



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 299 578**

51 Int. Cl.:

C07D 213/36 (2006.01) **C07D 213/82** (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) **A61K 31/496** (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01) **A61K 31/551** (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01) **A61P 37/08** (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01) **A61P 9/10** (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01) **C07D 213/81** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **02736189 .8**

86 Fecha de presentación : **27.06.2002**

87 Número de publicación de la solicitud: **1400513**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **24.03.2004**

54 Título: **Compuesto diamina cíclico asimétrico.**

30 Prioridad: **29.06.2001 US 893699**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.06.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.06.2008

73 Titular/es: **Kowa Co., Ltd.**
6-29, Nishiki 3-chome Naka-ku
Nagoya-shi, Aichi 460-8625, JP

72 Inventor/es: **Kodama, Tatsuhiko;**
Tamura, Masahiro;
Oda, Toshiaki;
Yamazaki, Yukiyoishi;
Nishikawa, Masahiro;
Doi, Takeshi;
Kyotani, Yoshinori y
Takemura, Shunji

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 299 578 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

Compuesto diamina cíclico asimétrico.

5 **Antecedentes de la invención****Campo de la invención**

10 La presente invención se refiere a nuevos compuestos diaminas cíclicas que tienen efectos inhibidores sobre la adhesión celular y sobre la infiltración celular y son útiles como agentes antiasmáticos, agentes antialérgicos, agentes antirreumáticos, agentes antiarterioescleróticos o agentes antiinflamatorios, y a medicamentos que contienen tales compuestos.

Descripción de los antecedentes

15 En varias enfermedades inflamatorias, se observa infiltración de leucocitos en los lugares inflamatorios. Por ejemplo, se ha descrito la infiltración de eosinófilos en los bronquios en el asma (Ohkawara, Y. y col., *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 12, 4-12 (1995)), la infiltración de macrófagos y de linfocitos T en la aorta en la arterioesclerosis (Sakai, A. y col., *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 17, 310-316 (1997)), la infiltración de linfocitos T y de eosinófilos en la piel en la dermatitis atópica (Wakita y col., *J. Cutan. Pathol.*, 21, 33-39 (1994)) o en la dermatitis de contacto (Satoh, T. y col., *Eur. J. Immunol.*, 27, 85-91 (1997)) y la infiltración de diferentes leucocitos en el tejido sinovial reumatoide (Tak, P.P. y col., *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 77, 236-242 (1995)), etc.

25 La infiltración de estos leucocitos es estimulada por citoquinas, quimioquinas, lípidos y complementos producidos en los lugares inflamatorios (Albelda, S.M. y col., *FASEB J.*, 8, 504-512 (1994)). Los leucocitos activados se adhieren a las células endoteliales vasculares a través de una interacción denominada rodamiento o fijación a las células endoteliales activadas de igual modo. Posteriormente, los leucocitos migran a través del endotelio para infiltrarse en los lugares inflamatorios (Springer, T.A., *Annu. Rev. Physiol.*, 57, 827-872 (1995)). En la adhesión de los leucocitos a las células endoteliales vasculares durante este proceso, diferentes moléculas de adhesión celular tales como una superfamilia de inmunoglobulinas (ICAM-1, VCAM-1, etcétera), una familia de selectinas (selectina E y similares), una familia de integrinas (LFA-1, VLA-4 y similares) y CD44, que son inducidas en la superficie de las células por estimulación mediante citoquinas o similares, desempeñan funciones importantes ("Rinsho Meneki (Clinical Immune)", 30, Suplemento 18 (1998)) y su ha observado una relación entre el estado de enfermedad y la expresión aberrante de las moléculas de adhesión celular.

35 Por consiguiente, un agente capaz de inhibir la adhesión celular puede ser útil como agente para prevenir y tratar enfermedades alérgicas tales como el asma bronquial, la dermatitis, la rinitis y la conjuntivitis; enfermedades autoinmunes tales como la artritis reumatoide, la nefritis, enfermedades intestinales inflamatorias, la diabetes y la arterioesclerosis; y enfermedades inflamatorias crónicas. De hecho, se ha descrito que anticuerpos contra moléculas de adhesión en los leucocitos tales como LFA-1, Mac-1 y VLA-4 o anticuerpos contra ICAM-1, VCAM-1, selectina P, selectina E, etcétera, en las células endoteliales vasculares, que resultan ligandos de las mismas, inhiben la infiltración de leucocitos en lugares inflamatorios en modelos animales. Por ejemplo, anticuerpos neutralizantes contra VCAM-1 y VLA-4, que es un contra-receptor de la misma, pueden retrasar el desarrollo de diabetes en un modelo de ratón NOD que produce espontáneamente la diabetes (Michie, S.A. y col., *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, 231, 65-83 (1998)). Se ha descrito también que un anticuerpo contra VLA-4 o ICAM-1 y su contra-receptor, LFA-1, inhibe la infiltración de eosinófilos en un modelo de conjuntivitis alérgica en cobayo y en ratón (Ebihara y col., *Current Eye Res.*, 19, 20-25 (1999); Whitcup, S.M. y col., *Clin. Immunol.*, 93, 107-113 (1999)) y un anticuerpo monoclonal contra VCAM-1 inhibe la infiltración de leucocitos en un modelo de colitis inducida por DSS en ratón, atenuando la colitis (Soriano, A. y col., *Lab. Invest.*, 80, 1541-1551 (2000)). Además, un anticuerpo anti-VLA-4 y un anticuerpo anti-CD44 reducen la incidencia de síntomas de la enfermedad en un modelo de artritis por colágeno en ratón (Zeidler, A. y col., *Autoimmunity*, 21, 245-252 (1995)). Incluso en ratones deficientes en moléculas de adhesión celular, se observa una inhibición de la infiltración de leucocitos en tejidos inflamatorios, igual que en los modelos inflamatorios (Bendjelloul, F. y col., *Clin. Exp. Immunol.*, 119, 57-63 (2000); Wolynec, W.W. y col., *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 18, 777-785 (1998); Bullard, D.C. y col., *Immunol.*, 157, 3153-3158 (1996)).

55 Sin embargo, es difícil desarrollar fármacos basados en anticuerpos debido a que son polipéptidos y por tanto la administración oral es un problema. Además, los posibles efectos colaterales debido a la antigenicidad y a reacciones alérgicas representan un problema.

60 Por otra parte, ha habido varias investigaciones sobre compuestos de bajo peso molecular que tienen un efecto inhibidor sobre la adhesión celular con vistas a permitir la administración oral. Estos compuestos incluyen derivados de benzotiofeno (Boschelli, D.H. y col., *J. Exp. Med.*, 38, 4597-4614 (1995)), derivados de naftaleno (Solicitud de Patente Japonesa Dejada Abierta N° 10-147568), derivados del ácido hidroxibenzoico (Solicitud de Patente Japonesa Dejada Abierta N° 10-182550), lignanos (Solicitud de Patente Japonesa Dejada Abierta N° 10-67656), derivados de benzotiazol 2-sustituídos (Solicitud de Patente Japonesa Dejada Abierta N° 2000-086641 a través de la ruta PCT), compuestos de pirazina condensada (Solicitud de Patente Japonesa Dejada Abierta N° 2000-319377 a través de la ruta PCT), 2,6-dialquil-4-sililfenol (Solicitud de Patente Japonesa Dejada Abierta N° 500970 a través de la ruta PCT), etcétera. Sin embargo, con frecuencia el objetivo no ha sido conseguido suficientemente bajo las circunstancias. Los

compuestos diaminas cíclicas descritos en la Solicitudes de Patente Japonesa Dejadas Abiertas N^{os} 9-143075 y 11-92282 no presentan un efecto inhibitor suficiente sobre la adhesión celular, y por tanto existe la demanda de una mejora adicional de su actividad.

