



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 271 967**

51 Int. Cl.:  
**C07D 405/04** (2006.01)  
**C07D 411/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **97908288 .0**  
86 Fecha de presentación : **20.03.1997**  
87 Número de publicación de la solicitud: **0889889**  
87 Fecha de publicación de la solicitud: **13.01.1999**

54 Título: **Compuestos de piperazina y piperidina.**

30 Prioridad: **29.03.1996 EP 96200864**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.04.2007**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.04.2007**

73 Titular/es:  
**DUPHAR INTERNATIONAL RESEARCH B.V**  
**C.J. van Houtenlaan 36**  
**1381 CP Weesp, NL**

72 Inventor/es: **Feenstra, Roelof, Willem;**  
**Kruse, Cornelis, Gerrit;**  
**Tulp, Martinus, Theodorus, Maria;**  
**Kuipers, Wilma y**  
**Long, Stephen, Kenneth**

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 271 967 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).

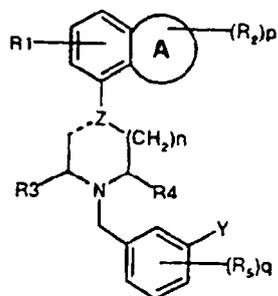
DESCRIPCIÓN

Compuestos de piperazina y piperidina.

5 La invención se refiere a un grupo de nuevos compuestos de piperazina y piperidina que tienen propiedades farmacológicas interesantes.

Se ha encontrado que compuestos de fórmula (a):

10



(a)

15

20

en la que

25

- A representa un grupo heterocíclico de 5-7 átomos en el anillo, en el que están presentes 1-3 heteroátomos del grupo de O, N y S,
- R<sub>1</sub> es hidrógeno o flúor,
- R<sub>2</sub> es alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, o un grupo oxo, y p es 0, 1 ó 2,
- Z representa carbono o nitrógeno, y la línea de puntos es un enlace sencillo cuando Z es nitrógeno, y un enlace sencillo o doble cuando Z es carbono,
- R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>,
- n tiene el valor de 1 ó 2,
- R<sub>5</sub> es halógeno, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-4</sub> o alquilo C<sub>1-4</sub>, y q es 0, 1, 2 ó 3,
- Y es fenilo, furanilo o tienilo, grupos que pueden estar sustituidos con 1-3 sustituyentes del grupo de hidroxilo, halógeno, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, ciano, aminocarbonilo, mono- o di-(alquil C<sub>1-4</sub>)-aminocarbonilo,

30

35

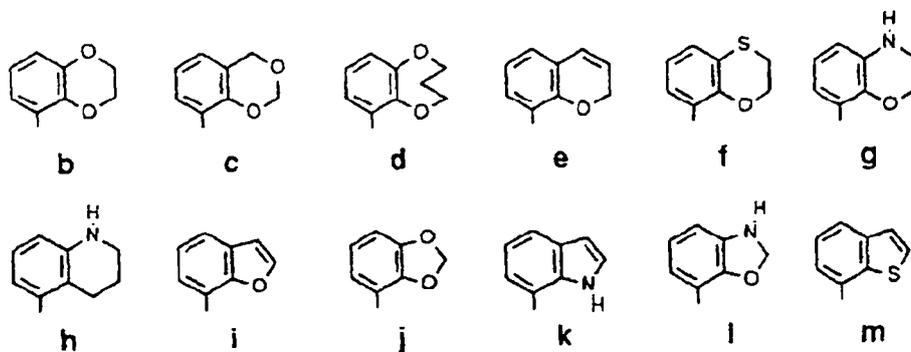
40

y sus sales tienen propiedades farmacológicas interesantes.

45

Los compuestos preferidos conforme a la invención son el compuesto de fórmula (a) en la que A, junto con el grupo fenílico, representa un grupo de fórmula b-m:

50



55

60

en la que

65

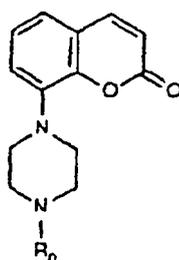
R<sub>1</sub> y (R<sub>2</sub>)<sub>p</sub>, n es 1, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, (R<sub>5</sub>)<sub>q</sub>, Y y Z tienen el significado anterior, y sus sales.

## ES 2 271 967 T3

Son especialmente preferidos los compuestos de fórmula (a) en la que A, junto con el grupo fenílico, representa un grupo de fórmula (b), o un grupo de fórmula (l) que está sustituido en el anillo heterocíclico con un grupo oxo, y Y es fenilo que puede estar sustituido como se ha mencionado anteriormente, y en la que n es 1, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son hidrógeno, R<sub>5</sub> es hidroxilo, metoxi o halógeno, q es 0 ó 1, Z es nitrógeno, y sus sales.

Más especialmente preferidos son los grupos de fórmula (a) en la que A, junto con el grupo fenílico, es el grupo de fórmula (l) que está sustituido en el anillo heterocíclico con un grupo oxo, q es 0, y Y es fenilo, y sus sales.

Es conocido por el documento EP 0650964 que los compuestos de fórmula:



en la que R<sub>0</sub> es alquilo C<sub>1-4</sub>, compuestos que pueden estar sustituidos en el grupo fenílico y/o el grupo heterocíclico y/o el grupo de piperazina, actúan sobre el sistema nervioso central uniéndose a receptores 5-HT. En particular, estos compuestos se unen a subtipos del receptor 5-HT, es decir, receptores 5-HT<sub>1A</sub> y 5-HT<sub>1D</sub>.

Se ha encontrado ahora sorprendentemente que los compuestos conforme a la invención muestran una alta afinidad tanto para los receptores dopaminérgicos D<sub>2</sub> como para los serotoninérgicos 5-HT<sub>1A</sub> (intervalo de pK<sub>i</sub> de 7,0-9,5 para ambos tipos de receptor). Esta combinación es útil para el tratamiento de esquizofrenia y otros trastornos psicóticos, y puede permitir un tratamiento más completo de todos los síntomas de la enfermedad (por ejemplo, síntomas positivos, síntomas negativos, y déficit cognitivos).

Los compuestos muestran diversas actividades o como agonistas parciales o como antagonistas de los receptores dopaminérgicos D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, y D<sub>4</sub>. Algunos compuestos muestran efectos similares a los agonistas en los receptores dopaminérgicos, sin embargo, antagonizan de manera potente el comportamiento de escalada inducido por apomorfina en ratones (valores de ED<sub>50</sub> < 1 mg/kg v.o.). Los compuestos muestran una actividad diversa como agonistas del receptor 5-HT<sub>1A</sub>, e inducen aspectos del síndrome serotoninérgico a diferentes intensidades.

Los compuestos son activos en modelos terapéuticos sensibles a antipsicóticos de interés clínico (por ejemplo, la respuesta de evitación condicionada; Van der Heyden y Bradford, *Behav. Brain Res.*, 1988, 31:61-67), antidepresivos (por ejemplo, reforzamiento diferencial de tasas bajas de respuesta; Van Hest, *et al.*, *Psychopharmacology*, 1992, 107:474-479) y ansiolíticos (por ejemplo, supresión de la vocalización inducida por estrés; Van der Poel *et al.*, *Psychopharmacology*, 1989, 97:147-148).

Por contraste con los antagonistas del receptor dopaminérgico D<sub>2</sub> de interés clínico, los compuestos descritos tienen una baja propensión a inducir catalepsia en roedores, y como tales son apropiados para inducir menos efectos secundarios extrapiramidales que los agentes antipsicóticos existentes.

El agonismo al receptor 5-HT<sub>1A</sub> inherente a estos compuestos puede ser responsable de la tendencia reducida a inducir efectos extrapiramidales y los efectos terapéuticos observados en modelos conductuales sensibles a antidepresivos o ansiolíticos.

Los compuestos son apropiados para ser valiosos para el tratamiento de afecciones o enfermedades del sistema nervioso central, provocadas por trastornos en los sistemas dopaminérgico o serotoninérgico, por ejemplo: enfermedad de Parkinson, agresividad, trastornos de ansiedad, autismo, vértigo, depresión, trastornos cognitivos o de memoria, y en particular, esquizofrenia y otros trastornos psicóticos.

Los ácidos adecuados con los que los compuestos pueden formar sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables son, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, y ácidos orgánicos tales como ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido acético, ácido benzoico, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, y ácido naftalenosulfónico.

Los compuestos de la invención pueden introducirse en formas para administración por medio de procedimientos usuales, usando sustancias auxiliares tales como vehículos líquidos y sólidos.

