 1 a 6;

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que

X, Y, X' e Y' se seleccionan de hidrógeno, cloro y fluoro;

R_1 y R_2 son hidrógeno;

R_3 y R_4 son hidrógeno, que existen en la configuración E o Z u opcionalmente, cuando están en configuración Z, R_3 y R_4, junto con los carbonos a los que están unidos, forman un anillo de benceno; y

R_5 es CH_2-O-CH_2-CO-Z, en la que Z se selecciona de OH y OR, en la que R puede seleccionarse de metilo, etilo e isopropilo;

y m es 1.

3. Un compuesto de la reivindicación 1 que es ácido {4-{4-[bis-(4-fluorofenil)metil)]piperazin-1-il)}-(*Z*)-but-2-eniloxi]}acético o su sal farmacéuticamente aceptable.

4. Un compuesto de la reivindicación 1 que es ácido {4-[4-[(4-clorofenil)fenilmetil]piperazin-1-il]-(*Z*)-but-2-eniloxi}acético o su sal farmacéuticamente aceptable.

5. Un compuesto de la reivindicación 1 que es ácido [4-(4-benzhidrilpiperazin-1-il)-(*Z*)-but-2-eniloxi]acético o su sal farmacéuticamente aceptable.

6. Un compuesto de la reivindicación 1 que es ácido {4-{4-[bis-(2,4-difluorofenil)metil]piperazin-1-il}-(*Z*)-but-2-eniloxi]acético o su sal farmacéuticamente aceptable.

7. Un compuesto de la reivindicación 1 que es ácido {4-[4-[bis-(4-clorofenil)metil]piperazin-1-il]-(Z)-but-2-eniloxi}acético o su sal farmacéuticamente aceptable.

8. Un compuesto de la reivindicación 1 que es éster metílico del ácido {4-{4-[bis-(4-fluorofenil)metil]-piperazin-1-il}-(*Z*)-but-2-eniloxi}acético o su sal farmacéuticamente aceptable.

9. Un compuesto de la reivindicación 1 que es éster etílico del ácido {4-{4-[bis-(4-fluorofenil)metil]-piperazin-1-il}-(*Z*)-but-2-eniloxi}acético o su sal farmacéuticamente aceptable.

10. Un compuesto de la reivindicación 1 que es éster isopropílico del ácido {4-{4-[bis-(4-fluorofenil)metil]-piperazin-1-il}-(*Z*)-but-2-eniloxi}acético o su sal farmacéuticamente aceptable.

11. Un compuesto de la reivindicación 1 que es éster isopropílico del ácido {4-[4-[(4-clorofenil)fenilmetil]-piperazin-1-il]-(*Z*)-but-2-eniloxi}acético o su sal farmacéuticamente aceptable.

12. Un compuesto de la reivindicación 1 que es éster metílico del ácido {4-[4-[(4-clorofenil)fenilmetil] piperazin-1-il]-(*Z*)-but-2-eniloxi}acético o su sal farmacéuticamente aceptable.

13. Un compuesto de la reivindicación 1 que es éster etílico del ácido {4-[4-[(4-clorofenil)fenilmetil]-piperazin-1-il]-(*Z*)-but-2-eniloxi}acético o su sal farmacéuticamente aceptable.

14. Un compuesto de la reivindicación 1 que es ácido {2-{4-[bis-(4-fluorofenil)metil]piperazin-1-ilmetil}-benciloxi}acético o su sal farmacéuticamente aceptable.

15. Un compuesto de la reivindicación 1 que es ácido {2-{4-[(4-clorofenil)fenilmetil]piperazin-1-ilmetil}-benciloxi}acético o su sal farmacéuticamente aceptable.

16. Un compuesto de la reivindicación 1 que es ácido {4-[4-[bis-(4-fluorofenil)metil]piperizin-1-il]-(*E*)-but-2-eniloxi}acético o su sal farmacéuticamente aceptable.

17. Un compuesto de la reivindicación 1 que es ácido {4-[4-[(4-clorofenil)fenilmetil]piperizin-1-il]-(*E*)-but-2-eniloxi}acético o su sal farmacéuticamente aceptable.

18. Un compuesto de la reivindicación 1 que es ácido {4-[4-[(4-fluorofenil)fenilmetil]piperazin-1-il]-(E)-but-2-eniloxi}acético o su sal farmacéuticamente aceptable.

19. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.