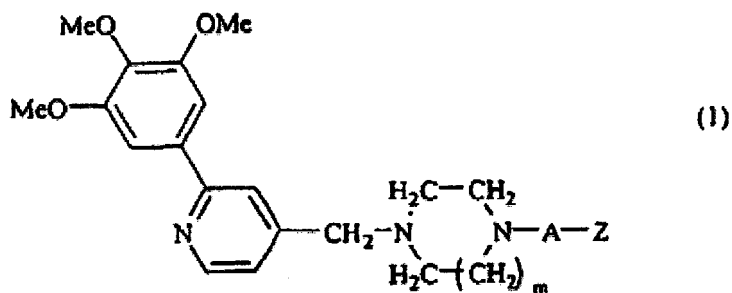
5 Las solicitudes copendientes EP-A-1403249 y EP-A-1400521 describen compuestos diaminas cíclicas que tienen efectos inhibidores sobre la adhesión celular y sobre la infiltración celular y que son útiles para la prevención y el tratamiento de la alergia, el asma, el reumatismo, la arterioesclerosis y la inflamación.

10 Un objeto de la presente invención es proporcionar una sustancia que tenga efectos inhibidores sobre la adhesión celular y sobre la infiltración celular, además de excelentes efectos antiasmáticos, efectos antialérgicos, efectos antirreumáticos, efectos antiarterioescleróticos y efectos antiinflamatorios.

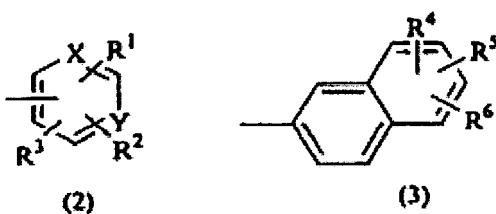
Resumen de la invención

15 Teniendo en cuenta las circunstancias anteriores, los presentes inventores llevaron a cabo una extensa investigación para encontrar una sustancia que inhibiera la adhesión celular y la infiltración celular. Como resultado, nosotros encontramos que los compuestos representados por la fórmula general (1) tienen excelentes efectos inhibidores de la adhesión celular y efectos inhibidores de la infiltración celular, y son útiles como agentes antialérgicos, agentes antiasmáticos, agentes antirreumáticos, agentes antiarterioescleróticos o agentes antiinflamatorios.

20 La presente invención proporciona un compuesto diamina cíclica asimétrica representado por la fórmula general (1) siguiente:



40 en la cual A es $(\text{CH}_2)_n$, $(\text{CH}_2)_n\text{-CH=CH}$, $\text{CO-(CH}_2)_n$ o $\text{CO-(CH}_2)_n\text{-CH=CH}$, donde n es un número de 0 a 3; Z representa una fórmula (2) o (3):



55 en las cuales R¹, R², R⁴, R⁵ y R⁶ son iguales o diferentes entre sí y son individualmente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo alcoxi, un átomo de halógeno o un grupo nitro; R³ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo alcoxi, un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo naftilo o un grupo fenilo que puede estar sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de grupos alquilo, grupos alcoxi, átomos de halógeno, un grupo nitro y un grupo fenilo; y X e Y son iguales o diferentes entre sí y son individualmente CH o un átomo de nitrógeno; y m es un número 1 ó 2;

60 una sal de adición de ácido del mismo, o un hidrato del mismo, con la condición de que el compuesto no sea N,N'-bis[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina o N,N'-bis[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]homopiperazina.

65 De acuerdo con la presente invención, se proporciona también un medicamento que contiene el compuesto diamina cíclica anterior, una sal de adición de ácido del mismo o un hidrato del mismo como ingrediente activo.

ES 2 299 578 T3

De acuerdo con la presente invención, se proporciona además una composición medicinal que contiene el compuesto diamina cíclica anterior, la sal de adición de ácido del mismo o el hidrato del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 De acuerdo con la presente invención, se proporciona además la utilización del compuesto diamina cíclica anterior, de una sal de adición de ácido del mismo o de un hidrato del mismo para la producción de un medicamento.

10 De acuerdo con la presente invención, se proporciona todavía además la utilización del compuesto diamina cíclica anterior, de una sal de adición de ácido del mismo o de un hidrato del mismo para la producción de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad causada por la adhesión celular y/o la infiltración celular, seleccionada de alergia, asma, inflamación, reumatismo y arterioesclerosis.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

15 Los grupos alquilo representados por R¹ a R⁶ son preferiblemente grupos alquilo C₁-C₆, y ejemplos específicos preferibles incluyen los grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, ter-butilo, pentilo y hexilo, siendo particularmente preferidos los grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo y ter-butilo.

20 Los grupos alcoxi representados por R¹ a R⁶ son preferiblemente grupos alcoxi C₁-C₆, y ejemplos específicos preferibles incluyen los grupos metoxi, etoxi, isopropoxi, n-butoxi e isobutoxi, siendo particularmente preferidos los grupos metoxi, etoxi e isopropoxi. Los átomos de halógeno representados por R¹ a R⁶ incluyen átomos de cloro, bromo, flúor y yodo.

25 R³ puede ser un grupo fenilo que puede estar sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de grupos alquilo, grupos alcoxi, átomos de halógeno, un grupo nitro y un grupo fenilo, y como ejemplos de los sustituyentes en dicho grupo fenilo pueden mencionarse los mismos grupos y átomos que los grupos alquilo, los grupos alcoxi y los átomos de halógeno anteriormente mencionados.

30 (CH₂)_n es preferiblemente metileno, etileno o trimetileno. (CH₂)_n-CH=CH es preferiblemente CH₂CH=CH, (CH₂)₂-CH=CH o (CH₂)₃-CH=CH. CO-(CH₂)_n es preferiblemente CO o CO-CH₂. CO-(CH₂)_n-CH=CH es preferiblemente CO-CH=CH.

35 Ejemplos del anillo con X e Y de la fórmula (2) incluyen anillos de benceno, piridina y pirimidina.

No se impone ninguna limitación particular a las sales de adición de ácido de los compuestos (1) de acuerdo con la presente invención siempre que sean sales farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, ejemplos de las sales de adición de ácido incluyen las sales de adición de ácido de ácidos minerales tales clorhidratos, bromhidratos, yodhidratos, sulfatos y fosfatos; y sales de adición de ácido de ácidos orgánicos tales como benzoatos, metanosulfonatos, etanosulfonatos, bencenosulfonatos, p-toluénsulfonatos, oxalatos, maleatos, fumaratos, tartratos, citratos y acetatos.

Los compuestos (1) de acuerdo con la presente invención pueden estar presentes en forma de solvatos tipificados por hidratos, y los solvatos pueden estar también incluidos en la presente invención.