Los compuestos de la invención pueden obtenerse conforme a varios métodos (A a E), que se describen más adelante. Las piperazinas, homopiperazinas, y piperidinas usadas en estos métodos están indicadas como I-H a XIX-H, en las que I a XIX representan los siguientes grupos:

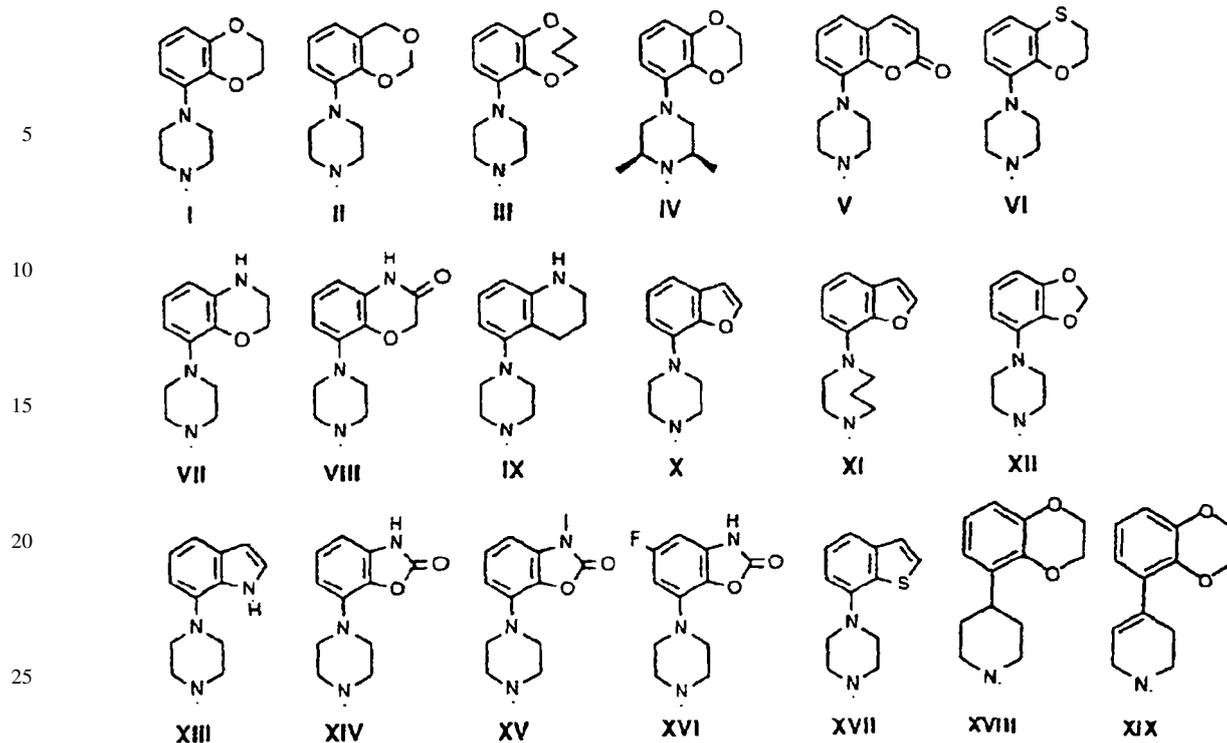


Fig. A1

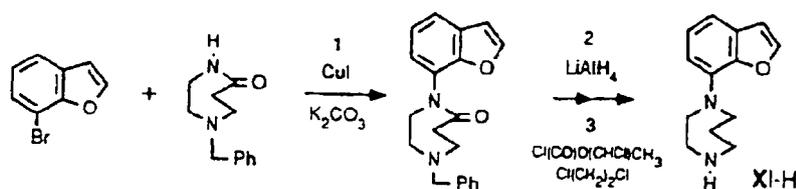
La síntesis de las piperidinas XVIII-H y XIX-H (Fig. A1) usadas en las preparaciones de los compuestos de la invención es análoga al procedimiento descrito en el documento WO 94-GB 1507.

Las síntesis de las piperazinas (Fig. A1) usadas en las preparaciones de los compuestos de la invención están descritas en el documento EP 0189612, con la excepción de XI-H, XIII-H y XV-H (véase a continuación).

La homopiperazina XI-H y las piperazinas XIII-H y XV-H son nuevas, y sus preparaciones se ofrecen a continuación (esquemas A.i-A.iii).

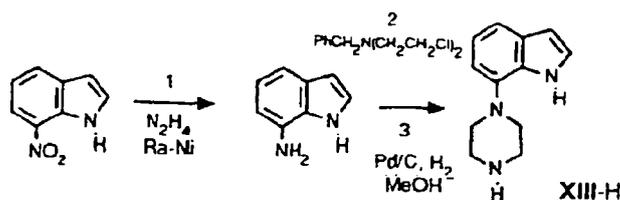
Preparación de XI-H:

Esquema A.i



Preparación de XIII-H:

Esquema A.ii



Etapas 1 a 3 (Esquema A.ii):

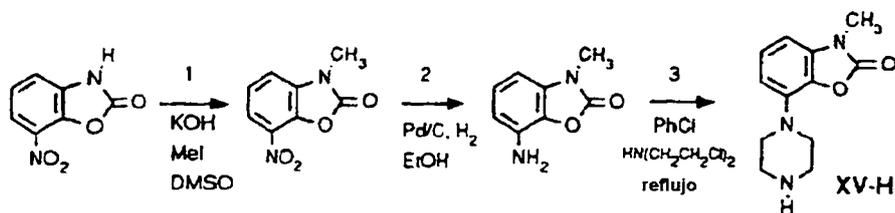
El 7-nitroindol ha sido descrito por S.M. Parmerter *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 80, (1958), 4621-2. Las etapas 1, 2 y 3 se llevaron a cabo de manera similar a las síntesis descritas en la publicación de Patente Europea N° 0650964.

Preparación de XV-H:

Esquema A.iii

5

10



15

Las etapas 1 a 3 del Esquema A.i y la etapa 1 del Esquema A.iii están descritas en detalle en los Ejemplos, y los procedimientos de la etapa 2 y 3 del Esquema A.iii son similares a los descritos en el documento EP 0189612.

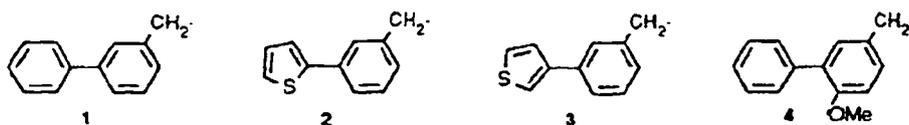
20

El átomo de H del resto N-H de los compuestos I-H a XIX-H puede reemplazarse con el grupo Q en cinco diferentes rutas químicas (A, B, C, D y E, véase más adelante), conduciendo finalmente a los compuestos de la invención. En la Figura A2 se ofrecen los significados de Q1 a Q34.

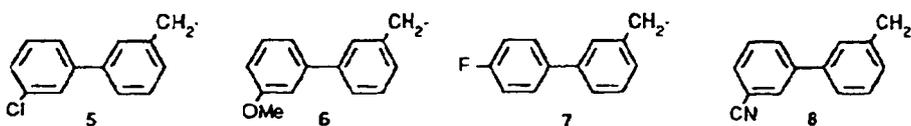
Grupos Q

25

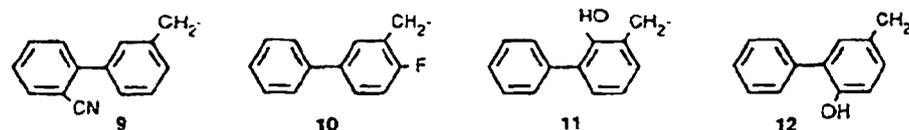
30



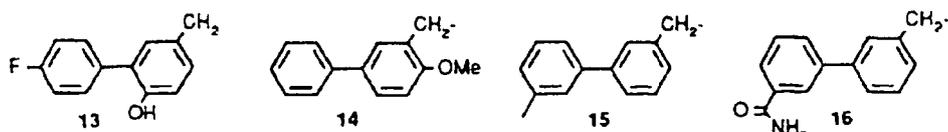
35



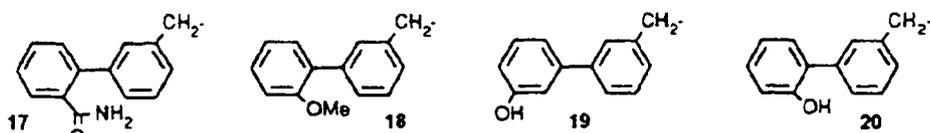
40



45

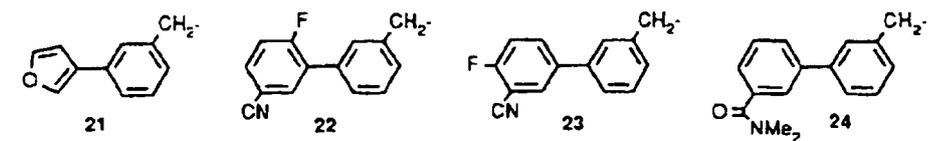


50

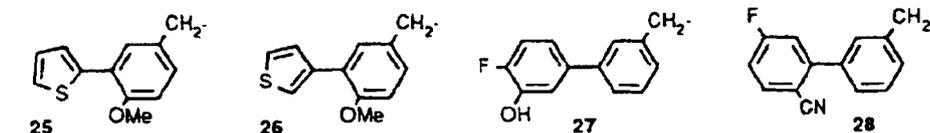


55

60



65



(Continuación)

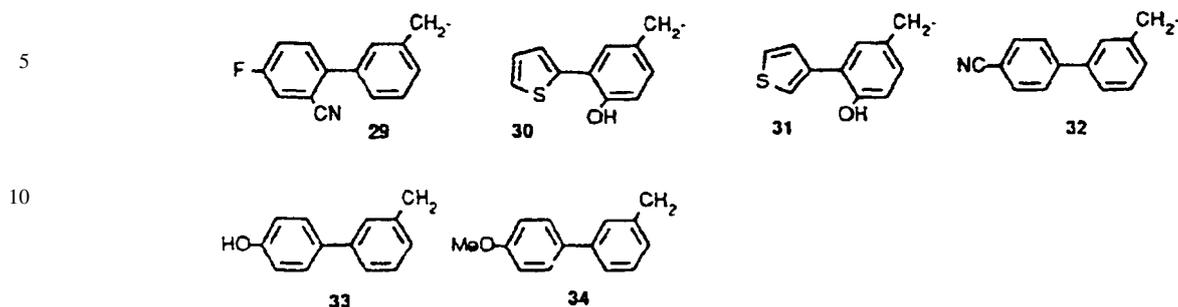
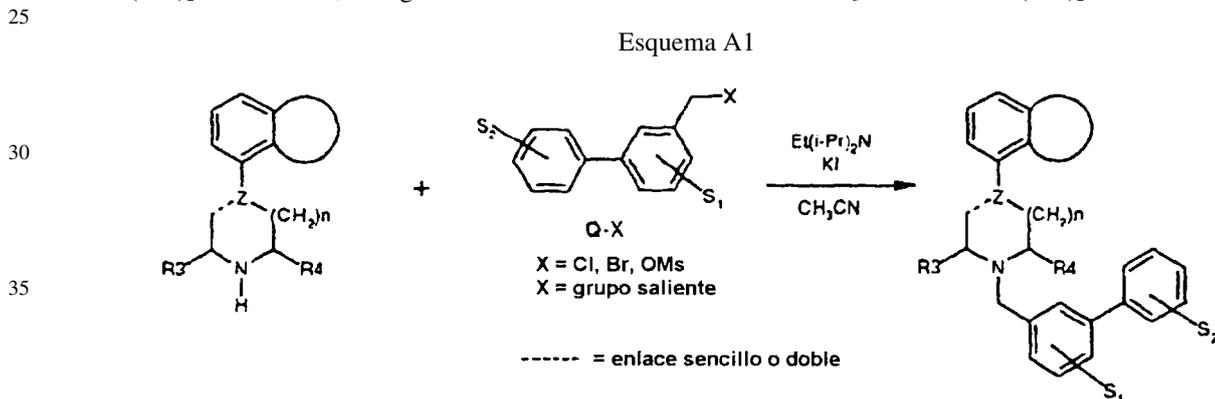


Fig. A2

20 *Ruta sintética A*

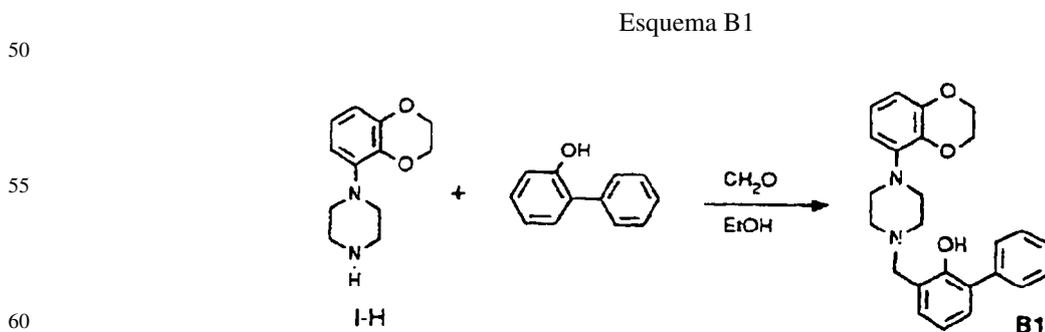
Los compuestos A1-A14 y A16-A28 se prepararon para la síntesis representada en el Esquema A1 (véase a continuación). Se hizo reaccionar una piperazina (I-H a VI-H y VIII-H a XVII-H) con Q-X (X = Cl, Br, OMs) en acetonitrilo con Et(i-Pr)<sub>2</sub>N como base, en algunos casos se añadió KI. Puede usarse Et<sub>3</sub>N en vez de Et(i-Pr)<sub>2</sub>N.



40 Las siguientes rutas sintéticas B a E no están restringidas a la preparación de piperazinas, sino que pueden usarse también para la preparación de piperidinas.

45 *Ruta sintética B*

Los compuestos pueden prepararse también conforme a la síntesis representada en el Esquema B1 (véase a continuación). La piperazina I-H se hizo reaccionar con 2-fenilfenol y formaldehído en EtOH.



*Ruta sintética C*

65 Los compuestos C1-C4 se prepararon conforme a la síntesis representada en el Esquema C1 (véase a continuación). Las fenilpiperazinas se hicieron reaccionar con varios cloruros de ácidos fenilbenzoicos sustituidos en la posición meta, para proporcionar las correspondientes amidas. Las amidas se redujeron posteriormente a los compuestos C1-C4 con la ayuda de LiAlH<sub>4</sub>.

ES 2 271 967 T3

Esquema C1

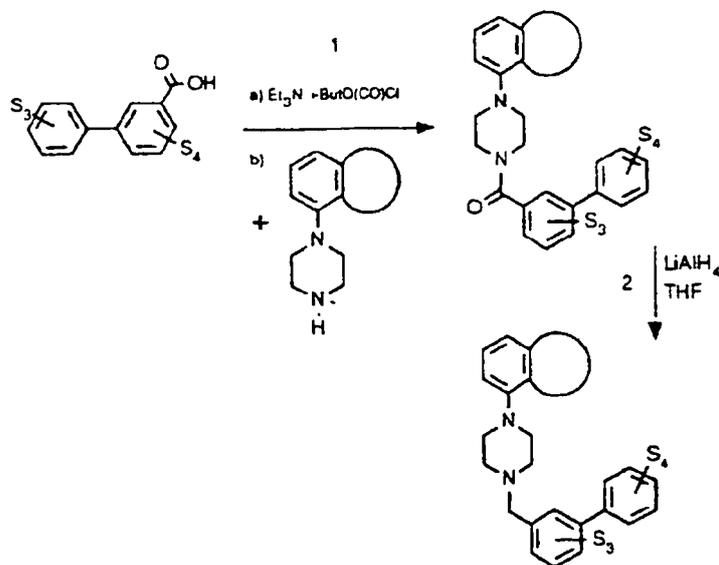
5

10

15

20

25



Los compuestos C2 y C3 se prepararon como se representa en el Esquema C2.

30

Esquema C2

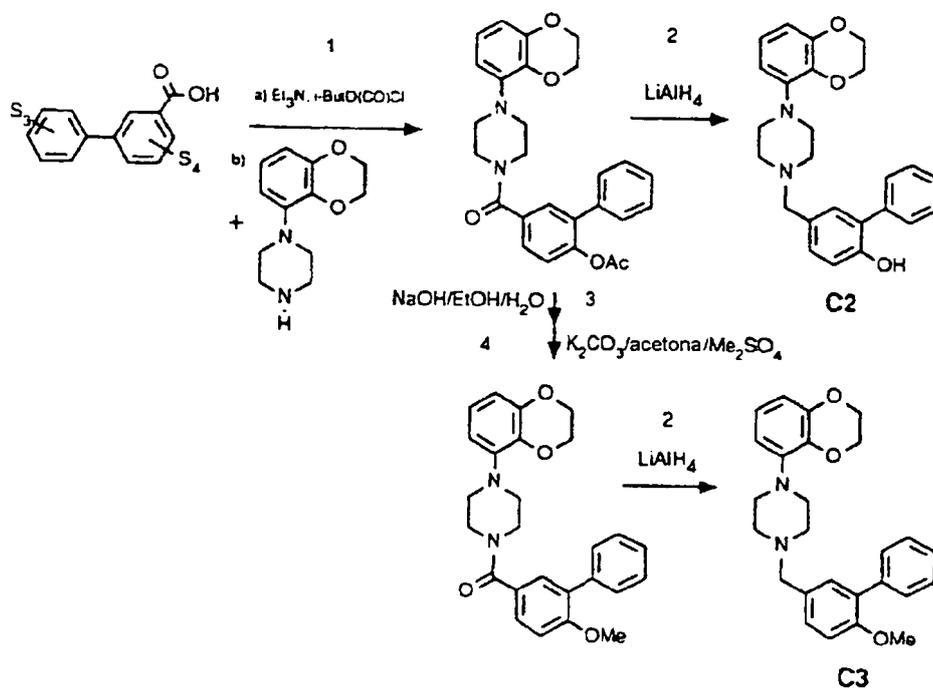
35

40

45

50

55



60

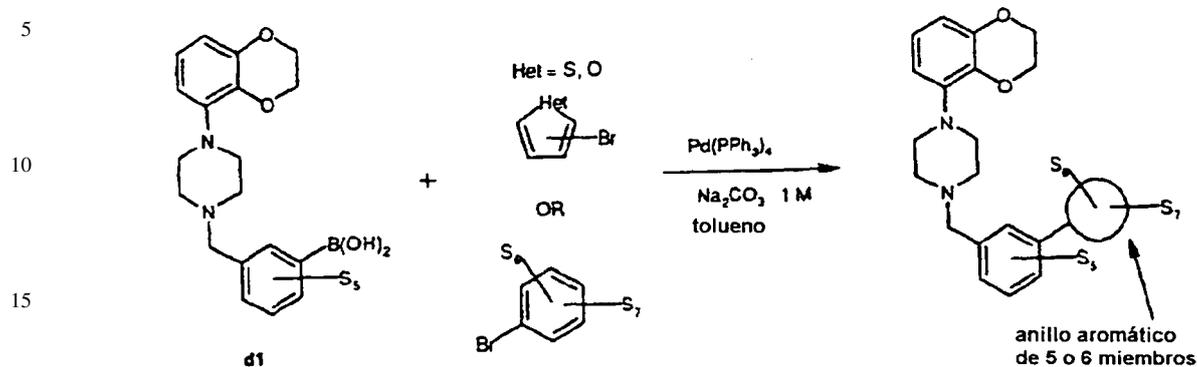
Ruta sintética D

65

Los compuestos D1-D18 y D21-D23 se prepararon conforme a la síntesis representada en el Esquema D1 (véase a continuación). Se hizo reaccionar un ácido arilborónico con un bromuro aromático en condiciones alcalinas, en presencia de una cantidad catalítica de  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ . Esta denominada reacción de "Suzuki" proporciona los productos finales D con acoplamiento C-C.