45 El compuesto (1) de acuerdo con la presente invención puede ser preparado de acuerdo con, por ejemplo, los procesos a, b o c siguientes:

50 (Esquema pasa a página siguiente)

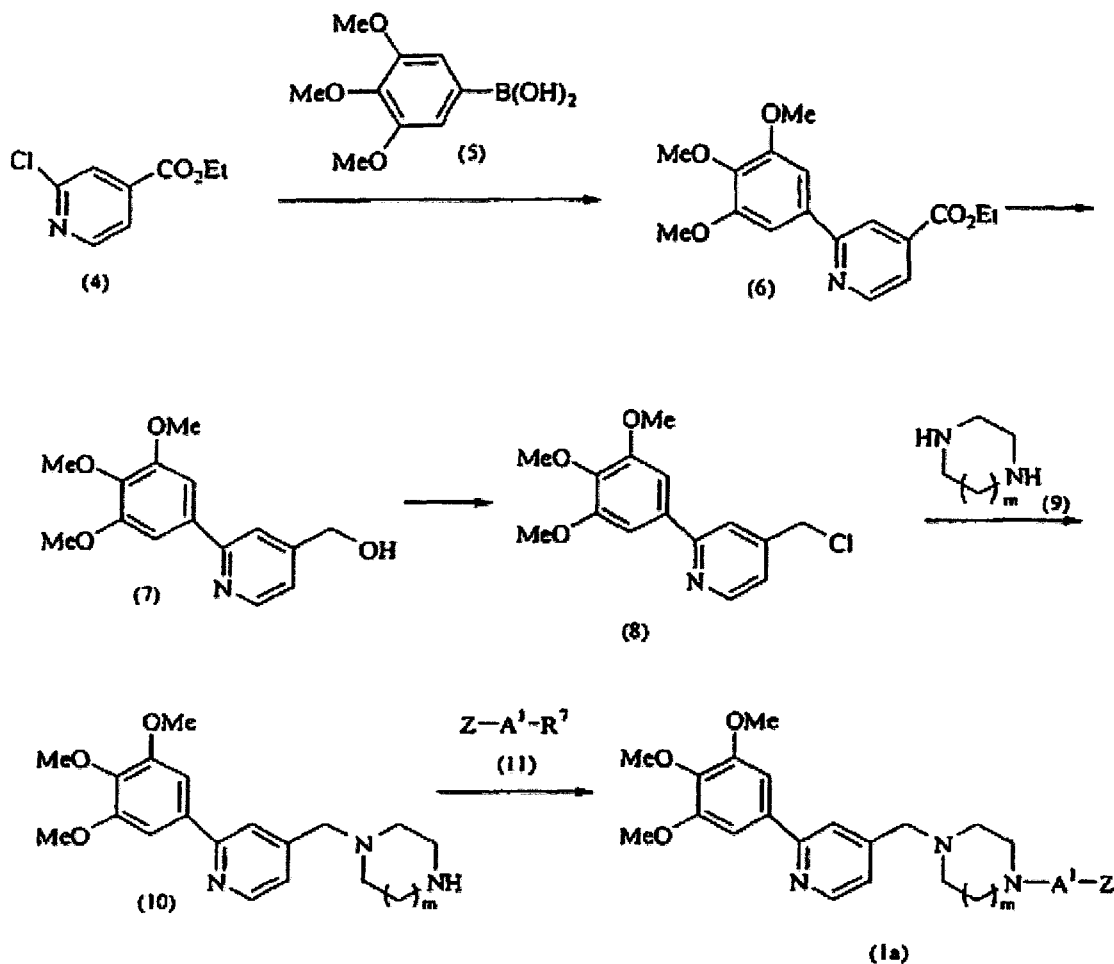
55

60

65

Proceso a:

Un proceso sintético en el caso en el que A sea $(\text{CH}_2)_n$ o $(\text{CH}_2)_n\text{-CH=CH}$, en el cual se introduce un grupo 2-(3,4,5-trimetoxi)piridilmetilo en una diamina (9) antes de la introducción de A-Z.

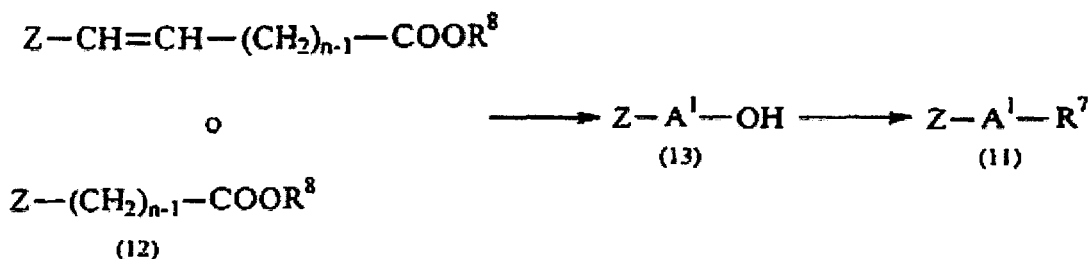


donde R^7 es un átomo de halógeno o un grupo alquilsulfoniloxi o arilsulfoniloxi, A^1 es $(\text{CH}_2)_n$ o $(\text{CH}_2)_n\text{-CH=CH}$ y m y Z tienen los mismos significados que los definidos anteriormente.

Más específicamente, se hace reaccionar 2-cloroisonicotinato de etilo (4) con ácido 3,4,5-trimetoxifenilborónico (5) a una temperatura desde 0°C hasta temperatura de reflujo, preferiblemente a 90°C durante un tiempo de 10 minutos a varios días, preferiblemente durante una noche en presencia de un catalizador metálico tal como éster de titanio(trifenilfosfina)paladio (0) en una mezcla de un solvente tal como tolueno, benceno, tetrahidrofurano (THF), dioxano o acetonitrilo y carbonato de sodio 2 M, obteniéndose de este modo un compuesto (6). Este compuesto se hace reaccionar con hidruro de litio y aluminio a una temperatura desde -20°C hasta temperatura ambiente, preferiblemente a 0°C durante un tiempo de varios minutos a varias horas, preferiblemente 30 minutos en THF, produciéndose este modo un alcohol (7). El alcohol (7) es agitado junto con cloruro de tionilo a una temperatura desde -20°C hasta temperatura ambiente, preferiblemente a 0°C , durante un tiempo de 1 hora a varios días, preferiblemente 5 horas en un solvente tal como cloroformo, diclorometano, acetato de etilo, éter, THF o dioxano, obteniéndose de este modo un derivado clorado (8). El derivado clorado (8) y una diamina (9) son agitados a una temperatura desde temperatura ambiente a 100°C , preferiblemente a temperatura ambiente durante un tiempo de 1 hora a varios días, preferiblemente 5 horas en presencia de carbonato de potasio en un solvente tal como N,N-dimetilformamida (DMF), dimetil sulfóxido (DMSO) o acetonitrilo, obteniéndose de este modo un compuesto monosustituido (10). El compuesto (10) es condensado con un compuesto (11), obteniéndose de este modo un compuesto (1a) de acuerdo con la presente invención. La reacción de condensación se lleva a cabo agitando los reactivos a una temperatura desde temperatura ambiente a 100°C , preferiblemente a 70°C durante un tiempo de 1 hora a varios días, preferiblemente 2 horas en presencia de carbonato de potasio en un solvente tal como DMF, DMSO o acetonitrilo.

Como átomo de halógeno representado por R^7 , se prefiere cloro o bromo. Como grupo alquilsulfoniloxi, se prefiere un grupo metanosulfoniloxi. Como grupo arilsulfoniloxi, se prefiere un grupo p-toluénsulfoniloxi.