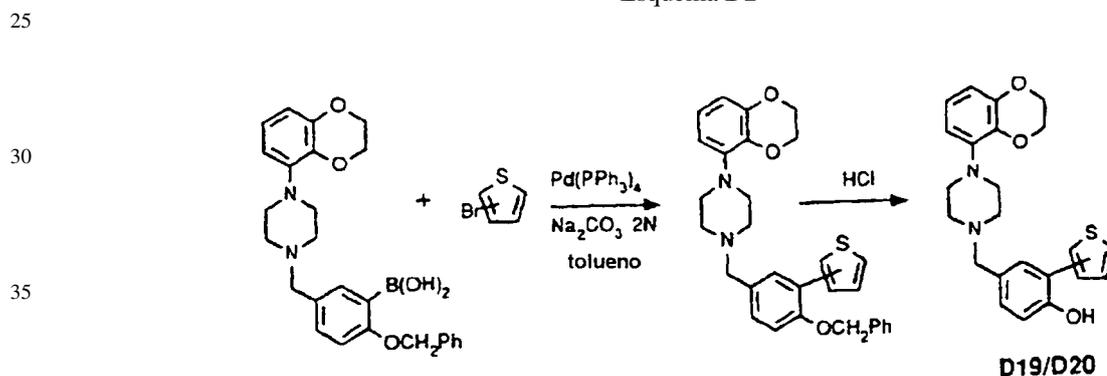
# ES 2 271 967 T3

Esquema D1



20 Los compuestos D19 y D20 se prepararon conforme a una síntesis modificada que se representa en el Esquema D2:

Esquema D2

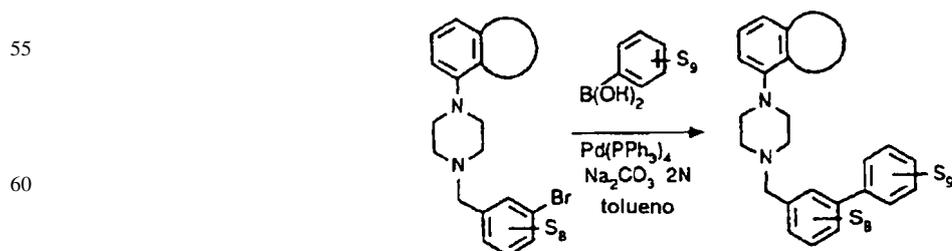


Después de tener lugar la reacción de Suzuki anterior, una etapa de hidrólisis adicional retira el grupo bencílico protector mediante procedimientos habituales (por ejemplo, HCl concentrado muy caliente), véase también el procedimiento E2 (Esquema E2) como ejemplo.

## 45 Ruta sintética E

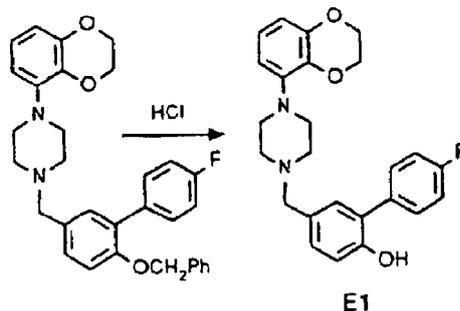
Los compuestos E2 y E3 se prepararon conforme a la síntesis representada en el Esquema E1. Aunque los productos intermedios son diferentes, se aplica la misma reacción de Suzuki, como la descrita en la ruta sintética D.

Esquema E1



El compuesto E1 se preparó conforme a una síntesis modificada que se representa en el Esquema E2. Una etapa adicional a la síntesis representada en el Esquema E1, fue la hidrólisis del grupo bencílico protector.

## Esquema E2



20 La preparación de los compuestos de fórmula (a) y de varios compuestos intermedios se describirá ahora en detalle en los Ejemplos siguientes.

## Ejemplo 1

*Procedimiento A1 (Esquema A1)*

25 Se añadieron 1,0 g (4,3 mmoles) de piperazina III-H y 1,2 g (4,7 mmoles) de Q1-Br a 20 ml de CH<sub>3</sub>CN, después de lo cual se añadieron 0,52 g (5,1 mmoles) de Et<sub>3</sub>N y una pequeña cantidad de KI. La mezcla de reacción se agitó y se dejó a reflujo durante 16 h bajo atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar la mezcla, se retiró el disolvente a vacío, quedando un residuo que se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y se lavó posteriormente con NaOH 0,5 N y salmuera (2x).  
 30 La fracción orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. Después de la retirada del agente de secado, el disolvente se retiró a vacío, quedando un residuo. El último proporcionó, después de cromatografía en columna de desarrollo rápido (SiO<sub>2</sub>, fase móvil: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 99/1), el compuesto A11 (base libre, véase la tabla A1). Posteriormente, el residuo se disolvió en éter, al que se añadió un equivalente de HCl 1N/EtOH. Se produjo la precipitación, y proporcionó 0,98 g  
 35 (2,3 mmoles, 52%) de A11.HCl puro, p.f.: 228-30°C, <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ): 2,18 (m, 2H), 3,09 (ancho, 2H), 3,3-3,7 (agrupamiento ancho, 6H), 4,21 (m, 4H), 4,30 (s, 2H), 6,59 (dd, J= 1 y 8 Hz, 1H), 6,71 (dd, J= 1 y 8 Hz, 1H), 6,82 (t, J= 8 Hz, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,53 (t, J= 8 Hz, 1H), 7,62-7,74 (agrupamiento, 4H), 7,90 (t, J= 2 Hz, 1H), 12,9 (ancho, 1H).

40 Conforme a la síntesis proporcionada anteriormente, se prepararon los compuestos A1-A14 y A16-A28 de un modo similar, véase la Tabla A1 para un resumen. El compuesto A15 se preparó a partir del compuesto A14, mediante reducción con LiAlH<sub>4</sub>/THF, de manera similar al procedimiento A5 (véase a continuación, la reducción de A14 se llevó a cabo a temperatura de reflujo en vez de a temperatura ambiente).

45 (Tabla pasa a página siguiente)

## ES 2 271 967 T3

TABLA A1

d = descomposición

Compuesto Nº	piperazina	Q	X	sal	punto de fusión °C
A1	I	1	Br	HCl	221-3
A2	XIV	1	Br	HCl	304-6
A3	IX	1	Br	2HCl	258-60 d
A4	X	1	Br	2HCl	218-9
A5	XI	1	Br	2HCl	188-9
A6	XIV	2	OMs	HCl	284-6 d
A7	XIV	3	OMs	base	198-200
A8	XIV	4	OMs	HCl	265-70 d
A9	VI	1	Br	FUM	> 70 d
A10	XII	1	Br	HCl	212-5
A11	III	1	Br	HCl	228-30
A12	II	1	Br	HCl	218-20
A13	V	1	Br	HCl	235-7
A14	VIII	1	Br	base	180-2
A15	VII	1	Br	HCl	150-60
A16	XV	1	Br	HCl	254-5 d
A17	XIV	5	OMs	HCl	251-2
A18	XIV	6	OMs	2HCl	177-80
A19	XIV	7	OMs	HCl	296-7 d
A20	XIV	8	Cl	HCl	260-1 d
A21	XIV	9	Cl	HCl	287-90 d
A22	XIV	10	Br	HCl	290-1 d
A23	XVII	1	Br	HCl	255-7 d
A24	XIII	1	Br	HCl	> 245 d
A25	IV	1	Br	FUM	90
A26	XVI	1	Br	HCl	275-9 d
A27	XVIII	1	Br	HCl	243-5
A28	XIX	1	Br	HCl	183-6 d

Productos intermedios usados en la ruta A

Productos intermedios Q-X

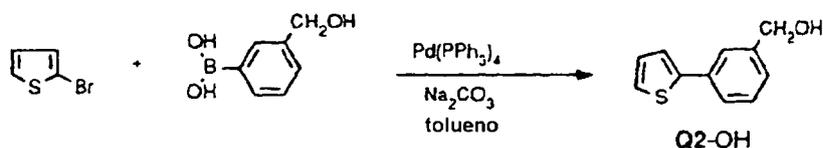
Q2-OH, Q3-OH y Q5-OH a Q9-OH: Ejemplo (Q2-OH), véase el Esquema A2: un ácido arilborónico se hizo reaccionar con un bromuro aromático en condiciones alcalinas, en presencia de una cantidad catalítica de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>. Esta denominada reacción de "Suzuki" proporciona los Productos intermedios Q-OH con acoplamiento C-C. Los ácidos borónicos aplicados son fácilmente accesibles por medio de los bromuros correspondientes, para procedimientos generales véase D. Janietz., *Synthesis*, (1993), 33, y las referencias allí citadas.

## Procedimiento A2 (Esquema A2)

## Esquema A2

5

10



15 Se sometieron a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno 10 ml de dimetoxietano, después de lo cual el disolvente se dejó enfriar. Posteriormente, se añadieron 0,85 ml (1,43 g, 8,8 mmoles) de 2-bromotiofeno, y se burbujeó nitrógeno a través de la disolución durante 10 minutos. Luego, se añadieron 0,4 g (0,35 mmoles, 0,04 eq.) de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> a la disolución. Después de agitar durante 10 minutos, se añadieron a la mezcla de reacción 8,5 ml de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 N/H<sub>2</sub>O y, en segundo lugar, 1,25 g (8,2 mmoles) de ácido 3-(hidroximetil)fenilborónico disuelto en aproximadamente 2 ml de EtOH. La mezcla de reacción se calentó y se dejó a reflujo durante 4 h, después de lo cual se interrumpió el calentamiento, y la mezcla de reacción se agitó durante otras 16 h a temperatura ambiente. El precipitado formado se filtró sobre Celite, y el filtro se lavó con AcOEt/H<sub>2</sub>O. Las aguas de filtrado se extrajeron con AcOEt, y las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. Después de la retirada del agente de secado, las aguas de filtrado proporcionaron, después de la evaporación del disolvente, 2,1 g de un aceite. La cromatografía de desarrollo rápido (SiO<sub>2</sub>, fase móvil: metil-terc-butil-éter/hexano 1/1) proporcionó 0,85 g (4,5 mmoles, 51%) del producto deseado Q2-OH.

30

De modo similar, se prepararon los siguientes alcoholes benéficos Q-OH sustituidos en la posición meta, a partir de las combinaciones de bromuros aromáticos y ácidos borónicos proporcionadas en la Tabla A2.