El compuesto (11) puede ser preparado de acuerdo con, por ejemplo, la fórmula de reacción siguiente:

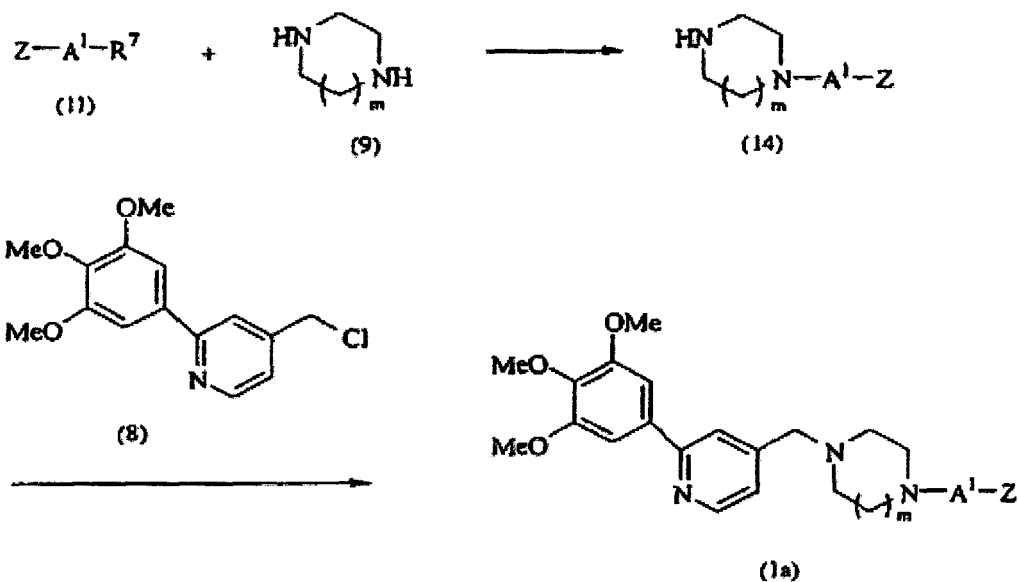


en la que R⁸ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, A¹ es (CH₂)_n o (CH₂)_n-CH=CH y Z y R⁷ tienen los mismos significados que se definieron anteriormente.

Más específicamente, un ácido carboxílico o su derivado éster (12) es reducido con un agente reductor tal como hidruro de litio y aluminio para dar un alcohol (13). El alcohol se hace reaccionar posteriormente con un agente halogenante tal como cloruro de tionilo, o con un agente metanosulfonilante, obteniéndose de este modo el compuesto (11). La reacción de reducción se lleva a cabo de la misma manera que en la síntesis del compuesto (7). La reacción del alcohol (13) con cloruro de tionilo en el caso de la halogenación, o con cloruro de metanosulfonilo en el caso de la metanosulfonilación, es llevada a cabo preferiblemente mediante agitación de los reactivos a una temperatura de -20°C hasta temperatura ambiente, preferiblemente a 0°C durante un tiempo de 1 hora a varios días, preferiblemente 5 horas en un solvente tal como cloroformo, diclorometano, acetato de etilo, éter, THF o dioxano para el cloruro de tionilo, o en presencia de una base tal como trietilamina o piridina en un solvente tal como cloroformo, diclorometano, acetato de etilo, éter, THF, dioxano o piridina para el cloruro de metanosulfonilo.

Proceso b:

Un proceso sintético en el caso en el que A sea (CH₂)_n o (CH₂)_n-CH=CH, en el cual un grupo 2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridilmetilo es introducido en una diamina (9) después de la introducción de A-Z.

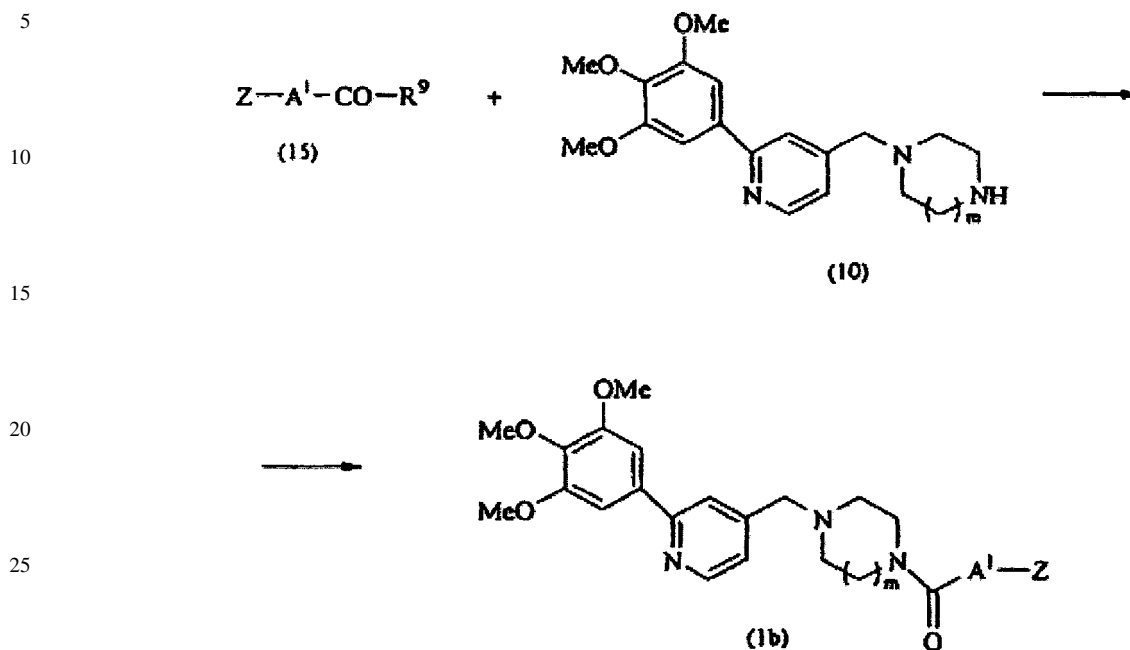


donde A¹ es (CH₂)_n o (CH₂)_n-CH=CH y Z, R⁷ y m tienen los mismos significados que los definidos anteriormente.

Más específicamente, un compuesto (11) es condensado con una diamina (9) para dar lugar a un compuesto monosustituido (14). Este compuesto (14) se hace reaccionar con un compuesto (8), obteniéndose de este modo un compuesto (1a) de acuerdo con la presente invención. En esta reacción, la reacción de condensación del compuesto (11) con la diamina (9) y la reacción de condensación del compuesto (14) con el compuesto (8) pueden ser llevadas a cabo bajo las mismas condiciones que las reacciones de los compuestos (10) y (11) y de los compuestos (8) y (9).

Proceso c:

Un proceso sintético en el caso en el que A sea $\text{CO}-(\text{CH}_2)_n$ o $\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}=\text{CH}$.



30 donde R^9 es un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo, A' es $(\text{CH}_2)_n$ o $(\text{CH}_2)_n-\text{CH}=\text{CH}$ y Z y m tienen los mismos significados que los definidos anteriormente.

Más específicamente, un compuesto (15), que es un cloruro de ácido o un ácido carboxílico, es condensado con un compuesto (10), obteniéndose de este modo un compuesto (1b) de acuerdo con la presente invención. La reacción del cloruro de ácido (15) con el compuesto (10) se lleva a cabo mediante, por ejemplo, agitación de los reactivos a una temperatura desde 0°C hasta la temperatura de reflujo, preferiblemente a temperatura ambiente durante un tiempo de 1 hora a varios días, preferiblemente durante 5 horas en un solvente tal como cloroformo o diclorometano. La reacción del ácido carboxílico (15) con el compuesto (10) se lleva a cabo, por ejemplo, haciendo que los reactivos reaccionen a una temperatura desde 0°C hasta la temperatura de reflujo, preferiblemente a temperatura ambiente durante un tiempo de 10 minutos a varios días, preferiblemente 6 horas en presencia de un agente de deshidratación-condensación tal como dicitclohexilcarbodiimida, clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (clorhidrato de carbodiimida soluble en agua) o diisopropilcarbodiimida en un solvente tal como cloroformo o diclorometano.