TABLA A2

35

40

45

50

55

60

65

Q-OH	BROMURO	ÁCIDO BORÓNICO
Q2-OH		
Q3-OH		
Q5-OH		
Q6-OH		
Q7-OH		
Q8-OH		
Q9-OH		

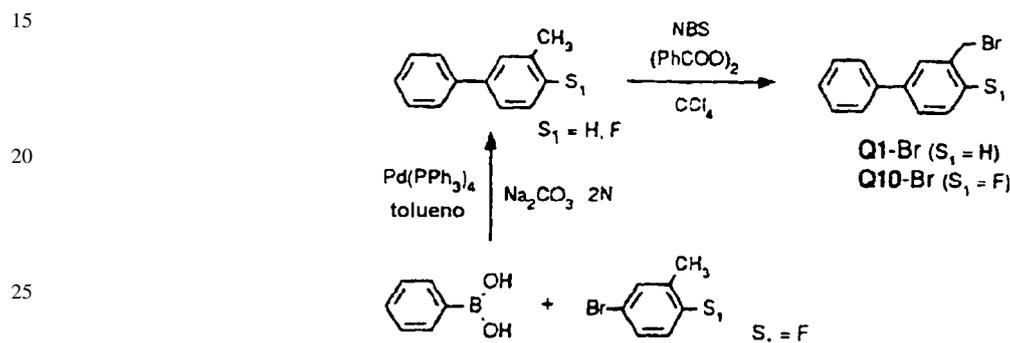
## ES 2 271 967 T3

Todos los Q-OH mencionados en la tabla A2 se convirtieron con éxito en sus correspondientes mesilatos, por medio de procedimientos habituales (por ejemplo, MsCl y Et<sub>3</sub>N en AcOEt). Sin embargo, en el caso de Q8-OH y Q9-OH, no se obtuvieron los correspondientes mesilatos, sino los correspondientes cloruros Q8-Cl y Q9-Cl, debido a la elaboración con HCl 2 N. Los dos últimos fueron también excelentes agentes alquilantes en la reacción representada en el Esquema A1.

*Producto intermedio Q1-Br, véase el Esquema A3*

Se sometió meta-fenil-tolueno ( $S_1 = H$ ) a bromación, mediante la acción de N-bromosuccinimida (NBS), en presencia de una cantidad catalítica de peróxido de dibenzoilo.

Esquema A3



*Procedimiento A3 (Esquema A3)*

Q1-Br:

Se disolvieron 3 g (29,8 mmoles) de 3-feniltolueno y 5,3 g (29,8 mmoles) de N-bromosuccinimida (NBS) en 30 ml de  $CCl_4$ . Se añadió una pequeña cantidad de peróxido de dibenzoilo, y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 10 h. Durante este periodo, se añadió una pequeña cantidad más de peróxido de dibenzoilo. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con  $CCl_4$  y agua. El sistema bifásico se hizo alcalino con NaOH 2 N, después de lo cual se agitó. La capa orgánica se lavó con NaOH 1 N y agua, y se secó posteriormente sobre  $MgSO_4$ . Después de la retirada del agente de secado, el disolvente se retiró a vacío, quedando 8,0 g de un residuo. El último se purificó mediante cromatografía en columna ( $SiO_2$ , fase móvil:  $Et_2O$ /éter de petróleo 1/9), proporcionando 5,3 g (21,5 mmoles, 72%) del Producto intermedio Q1-Br puro.

En el caso de Q10-Br, se preparó el 2-fluoro-5-feniltolueno deseado ( $S_1 = F$ ) a partir de ácido fenilborónico y 2-fluoro-5-bromotolueno, por medio de una reacción de Suzuki, de manera análoga al procedimiento A2. Véase el Esquema A3.

Q4:

*Ejemplo (Q4-OH), véase el Esquema A4*

La dimetilación del ácido 3-fenil-4-hidroxibenzoico (para la preparación, véase la Patente de EE.UU. 4.873.367), mediante la acción de MeI/ $KO^tBu$ , proporcionó el correspondiente éster metílico del ácido metoxibenzoico, que pudo ser reducido posteriormente ( $LiAlH_4$ ) a Q4-OH.

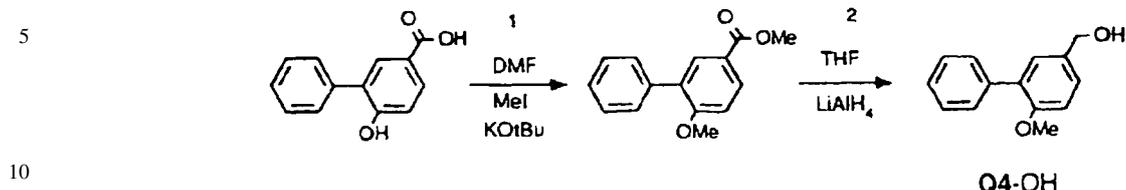
*Procedimiento A4 (Esquema A4)*

Etapa 1

Se disolvieron 4,0 g (19 mmoles) de ácido 3-fenil-4-hidroxibenzoico en 70 ml de DMF a la que se añadieron 4,6 g (41 mmoles) de  $KO^tBu$ , y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Después de este periodo se añadieron 3,0 g (21 mmoles) de MeI, y la mezcla de reacción se agitó durante 14 h a temperatura ambiente, y durante este periodo se añadió un segundo equivalente de MeI. El disolvente se retiró a vacío, quedando un residuo que se disolvió en AcOEt. La última disolución se agitó con NaOH 2 N. La fracción orgánica se secó sobre  $Na_2SO_4$ . Después de la retirada del agente de secado y del disolvente, se obtuvieron 3,65 g (16,0 mmoles, 84%) del éster metílico del ácido 3-fenil-4-metoxibenzoico bastante puro. Esta partida se usó sin más purificación para la reducción descrita en el Procedimiento A5.

# ES 2 271 967 T3

## Esquema A4



### Procedimiento A5 (Esquema A4)

15

#### Etapa 2

Se añadieron 0,68 g (18 mmoles) de  $\text{LiAlH}_4$  a 20 ml de THF seco, y se agitaron bajo atmósfera de nitrógeno. Posteriormente, se añadieron gota a gota a la mezcla de  $\text{LiAlH}_4/\text{THF}$  3,65 g (16,0 mmoles) del éster metílico del ácido 3-fenil-4-metoxi-benzoico disueltos en 60 ml de THF seco. La agitación continuó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió (hielo/agua), y se añadieron 0,7 ml de agua mezclada con THF, así como 1,4 ml de NaOH 2 N. Luego, la mezcla se sometió a reflujo durante 10 minutos, después de lo cual se filtró para retirar las sales. Las sales se lavaron con THF muy caliente, y las aguas de lavado se combinaron con las aguas de filtrado. Después de la retirada del disolvente a vacío, se obtuvieron 3,1 g (14,5 mmoles, 90%) de Q4-OH bastante puro. Esta partida se usó sin más purificación para la preparación del mesilato Q4-OMs, que se usó posteriormente en la reacción representada en el Esquema A1, conduciendo finalmente al compuesto A8.

20

25

#### Ejemplo 2

### Procedimiento B1 (Esquema B1)

Se disolvieron 3,74 g (17,0 mmoles) de piperazina I-H y 3,0 g (17,0 mmoles) de 2-fenilfenol en 80 ml de EtOH absoluto. Se añadieron 2,0 ml (24,0 mmoles) de  $\text{CH}_2\text{O}$  al 37%/H<sub>2</sub>O mientras se agitaba la disolución, y la agitación continuó durante 48 h. Después de este periodo, la mezcla de reacción se concentró a vacío, quedando un residuo que se sometió a cromatografía en columna de desarrollo rápido ( $\text{SiO}_2$ , fase móvil:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /éter de petróleo 1/1). Al principio se aisló la parte que no había reaccionado de 2-fenil-fenol, cambiando la fase móvil por medio de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  al 100% a  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  99/1, proporcionando 1,70 g (4,2 mmoles, 25%) de compuesto B1 como base libre. P.f.: 174-5°C. <sup>1</sup>H-RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 2,65 (agrupamiento, 8H), 3,83 (s, 2H), 4,27 (m, 4H), 6,48 (dd, J= 1,5 y J= 8 Hz, 1H), 6,59 (dd, J= 1,5 y J= 8 Hz, 1H), 6,76 (t, J= 8 Hz, 1H), 6,87 (t, J= 8 Hz, 1H), 7,05 (dd, J= 1,5 y J= 8 Hz, 1H), 7,28 (dd, J= 1,5 y J= 8 Hz, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,42 (t, J= 8 Hz, 2H), 7,61 (m, 2H), 11,4 (s ancho, 1H).

30

35

40

TABLA B

45

Compuesto N°	piperazina	Q	sal	punto de fusión °C
B1	I	11	base	174-5

50

#### Ejemplo 3

### Procedimiento C1 (Esquema C1)

55

#### Etapa 1

Se disolvieron 0,8 g (3,4 mmoles) de ácido 3-(3-metoxifenil)benzoico, bajo atmósfera de nitrógeno, en 15 ml de THF seco junto con 0,65 ml de  $\text{Et}_3\text{N}$ . La disolución se enfrió a 0°C, y se agitó mientras se añadían 0,42 ml de  $\text{tBuO}(\text{CO})\text{Cl}$ . Después de 30 minutos, se añadieron a la primera disolución 0,71 g (3,2 mmoles) de I-H disueltos en 5 ml de THF seco. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente, y la agitación continuó durante 16 h. Después de este periodo, la mezcla de reacción se trató con NaOH 2 N, y posteriormente el sistema bifásico se extrajo con AcOEt. La fracción orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ . Después de la retirada del agente de secado y la retirada del disolvente a vacío, quedó un residuo que se sometió a cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , fase móvil: AcOEt/éter de petróleo 1/1). Rendimiento: 0,75 g (1,7 mmoles, 52%) de la amida correspondiente.

60

65

## ES 2 271 967 T3

### Etapa 2

Se suspendieron 0,9 g de  $\text{LiAlH}_4$  en 20 ml de THF seco, y la última suspensión se llevó a temperatura de reflujo, después de lo cual se añadieron a la suspensión 0,7 g (1,6 mmoles) de la amida (producto de la etapa 1) disuelta en 15 ml de THF seco. El reflujo continuó durante 15 minutos, después de lo cual se enfrió la mezcla de reacción (hielo/agua), y se añadieron gota a gota y con mucha precaución, 0,9 g de  $\text{H}_2\text{O}$ . Posteriormente, se añadieron 1,8 ml de  $\text{NaOH}$  2 N y 0,9 g de  $\text{H}_2\text{O}$ , después de lo cual la mezcla se llevó de nuevo a temperatura de reflujo durante 20 minutos. El enfriamiento a temperatura ambiente y la filtración dejó un residuo que se lavó con  $\text{AcOEt}$ . Las aguas de filtrado y de lavado combinadas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ . Después de la retirada del agente de secado y la retirada del disolvente a vacío, quedó un residuo que se sometió a cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , fase móvil:  $\text{AcOEt}$ ). Rendimiento: 0,57 g (1,4 mmoles, 85%) de la base libre C1 pura. La última se disolvió en  $\text{AcOEt}$  y se transformó en su sal de  $\text{HCl}$  por adición de un equivalente de  $\text{HCl}$  1 N/ $\text{MeOH}$ , proporcionando 0,50 g de  $\text{C1.HCl}$  puro. P.f.: 165-7°C (desc.).  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 3,24 (ancho, 2H), 3,42-3,58 (agrupamiento, 4H), 3,64-3,84 (ancho, 2H), 3,90 (s, 3H), 4,26 (m, 4H), 4,30 (s, 2H), 6,67 (doblete ancho,  $J=8$  Hz, 2H), 6,79 (t,  $J=8$  Hz, 1H), 6,93 (m, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,38 (t,  $J=8$  Hz, 1H), 7,52 (t,  $J=8$  Hz, 1H), 7,65 (d ancho,  $J=8$  Hz, 1H), 7,69 (d ancho,  $J=8$  Hz, 1H), 7,92 (s ancho, 1H), 13,2 (ancho, 1H).

### Procedimiento C2 (Esquema C2)

20 Etapas 1 y 2

Estas reacciones son análogas al Procedimiento C1, etapas 1 y 2 (Esquema C1).

### Etapa 3

25 Se suspendieron 1,1 g (2,4 mmoles) del éster del ácido acético en 150 ml de  $\text{EtOH}$ , junto con 15 ml de  $\text{H}_2\text{O}$ , después de lo cual se añadieron 1,5 g (37,5 mmoles) de  $\text{NaOH}$ . La mezcla de reacción se agitó durante 16 h, después de lo cual el  $\text{EtOH}$  se retiró a vacío. La fracción restante se trató con una disolución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con una disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , y se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ . Después de la retirada del agente de secado y de la retirada del disolvente a vacío, quedó un residuo de 0,97 g (2,3 mmoles, 97%) que contenía el correspondiente derivado de fenol puro.

### Etapa 4

35 Se disolvieron 0,98 g (2,3 mmoles) del derivado de fenol (obtenido en la etapa 3) en 15 ml de acetona, a la que se añadieron 1,5 g de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  en polvo. Se añadieron, mientras se agitaba, 0,3 ml de  $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$ , después de lo cual la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 2 h. Después de que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente, el disolvente se retiró a vacío. A la fracción restante se añadieron 30 ml de  $\text{H}_2\text{O}$ , y posteriormente la mezcla se sometió a ebullición durante 45 minutos. Después de enfriar la mezcla, se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , y la fracción orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ . Después de la retirada del agente de secado y de la retirada del disolvente a vacío, quedó un residuo de 0,95 g (2,2 mmoles, 96%) del correspondiente derivado fenólico metilado en el O puro.

La síntesis del compuesto C4 fue similar a la descrita para C2.

45 En la Tabla C se resumen los compuestos.

TABLA C

50 d = descomposición

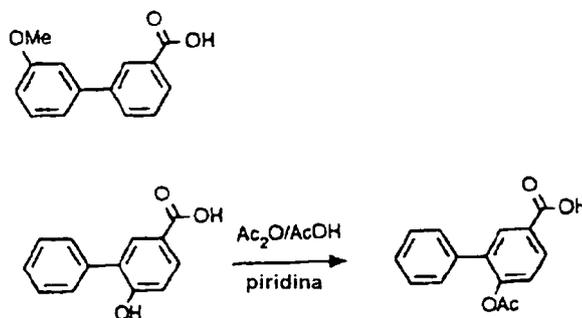
Compuesto N°	piperazina	Q	Sal	punto de fusión °C
C1	I	6	HCl	165-7 d
C2	I	12	base	197-8
C3	I	4	HCl	> 148 d
C4	XIV	12	HCl	255-7

65

## ES 2 271 967 T3

Productos intermedios usados en la ruta C

Esquema C3



Se preparó ácido 3-(3-metoxifenil)benzoico (Esquema C3) de manera similar al procedimiento descrito por W.G. Dauben *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 75, (1953), 4969-73. Se preparó ácido 3-fenil-4-acetoxibenzoico (Esquema C3) a partir de ácido 3-fenil-4-hidroxibenzoico mediante procedimientos habituales, véase el Esquema C3. La síntesis del último compuesto se ha descrito en la Patente de EE.UU. 4.873.367.

### Ejemplo 4

#### Procedimiento D1 (Esquema D1)

Se disolvieron, bajo atmósfera de nitrógeno, 0,4 g (2,8 mmoles) de 4-bromofenol en 5 ml de tolueno. A la última disolución se añadieron 97,5 mg (0,084 mmoles, 0,03 eq.) de  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ , 2,8 ml de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  2 N y 1,0 g (2,8 mmoles) de ácido borónico d1 ( $\text{S}_5 = \text{H}$ ) disuelto en 5 ml de EtOH muy caliente. La mezcla de reacción resultante se agitó vigorosamente a 90°C durante un periodo de 4 h. Después de que la mezcla de reacción hubo alcanzado la temperatura ambiente, se diluyó con AcOEt y un poco de agua. Luego, se extrajo con AcOEt, las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ . Después de la retirada del agente de secado, y la posterior retirada del disolvente a vacío, quedaron 1,52 g de un residuo que se sometió a cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , fase móvil: AcOEt/éter de petróleo 1/1). Rendimiento: 0,53 g (1,3 mmoles, 47%) de la base libre D22 pura. La base libre se convirtió en su sal de di-HCl (cristalización en AcOEt/éter), proporcionando  $\text{D22} \cdot 2\text{HCl}$ . P.f.: 222-7°C.  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-d}_6/\text{CDCl}_3$  4/1,  $\delta$ ): 3,14-3,30 (agrupamiento ancho, 4H), 3,34-3,56 (agrupamiento ancho, 4H), 4,23 (m, 4H), 4,42 (d,  $J = 4$  Hz, 2H), 6,46-6,58 (agrupamiento, 2H), 6,73 (t,  $J = 8$  Hz, 1H), 6,89 (m, 2H), 7,47 (t,  $J = 7$  Hz, 1H), 7,52-7,66 (agrupamiento, 4H), 7,99 (t,  $J = 1$  Hz, 1H), 9,40 (ancho, OH  $\text{N}^+ \text{H H}_2\text{O}$ ), 11,5 (ancho, 1H).

Conforme a las síntesis proporcionadas anteriormente, se prepararon los siguientes compuestos (Tabla D).

(Tabla pasa a página siguiente)

## ES 2 271 967 T3

TABLA D

d = descomposición

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

Compuesto N°	Piperazina	Q	Sal	punto de fusión °C
D1	I	9	HCl	185 d
D2	I	8	HCl	193 d
D3	I	16	base	141-3
D4	I	17	base	132-3
D5	I	18	HCl	178-80 d
D6	I	2	2HCl	199-201
D7	I	19	2HCl	188-90 d
D8	I	3	2HCl	228-30
D9	I	20	base	177-8
D10	I	21	2HCl	208-12 d
D11	I	22	2HCl	218-22
D12	I	23	2HCl	216-9
D13	I	24	2HCl	> 192 d
D14	I	25	2HCl	> 230 d
D15	I	26	2HCl	> 200 d
D16	I	27	2HCl	215-7 d
D17	I	28	2HCl	185-91
D18	I	29	2HCl	208-12
D19	I	30	2HCl	Vidrio
D20	I	31	2HCl	> 200 d
D21	I	32	base	124-5
D22	I	33	2HCl	222-7
D23	I	34	HCl	234-5

*Productos intermedios usados en la ruta D*

55

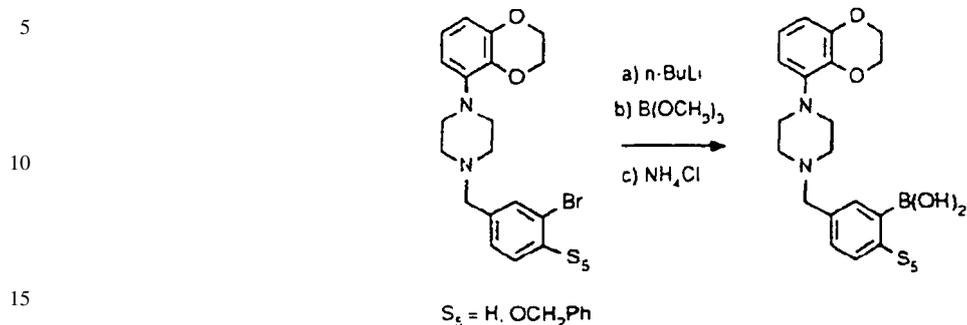
Los bromuros usados en los Esquemas D1 y D2 son fácilmente accesibles mediante métodos habituales o están disponibles comercialmente. Los ácidos borónicos aplicados en los esquemas D1 y D2 son fácilmente accesibles por medio de los correspondientes bromuros (Esquema D3), para procedimientos generales véase D. Janietz *et al.*, *Synthesis*, (1993), 33, y las referencias allí citadas.