Los compuestos (1) de acuerdo con la presente invención son obtenidos mediante cualquiera de los procesos anteriormente descritos y pueden ser purificados posteriormente mediante la utilización de un medio de purificación habitual tal como recristalización o cromatografía en columna, según sea necesario. También, según sea necesario, los compuestos pueden ser convertidos en las sales o solvatos deseados mediante métodos conocidos en la técnica.

Los compuestos (1) de acuerdo con la presente invención, o las sales de adición de ácido o los solvatos de los mismos así obtenidos tienen efectos inhibidores excelentes sobre la adhesión celular según se demuestra en los Ejemplos, que serán descritos posteriormente, y son útiles como medicamentos para el tratamiento o la prevención de enfermedades de animales, incluyendo humanos, tales como asma, alergia, reumatismo, arterioesclerosis e inflamación.

El medicamento de acuerdo con la presente invención comprende un compuesto (1), una sal del mismo o un solvato del mismo como ingrediente activo. La forma de administración puede ser seleccionada adecuadamente según sea necesario para la aplicación terapéutica deseada sin ninguna limitación particular, incluyendo preparaciones orales, inyecciones, supositorios, ungüentos, inhalaciones, gotas oculares, gotas nasales y emplastes. Una composición adecuada para ser utilizada en estas formas de administración puede ser preparada mediante combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable de acuerdo con el método de preparación convencional conocido públicamente por los expertos en la técnica.

Cuando se formula una preparación oral sólida, un excipiente y, opcionalmente, un aglutinante, un desintegrante, un lubricante, un colorante, un corrector del sabor, un corrector del olor, son añadidos al compuesto (1) y la composición resultante puede ser formulada en tabletas, tabletas revestidas, gránulos, polvos, cápsulas, etc., de acuerdo con métodos conocidos en la técnica. Como tales aditivos anteriormente descritos, puede utilizarse cualquier aditivo que sea utilizado de manera general en el campo farmacéutico. Ejemplos incluyen excipientes tales como lactosa, sacarosa, cloruro de sodio, glucosa, almidón, carbonato de calcio, caolín, celulosa microscristalina y ácido silícico; aglutinantes tales como agua, etanol, propanol, jarabe simple, solución de glucosa, solución de almidón, solución de gelatina,

ES 2 299 578 T3

carboximetil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil almidón, metil celulosa, etil celulosa, goma laca, fosfato de calcio y polivinil pirrolidona; desintegrantes tales como almidón seco, alginato de sodio, polvo de agar, hidrógeno-carbonato de sodio, carbonato de sodio, lauril sulfato de sodio, estearato de monoglicerilo y lactosa; lubricantes tales como talco purificado, sales del ácido esteárico, bórax y polietilén glicol; y correctores del sabor tales como sacarosa, corteza de naranja, ácido cítrico y ácido tartárico.

Cuando se formula una preparación líquida oral, se añade al compuesto (1) un corrector del sabor, un tampón, un estabilizante, un corrector del olor y/o similares, y la composición resultante puede ser formulada en preparaciones líquidas internas, preparaciones en jarabe, elixires, etc., de acuerdo con métodos conocidos en la técnica. En este caso, puede utilizarse vainillina como corrector del sabor, entre los mencionados anteriormente. Como tampón, puede mencionarse el citrato de sodio. Como ejemplos del estabilizante pueden mencionarse el tragacanto, la goma arábiga y la gelatina.

Cuando se formula una inyección, puede añadirse al compuesto (1) de acuerdo con la presente invención un agente para ajustar el pH, un tampón, un estabilizante, un agente de isotonicidad, un anestésico local y similares, y la composición resultante puede ser formulada en inyecciones subcutáneas, intramusculares e intravenosas de acuerdo con métodos conocidos en la técnica. Ejemplos de agentes para ajustar el pH y de tampones incluyen en este caso citrato de sodio, acetato de sodio y fosfato de sodio. Ejemplos del estabilizante incluyen piro-sulfito de sodio, EDTA, ácido tioglicólico y ácido tioláctico. Ejemplos del anestésico local incluyen clorhidrato de procaína y clorhidrato de lidocaína. Ejemplos del agente de isotonicidad incluyen cloruro de sodio y glucosa.

Cuando se formula un supositorio, una preparación de vehículo conocida en la técnica, por ejemplo polietilén glicol, lanolina, manteca de cacao, triglicéridos de ácidos grasos o similares y, opcionalmente, un surfactante tal como Tween (marca registrada) son añadidos al compuesto (1) y la composición resultante puede ser formulada en supositorios de acuerdo con métodos conocidos en la técnica.

Cuando se formula un ungüento, un material base, un estabilizante, un agente humectante y un conservante, que son utilizados generalmente, son mezclados con el compuesto (1) según sea necesario, y la combinación resultante es mezclada y formulada en ungüentos de acuerdo con métodos conocidos en la técnica. Ejemplos del material base incluyen parafina líquida, vaselina blanca, cera de abeja blanqueada, alcohol octildodecílico y parafina. Ejemplos del conservante incluyen p-hidroxibenzoato de metilo, p-hidroxibenzoato de etilo y p-hidroxibenzoato de propilo.

Además de las preparaciones anteriores, inhalaciones, gotas oculares y gotas nasales pueden ser también formuladas de acuerdo con métodos conocidos.

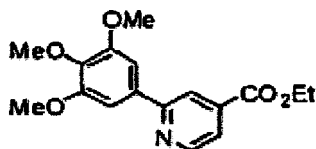
La dosis del medicamento de acuerdo con la presente invención varía según la edad, el peso y la condición del paciente que va a ser tratado, el método de administración y el número de veces de administración. Se prefiere, sin embargo, que el medicamento sea administrado en general oralmente o parenteralmente de una vez o en varias porciones a una dosis de 1 a 1.000 mg por día en términos del compuesto (1), para un adulto.

Ejemplos

La presente invención será descrita a continuación con más detalle mediante los ejemplos siguientes.

Ejemplo de Preparación 1

Síntesis de 2-(3,4,5-trimetoxifenil)isonicotinato de etilo



Se suspendieron ácido 3,4,5-trimetoxifenilborónico (20,64 g) y 2-cloroisonicotinato de etilo (19,06 g) en un solvente mixto de tolueno (200 ml) y THF (100 ml), y se añadieron a la suspensión carbonato de sodio 2 M (200 ml) y éster de titanio(trifenilfosfina)paladio(0) (5,93 g). La mezcla fue agitada durante una noche a 90°C bajo una atmósfera de argón. Se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción para separar la capa orgánica. La capa orgánica fue lavada con solución de cloruro de sodio saturada, secada sobre sulfato de magnesio anhidro y concentrada bajo presión reducida. El residuo fue purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 5:1) para obtener el compuesto del título.

Rendimiento: 27,70 g (85%).

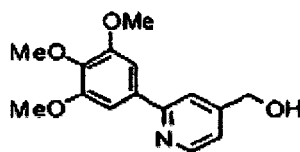
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,45 (t, 3H, J = 7,0 Hz), 3,92 (s, 3H), 3,99 (s, 6H), 4,46 (q, 2H, J = 7,0 Hz), 7,30 (s, 2H), 7,76 (dd, 1H, J = 5,1 Hz, 1,6 Hz), 8,24 (dd, 1H, J = 1,6 Hz, 0,8 Hz), 8,81 (dd, 1H, J = 5,1 Hz, 0,8 Hz).