60

65

# ES 2 271 967 T3

Esquema D3



20 Los bromuros usados ( $S_5 = \text{H, OCH}_2\text{Ph}$ , Esquema D3) son sintetizados de manera análoga al procedimiento descrito en el Procedimiento E3 (Esquema E3).

## Ejemplo 5

### Procedimiento E1 (Esquema E1)

25 Se disolvieron 5,1 g (12,0 mmoles) de 1-[(2-metoxi-5-bromofenil)metil]-4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-piperazina en 20 ml de tolueno, a los que se añadieron 12 ml de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , 2 N/ $\text{H}_2\text{O}$  y 0,45 g (0,39 mmoles, 0,03 eq.) de  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ . Luego, se añadieron a la disolución 1,46 g (12,0 mmoles) de ácido fenilborónico disueltos en 3 ml de EtOH caliente. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a una temperatura de 85°C. Después de un periodo de 30 4 h, se dejó que la mezcla de reacción bifásica alcanzara la temperatura ambiente, después de lo cual se separó la fracción orgánica (tolueno). La capa acuosa se extrajo con AcOEt. Las fracciones combinadas de tolueno y AcOEt se lavaron con agua y salmuera respectivamente, después de lo cual la fracción orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Después de la retirada del agente de secado, y la retirada posterior del disolvente a vacío, quedó un residuo que se sometió a 35 cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , fase móvil: AcOEt/éter de petróleo 1/2). La base libre pura aislada de E2 se disolvió en AcOEt/EtOH 1/1, y la última disolución se trató con 1 equivalente de HCl 1 N/EtOH. Rendimiento: 1,43 g (3,2 mmoles, 26%) de E2.HCl. P.f.: 240-2°C (desc.).  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-d}_6/\text{CDCl}_3$  4/1,  $\delta$ ): 3,1-3,3 (agrupamiento, 4H), 3,48 (agrupamiento, 4H), 3,93 (s, 3H), 4,23 (m, 4H), 4,41 (d,  $J = 5$  Hz, 2H), 6,48 (dd,  $J = 1$  Hz,  $J = 8$  Hz, 1H), 6,55 (dd,  $J = 1$  Hz,  $J = 8$  Hz, 1 Hz), 6,73 (t,  $J = 8$  Hz, 1 Hz), 7,20 (d,  $J = 9$  Hz, 1 H), 7,32 (m, 1H), 7,40 (t,  $J = 8$  Hz, 2H), 7,71 (m, 2H), 7,75 (dd,  $J = 2$  Hz,  $J = 9$  Hz, 1H), 8,04 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 11,1 (ancho, 1H).

### Procedimiento E2 (esquema E2)

40 Se disolvieron 3,0 g (5,9 mmoles) del compuesto E1 protegido con bencilo en el O en 35 ml de HCl concentrado, después de lo cual la mezcla de reacción se agitó y se llevó a temperatura de reflujo. Después de un periodo de 45 minutos, se añadieron 30 ml más de HCl concentrado, y el reflujo continuó durante otros 45 minutos. Después de este periodo, se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente, y el disolvente se retiró a vacío. El residuo se trató con una disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , y la última se extrajo con AcOEt. La fracción orgánica se lavó con salmuera, y posteriormente se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ . Después de la retirada del agente de secado, y la retirada posterior del disolvente a vacío, quedó un residuo que se sometió a cromatografía en columna de desarrollo rápido 50 ( $\text{SiO}_2$ , fase móvil:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  95/5). La base libre de E1 se aisló, y se convirtió en su sal de HCl por tratamiento con HCl 1 N/EtOH. La recrystalización con EtOH/ $\text{H}_2\text{O}$  proporcionó 1,45 g (3,2 mmoles, 54%) de E1.HCl puro.

Los compuestos mencionados anteriormente se resumen en la Tabla E.

55 TABLA E

d = descomposición

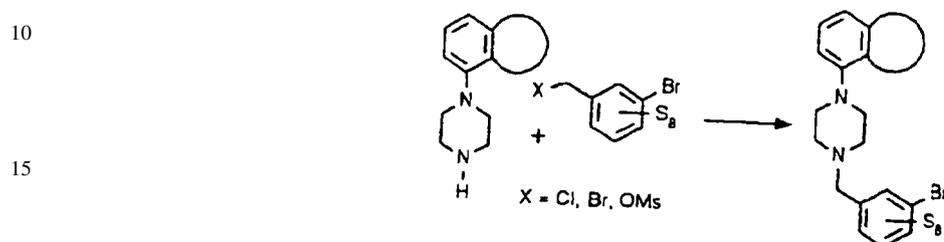
Compuesto N°	piperazina	Q	sal	punto de fusión °C
E1	I	13	HCl	> 190 d
E2	I	14	HCl	240-2 d
E3	XIV	15	HCl	271-3 d

## ES 2 271 967 T3

### Productos intermedios usados en la ruta E

Los bromuros usados para la reacción de Suzuki representada en el Esquema E1 pueden sintetizarse a partir de fenilpiperazinas y los productos intermedios de 3-bromofenilmetil-X sustituidos, en los que X pueden representar Cl, Br, u OMs (véase el Esquema E3).

Esquema E3



### Procedimiento E3 (Esquema E3)

Se añadieron 6,6 g (23,0 mmoles) de bromuro de (2-metoxi-5-bromofenil)metilo y 5,4 g (21 mmoles) de I-H.HCl a 80 ml de CH<sub>3</sub>CN, después de lo cual se añadieron 5,2 g (51,0 mmoles) de Et<sub>3</sub>N y una pequeña cantidad de KI. La mezcla de reacción se agitó y se mantuvo a temperatura de reflujo durante 16 h. Después de este periodo, la mezcla de reacción se filtró, y las aguas de filtrado se concentraron a vacío. El residuo se sometió a cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, fase móvil: AcOEt/éter de petróleo 1/2), conduciendo finalmente a 5,1 g (12,2 mmoles, 58%) de 1-[(2-metoxi-5-bromofenil)-metil]-4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)piperazina.

Los ácidos borónicos aplicados son accesibles fácilmente por medio de los bromuros correspondientes, para procedimientos generales véase D. Janietz *et al.*, *Synthesis*, (1993), 33, y las referencias allí citadas.

### Preparación del Producto intermedio XI-H conforme al Esquema A.i

#### Etapas 1 (Esquema A.i):

Se pusieron en un matraz 5,1 g (25 mmoles) de 1-(fenilmetil)hexahidro-5H-1,4-diazeepin-5-ona (para la preparación véase Dickerman *et al.*, *J. Org. Chem.*, 19, (1954), 1855-61) y 7,39 g (37,5 mmoles) de 7-bromobenzofurano, junto con 3,45 g (25 mmoles) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> seco y 0,48 g (2,5 mmoles) de CuI, y se calentaron a 120°C durante 90 h, mientras se agitaba la mezcla de reacción. Después de llevar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se añadieron 40 ml de tolueno. La última suspensión se filtró sobre Celite, y el residuo se lavó con tolueno caliente. Las aguas de lavado y de filtrado combinadas se evaporaron a vacío, quedando 12,4 g de un aceite marrón. El último se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y se trató respectivamente con NaOH 2 N, NaHCO<sub>3</sub> (sat.), y agua. La fracción orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. Después de la retirada del agente de secado y de la evaporación del disolvente a vacío, quedaron 11,7 g de un aceite marrón. El último residuo se sometió a cromatografía en columna de desarrollo rápido (SiO<sub>2</sub>, fase móvil: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 98/2), y proporcionó 5,7 g (83%) del producto deseado.

#### Etapas 2 (Esquema A.i):

Se añadieron gota a gota 5,9 g (18,6 mmoles) del producto de la etapa 1, disueltos en 40 ml de THF seco, a una mezcla de 2,14 g (55,8 mmoles) de LiAlH<sub>4</sub> en 100 ml de Et<sub>2</sub>O, y la agitación continuó durante 3 h. Después de este periodo, la mezcla de reacción se trató con 2,1 ml de H<sub>2</sub>O en THF, 4,2 ml de NaOH 2 N, y 2,4 ml de H<sub>2</sub>O, respectivamente. La agitación continuó durante 2 h, después de lo cual la mezcla de reacción se filtró sobre Celite, y el residuo se lavó con THF y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, respectivamente. Las aguas de lavado y de filtrado combinadas se evaporaron a vacío, quedando 5,4 g de un aceite marrón. El último residuo se sometió a cromatografía en columna de desarrollo rápido (SiO<sub>2</sub>, fase móvil: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 98/1), y proporcionó 4,83 g (85%) del análogo de diazepina.

#### Etapas 3 (Esquema A.i):

Se disolvieron, mientras se agitaba, 4,83 g (15,8 mmoles) del producto de la etapa 2 en 65 ml de 1,2-dicloroetano. Se añadieron gota a gota a la primera disolución, en un periodo de 10 minutos, y bajo una atmósfera de nitrógeno a 2-4°C, 2,3 g (15,8 mmoles) de Cl(CO)O(CHCl)CH<sub>3</sub> ("ACE-Cl") disueltos en 25 ml de 1,2-dicloroetano. Luego, la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 10 h. Después de este periodo, la mezcla de reacción se concentró a vacío, quedando 5,1 g de un residuo. El último se diluyó con MeOH, y la disolución obtenida se sometió a reflujo durante 16 h. Después de llevar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, el disolvente se retiró a vacío, quedando 4,2 g de un residuo, que se sometió a cromatografía en columna de desarrollo rápido (SiO<sub>2</sub>, fase móvil: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 92/7,5/0,5). Rendimiento: 2,8 g (82%) de 1-(7-benzofuranil)hexahidro-1,4-diazeepina.