ES 2 299 578 T3

Ejemplo de Preparación 2

Síntesis de 4-hidroximetil-2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridina

5



10

Se disolvió 2-(3,4,5-trimetoxifenil)isonicotinato de etilo (27,70 g) en THF (200 ml) y se añadió a la solución hidruro de litio y aluminio (3,31 g) a 0°C bajo una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora. A la mezcla de reacción se añadió una pequeña cantidad de agua y posteriormente sulfato de sodio, y se filtró la mezcla de reacción a través de celita. El filtrado fue concentrado bajo presión reducida y los cristales brutos resultantes fueron recristalizados a partir de acetato de etilo-hexano para obtener el compuesto del título.

15

Rendimiento: 18,15 g (76%).

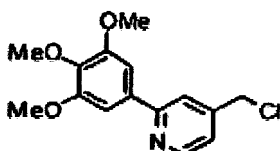
20

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,90 (s, 3H), 3,95 (s, 6H), 4,79 (s, 2H), 7,19 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 7,21 (s, 2H), 7,66 (s, 1H), 8,60 (d, 1H, J = 5,1 Hz).

Ejemplo de Preparación 3

25

Síntesis de 4-clorometil-2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridina



30

Se disolvió 4-hidroximetil-2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridina (18,15 g) en cloroformo (300 ml) y se añadió a la solución cloruro de tionilo (19,2 ml) a 0°C. Después de 30 minutos, la mezcla fue atemperada a temperatura ambiente y agitada durante 4 horas. La mezcla de reacción fue lavada con una solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio y con una solución saturada de cloruro de sodio, secada sobre sulfato de sodio anhidro y concentrada bajo presión reducida. El residuo fue posteriormente recristalizado a partir de cloroformo-hexano para obtener el compuesto del título.

35

Rendimiento: 17,87 g (92%).

40

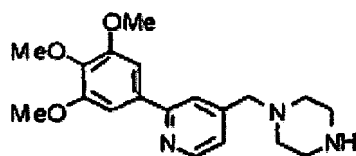
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,91 (s, 3H), 3,97 (s, 6H), 4,61 (s, 2H), 7,24 (s, 2H), 7,26 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 7,68 (s, 1H), 8,67 (d, 1H, J = 5,1 Hz).

45

Ejemplo de Preparación 4

Síntesis de 1-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina

50



55

Se disolvieron 4-clorometil-2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridina (13,52 g) y piperazina (11,89 g) en DMF (100 ml) y se añadió a la solución carbonato de potasio (15,89 g). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 5 horas. Después de concentrar la mezcla de reacción bajo presión reducida, se añadió cloroformo al residuo y se lavó la mezcla con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró posteriormente bajo presión reducida. El residuo fue purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 20:1 a cloroformo:metanol saturado con amonio = 10:1) para obtener el compuesto del título.

60

Rendimiento: 10,34 g (66%).

65

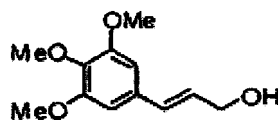
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,56 (ancho, 1H), 2,46 (ancho, 4H), 2,91 (t, 4H, J = 4,9 Hz), 3,55 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,97 (s, 6H), 7,22 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 7,24 (s, 2H), 7,64 (s, 1H), 8,59 (d, 1H, J = 5,1 Hz).

ES 2 299 578 T3

Ejemplo de Preparación 5

Síntesis de 3-(3,4,5-trimetoxifenil)2-propen-1-ol

5



10

Se disolvió ácido 3,4,5-trimetoxicinámico (1,5 g) en THF (100 ml), se añadió trietilamina (0,64 ml) a la solución bajo refrigeración con hielo, y a la misma se añadió posteriormente gota a gota clorocarbonato de etilo (0,44 ml). Después de agitar la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora, se añadió a la mezcla de reacción ácido clorhídrico diluido para llevar a cabo la extracción con cloroformo. La capa orgánica resultante fue lavada con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, secada sobre sulfato de sodio anhidro y concentrada posteriormente bajo presión reducida. El residuo fue purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1) para obtener el compuesto del título.

15

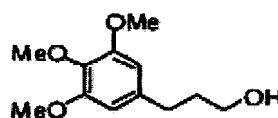
20 Rendimiento: 736 mg (78%).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,85 (s, 3H), 3,87 (s, 6H), 4,33 (s, 2H), 6,29 (dt, 1H, J = 15,8 Hz, 5,9 Hz), 6,55 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 6,62 (s, 2H).

25 Ejemplo de Preparación 6

Síntesis de 3-(3,4,5-trimetoxifenil)propanol

30



35

Se disolvió 3-(3,4,5-trimetoxifenil)-2-propen-1-ol (120 mg) en etanol y se añadió a la solución paladio al 10% sobre carbono (60 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción fue filtrada a través de celita, el filtrado fue posteriormente concentrado bajo presión reducida y extraído con cloroformo. La capa orgánica resultante fue lavada con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, secada sobre sulfato de sodio anhidro y concentrada bajo presión reducida. El residuo fue purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 14:1) para obtener el compuesto del título.

40

Rendimiento: 44 mg (34%).

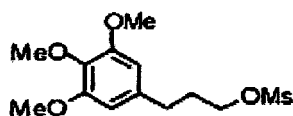
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,82-1,90 (m, 2H), 2,63 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 3,66 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 3,79 (s, 3H), 3,82 (s, 6H), 6,39 (s, 2H).

45

Ejemplo de Preparación 7

Síntesis de metanosulfonato de 3-(3,4,5-trimetoxifenil)propilo

50



55

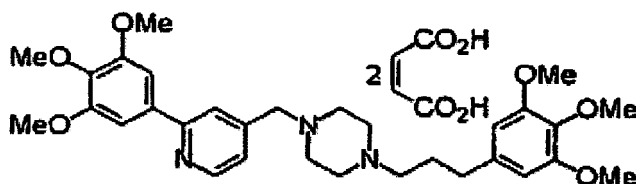
Se disolvió 3-(3,4,5-trimetoxifenil)propanol (44 mg) en diclorometano (2 ml) y se añadió a la solución piridina (55,6 mg), y se añadió a la misma bajo refrigeración por hielo cloruro de metanosulfonilo (37,4 mg). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió ácido clorhídrico diluido a la mezcla de reacción para llevar a cabo la extracción con cloroformo. La capa orgánica resultante fue lavada con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, secada sobre sulfato de sodio anhidro y concentrada posteriormente bajo presión reducida. El residuo fue purificado posteriormente mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 40:1) para obtener el compuesto del título.

60

65 Rendimiento: 50 mg (85%).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,01-2,08 (m, 2H), 2,67 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 2,99 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,82 (s, 6H), 4,21 (t, 2H, J = 6,2 Hz), 6,38 (s, 2H).

Ejemplo 1

Síntesis de dimaleato de N-[3-(3,4,5-trimetoxifenil)propil]-N'-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina

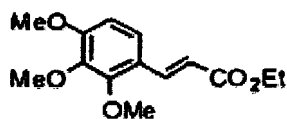
Se disolvió 1-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina (57 mg) en acetonitrilo (4 ml) y se añadieron a la solución metanosulfonato de 3-(3,4,5-trimetoxifenil)propilo (50 mg), yoduro de potasio (35 mg) y carbonato de potasio (46 mg), y la mezcla se agitó a 70°C durante 2 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción para llevar a cabo la extracción con cloroformo. La capa orgánica resultante fue lavada con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, secada sobre sulfato de sodio anhidro y concentrada posteriormente bajo presión reducida. El residuo fue purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 20:1). Se añadió ácido maleico al aceite resultante para producir una sal, obteniéndose de este modo el compuesto del título.

Rendimiento: 52 mg (40%).

RMN-¹H (medido como base libre, 400 MHz, CDCl₃) δ: 1,79-1,93 (m, 2H), 2,37-2,68 (m, 12H), 3,58 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,84 (s, 6H), 3,90 (s, 3H), 3,97 (s, 6H), 6,40 (s, 2H), 7,21-7,24 (m, 3H), 7,63 (s, 1H), 8,59 (d, 1H, J = 5,1 Hz).

m/z (IE): 551 [M⁺].

Ejemplo de Preparación 8

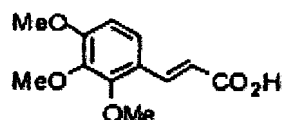
Síntesis de 3-(2,3,4-trimetoxifenil)propenoato de etilo

Se suspendió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral; 245 mg) en THF (1 ml) bajo una atmósfera de argón y se añadió a la suspensión gota a gota bajo refrigeración por hielo dietilfosfonoacetato de etilo (1,11 ml) y se agitó la mezcla durante 30 minutos. Después de añadir a la mezcla 2,3,4-trimetoxibenzaldehído (1,0 g), la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 30 minutos y concentrada bajo presión reducida. El residuo fue disuelto en cloroformo y la solución fue lavada con agua y con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, secada sobre sulfato de magnesio anhidro y concentrada posteriormente bajo presión reducida. El residuo fue purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1) para obtener el compuesto del título.

Rendimiento: 1,15 g (84%).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,33 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 3,88 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 4,25 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 6,42 (d, 1H, J = 16,0 Hz), 6,69 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,27 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,88 (d, 1H, J = 16,0 Hz).

Ejemplo de Preparación 9

Síntesis de ácido 3-(2,3,4-trimetoxifenil)propenoico

Se disolvió 3-(2,3,4-trimetoxifenil)propenoato de etilo (1,15 g) en etanol (20 ml) y se añadió a la solución hidróxido de potasio al 10% (1,21 g), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción fue concentrada bajo presión reducida, se añadió agua al residuo y se ajustó el pH de la mezcla a 2 con ácido clorhídrico 2 M, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica resultante fue secada sobre sulfato de sodio anhidro y concentrada posteriormente bajo presión reducida para obtener el compuesto del título.

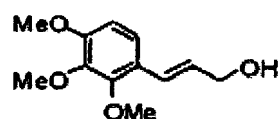
Rendimiento: 1,00 g (97%).

ES 2 299 578 T3

Ejemplo de Preparación 10

Síntesis de 3-(2,3,4-trimetoxifenil)-2-propen-1-ol

5



10

Se trató el ácido 3-(2,3,4-trimetoxifenil)propenoico (585 mg) de la misma manera que en el Ejemplo de Preparación 5 para obtener el compuesto del título.

Rendimiento: 410 mg (80%).

15

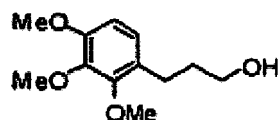
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,86 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 4,32 (d, 2H, J = 6,1 Hz), 6,30 (dt, 1H, J = 16,0 Hz, 6,1 Hz), 6,66 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,80 (d, 1H, J = 16,0 Hz), 7,17 (d, 1H, J = 8,8 Hz).

Ejemplo de Preparación 11

20

Síntesis de 3-(2,3,4-trimetoxifenil)propanol

25



30

Se trató 3-(2,3,4-trimetoxifenil)-2-propen-1-ol (163 mg) de la misma manera que en el Ejemplo de Preparación 6 para obtener el compuesto del título.

Rendimiento: 75 mg (43%).

35

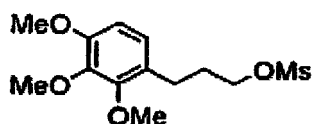
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,81 (quint, 2H, J = 6,7 Hz), 1,98 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 2,67 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 3,57-3,61 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 6,74 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 6,84 (d, 1H, J = 8,6 Hz).

Ejemplo de Preparación 12

40

Síntesis de metanosulfonato de 3-(2,3,4-trimetoxifenil)propilo

45



50

Se trató 3-(2,3,4-trimetoxifenil)propanol (37 g) de la misma manera que en el Ejemplo de Preparación 7 para obtener el compuesto del título.

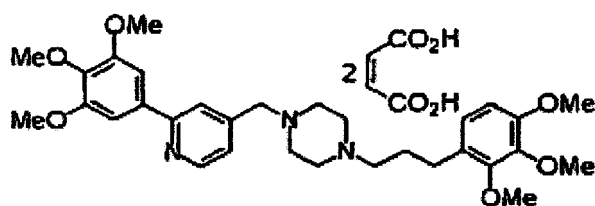
Rendimiento: 14 mg (28%).

55

Ejemplo 2

Síntesis de dimaleato de N-[3-(2,3,4-trimetoxifenil)propil]-N'-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina

60



65

ES 2 299 578 T3

Se hicieron reaccionar 1-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina (17 mg) y metanosulfonato de 3-(2,3,4-trimetoxifenil)propilo (14 mg) de la misma manera que en el Ejemplo 1 para producir un maleato, obteniéndose de este modo el compuesto del título.

5 Rendimiento: 16 mg (45%).

RMN-¹H (medido como base libre, 400 MHz, CDCl₃) δ: 1,65-1,80 (m, 2H), 2,30-2,70 (m, 12H), 3,50 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,90 (s, 6H), 6,52 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 6,75 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,12-7,16 (m, 3H), 7,56 (s, 1H), 8,52 (d, 1H, J = 4,9 Hz).

10

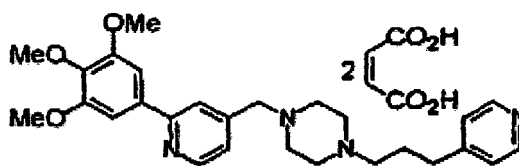
m/z (IE): 551 [M⁺].

Ejemplo 3

15

Síntesis de dimaleato de N-[3-(piridin-4-il)propil]-N'-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina

20



25

Se hicieron reaccionar 1-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina (196 mg) y 4-(3-cloropropil)piridina (89 mg) de la misma manera que en el Ejemplo 1 para producir un maleato, obteniéndose de este modo el compuesto del título.

30

Rendimiento: 73 mg (18%).

RMN-¹H (medido como base libre, 400 MHz, CDCl₃) δ: 1,78-1,90 (m, 2H), 2,37 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 2,40-2,61 (m, 8H), 2,61 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 3,58 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,97 (s, 6H), 7,12 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 7,23-7,24 (m, 3H), 7,64 (s, 1H), 8,48 (d, 1H, J = 5,8 Hz), 8,60 (d, 2H, J = 4,9 Hz).

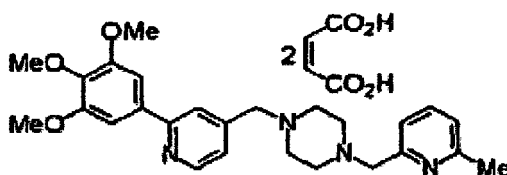
35

m/z (IE): 462 [M⁺].

Ejemplo 4

Síntesis de dimaleato de N-[(6-metilpiridin-2-il)metil]-N'-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina

45



50

Se hicieron reaccionar 1-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina (197 mg) y 2-clorometil-6-metilpiridina (59 mg) de la misma manera que en el Ejemplo 1 para producir un maleato, obteniéndose de este modo el compuesto del título.