## ES 2 271 967 T3

*Preparación de XV-H, véase el esquema A.iii*

Etapa 1 (Esquema A.iii):

5 Se disolvieron 3,94 g (21,9 mmoles) de 7-nitro-2-benzoxazolinona (para la preparación del último compuesto, véase la Patente Europea EP 0189612 y las referencias allí citadas) en 40 ml de DMSO, después de lo cual se añadieron 1,72 g de KOH en polvo al 85% (26,2 mmoles). Mientras se agitaba y enfriaba (agua), se añadieron gota a gota, durante un periodo de 10 minutos, 3,72 g (26,2 mmoles) de MeI disueltos en 6 ml de DMSO. La agitación continuó a temperatura ambiente durante 16 h, y durante el último periodo se añadió más cantidad de MeI (0,5 g). Después de  
10 la compleción de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua, después de lo cual se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera respectivamente, después de lo cual la fracción orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. Después de la retirada del agente de secado y la evaporación del disolvente a vacío, quedaron 4,1 g de un residuo sólido. La cromatografía en columna de desarrollo rápido (SiO<sub>2</sub>, fase móvil: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) del último proporcionó 3,6 g (85%) de 3-metil-7-nitro-2-benzoxazolinona pura.

15

20

25

30

35

40

45

50

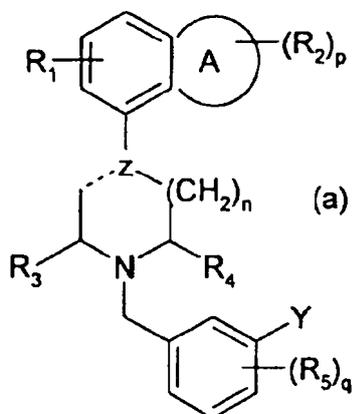
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Los compuestos que tienen la fórmula (a):

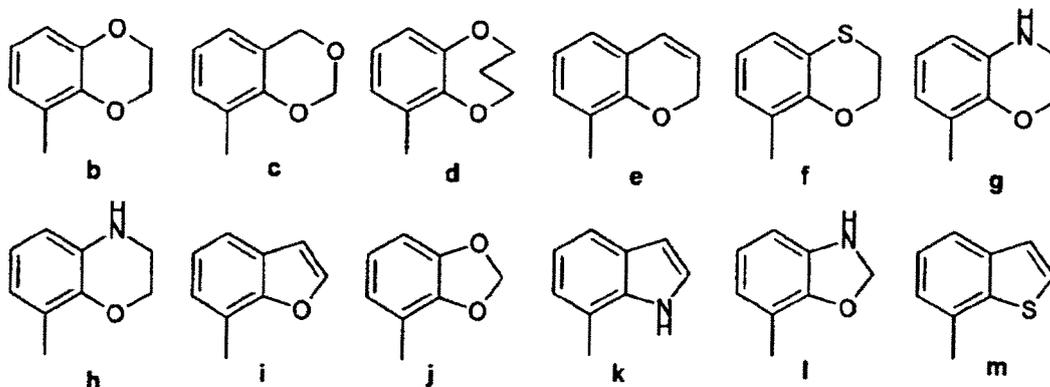


en la que

- 25  
30  
35  
40
- A representa un grupo heterocíclico de 5-7 átomos en el anillo, en el que están presentes 1-3 heteroátomos del grupo de O, N y S,
  - R<sub>1</sub> es hidrógeno o flúor,
  - R<sub>2</sub> es alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, o un grupo oxo, y p es 0, 1 ó 2,
  - Z representa carbono o nitrógeno, y la línea de puntos es un enlace sencillo cuando Z es nitrógeno, y un enlace sencillo o doble cuando Z es carbono,
  - R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>,
  - n tiene el valor de 1 ó 2,
  - R<sub>5</sub> es halógeno, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-4</sub> o alquilo C<sub>1-4</sub>, y q es 0, 1, 2 ó 3,
  - Y es fenilo, furanilo o tienilo, grupos que pueden estar sustituidos con 1-3 sustituyentes del grupo de hidroxilo, halógeno, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, ciano, aminocarbonilo, mono- o di-(alquil C<sub>1-4</sub>)-aminocarbonilo,

y sus sales.

45 2. Los compuestos conforme a la reivindicación 1, **caracterizados** porque A, junto con el grupo fenílico, representa un grupo de fórmula b-m:



en la que

65 R<sub>1</sub> y (R<sub>2</sub>)<sub>p</sub> tienen el significado dado en la reivindicación 1, y n es 1, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, (R<sub>5</sub>)<sub>q</sub>, Y y Z tienen el significado dado en la reivindicación 1, y sus sales.

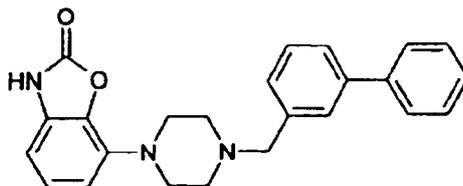
## ES 2 271 967 T3

3. Los compuestos conforme a la reivindicación 2, **caracterizados** porque A, junto con el grupo fenílico, representa un grupo de fórmula (b), o un grupo de fórmula (I), que está sustituido en el anillo heterocíclico con un grupo oxo, y Y es fenilo que puede estar sustituido como se ha mencionado en la reivindicación 1, y Z es nitrógeno, y sus sales.

5 4. Los compuestos conforme a la reivindicación 3, **caracterizados** porque  $R_3$  y  $R_4$  son hidrógeno,  $R_5$  es hidroxilo, metoxi o halógeno, q es 0, 1, 2 ó 3, y Y tiene el significado dado en la reivindicación 3, y sus sales.

5. El compuesto conforme a la reivindicación 4, **caracterizado** porque A, junto con el grupo fenílico, es el grupo de fórmula (I) que está sustituido en el anillo heterocíclico con un grupo oxo,  $R_1$  es hidrógeno, q es 0 (cero), y Y es fenilo, que tiene de este modo la fórmula:

15



20

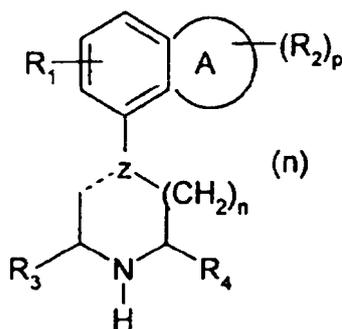
y sus sales.

25

6. Un método para la preparación de los compuestos conforme a la reivindicación 1:

a) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (n)

30

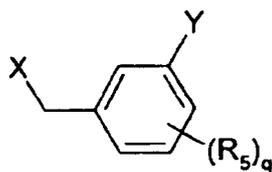


35

40

con un compuesto de fórmula

45



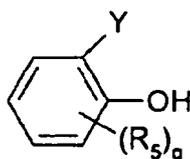
50

en la que X es un grupo saliente; o

55

b) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (n) con un compuesto de fórmula

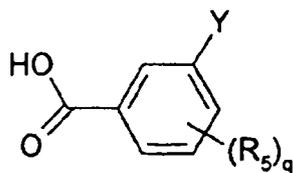
60



65

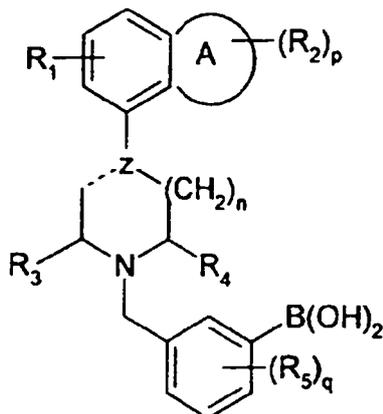
y formaldehído; o

c) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (n) con un compuesto de fórmula



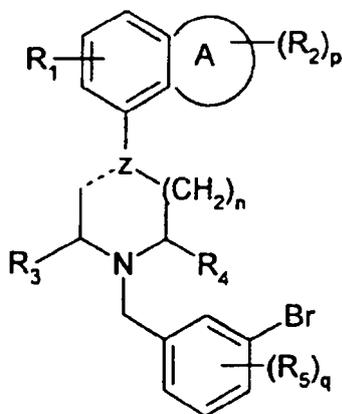
10 seguido por reducción del grupo ceto; o

d) la reacción de un compuesto de fórmula



con un compuesto Y-Br; o

e) la reacción de un compuesto de fórmula



con un compuesto de fórmula



en cuyas fórmulas los símbolos tienen los significados dados en la reivindicación 1.

60 7. Las composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1-5, o una de sus sales, como componente activo.

8. Un método para la preparación de composiciones farmacéuticas, **caracterizado** porque una composición conforme a la reivindicación 7 se prepara introduciendo el compuesto en una forma adecuada para administración.

65 9. Un compuesto conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1-5, o una de sus sales, para usar en medicina.

10. El uso de un compuesto conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1-5, o una de sus sales, para la preparación de un medicamento para tratar trastornos del sistema nervioso central.

## ES 2 271 967 T3

11. El uso conforme a la reivindicación 10, **caracterizado** porque dichos trastornos del sistema nervioso central son la enfermedad de Parkinson, agresividad, trastornos de ansiedad, autismo, vértigo, depresión, trastornos cognitivos o de memoria, esquizofrenia y otros trastornos psicóticos.

5 12. El uso de un compuesto conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1-5, o una de sus sales, para la preparación de un medicamento para tratar la esquizofrenia.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65