55

Rendimiento: 105 mg (32%).

60

RMN-¹H (medido como base libre, 400 MHz, CDCl₃) δ: 2,54-2,56 (m, 7H), 3,13 (ancho, 4H), 3,84 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,98 (s, 6H), 5,13 (s, 2H), 7,22-7,25 (m, 4H), 7,67-7,71 (m, 2H), 8,06 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 8,60 (d, 1H, J = 5,1 Hz).

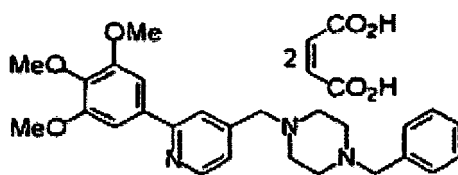
65

m/z (IE): 448 [M⁺].

ES 2 299 578 T3

Ejemplo 5

Síntesis de dimaleato de *N*-bencil-*N'*-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina



Se hicieron reaccionar 1-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina (103 mg) y bromuro de bencilo (46 μ l) de la misma manera que en el Ejemplo 1 para producir un maleato, obteniéndose de este modo el compuesto del título.

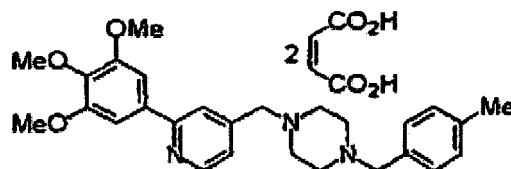
Rendimiento: 22 mg (11%).

RMN-¹H (medido como base libre, 400 MHz, CDCl₃) δ : 2,80-3,62 (m, 8H), 3,70 (s, 3H), 3,75 (s, 2H), 3,86 (s, 6H), 4,23 (s, 2H), 7,30 (d, 1H, J = 4,6 Hz), 7,35 (s, 2H), 7,45 (ancho, 5H), 7,89 (s, 1H), 8,61 (d, 1H, J = 4,9 Hz).

m/z (IE): 433 [M⁺].

Ejemplo 6

Síntesis de dimaleato de *N*-(4-metilbencil)-*N'*-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina



Se hicieron reaccionar 1-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina (172 mg) y cloruro de 4-metilbencilo (97 mg) de la misma manera que en el Ejemplo 1 para producir un maleato, obteniéndose de este modo el compuesto del título.

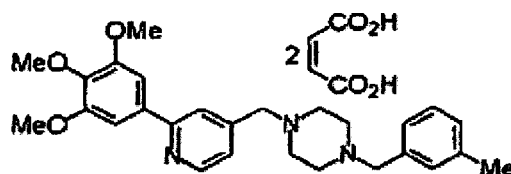
Rendimiento: 63 mg (19%).

RMN-¹H (medido como base libre, 400 MHz, CDCl₃) δ : 2,33 (s, 3H), 2,51 (ancho, 8H), 3,49 (s, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,97 (s, 6H), 7,11-7,23 (m, 7H), 7,62 (s, 1H), 8,58 (d, 1H, J = 4,9 Hz).

m/z (IE): 447 [M⁺].

Ejemplo 7

Síntesis de dimaleato de *N*-(3-metilbencil)-*N'*-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina



Se hicieron reaccionar 1-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina (113 mg) y cloruro de 3-metilbencilo (111 mg) de la misma manera que en el Ejemplo 1 para producir un maleato, obteniéndose de este modo el compuesto del título.

Rendimiento: 48 mg (14%).

RMN-¹H (medido como base libre, 400 MHz, CDCl₃) δ : 2,36 (s, 3H), 2,42-2,61 (m, 8H), 3,47 (s, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,97 (s, 6H), 7,12-7,26 (m, 7H), 7,64 (s, 1H), 8,59 (d, 1H, J = 4,9 Hz).

m/z (IE): 447 [M⁺].

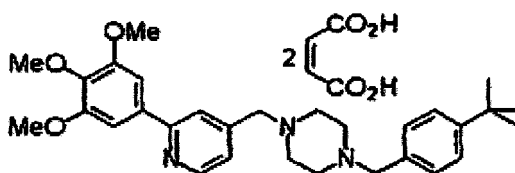
ES 2 299 578 T3

Ejemplo 8

Síntesis de dimaleato de N-(4-ter-butilbencil)-N'-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina

5

10



15

Se hicieron reaccionar 1-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina (172 mg) y cloruro de 4-ter-butilbencilo (136 mg) de la misma manera que en el Ejemplo 1 para producir un maleato, obteniéndose de este modo el compuesto del título.

Rendimiento: 43 mg (12%).

20

RMN-¹H (medido como base libre, 400 MHz, CDCl₃) δ: 1,31 (s, 9H), 2,50 (ancho, 8H), 3,50 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,97 (s, 6H), 7,20-7,34 (m, 7H), 7,63 (s, 1H), 8,58 (d, 1H, J = 5,1 Hz).

m/z (IE): 489 [M⁺].

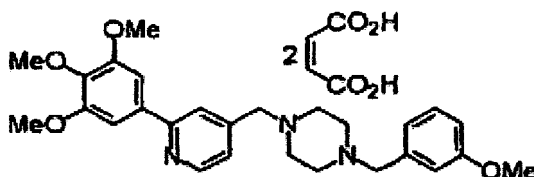
25

Ejemplo 9

Síntesis de dimaleato de N-(3-metoxibencil)-N'-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina

30

35



40

Se hicieron reaccionar 1-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina (172 mg) y bromuro de 3-metoxibencilo (121 mg) de la misma manera que en el Ejemplo 1 para producir un maleato, obteniéndose de este modo el compuesto del título.

Rendimiento: 46 mg (13%).

45

RMN-¹H (medido como base libre, 400 MHz, CDCl₃) δ: 2,40-2,62 (m, 8H), 3,51 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,97 (s, 6H), 6,79-6,91 (m, 3H), 7,20-7,24 (m, 4H), 7,63 (s, 1H), 8,59 (d, 1H, J = 4,9 Hz).

m/z (IE): 463 [M⁺].

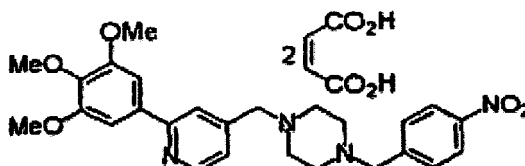
50

Ejemplo 10

Síntesis de dimaleato de N-(4-nitrobencil)-N'-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina

55

60



65

Se hicieron reaccionar 1-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina (113 mg) y bromuro de 4-nitrobencilo (130 mg) de la misma manera que en el Ejemplo 1 para producir un maleato, obteniéndose de este modo el compuesto del título.

Rendimiento: 53 mg (15%).

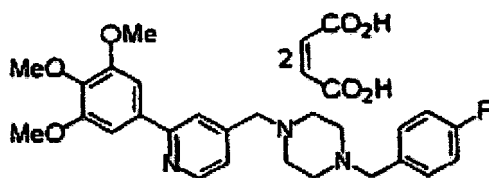
ES 2 299 578 T3

RMN-¹H (medido como base libre, 400 MHz, CDCl₃) δ: 2,43-2,63 (m, 8H), 3,59 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 4,00 (s, 6H), 7,22 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 7,24 (s, 2H), 7,51 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 7,64 (s, 1H), 8,17 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 8,60 (d, 1H, J = 4,9 Hz).

5 m/z (IE): 478 [M⁺].

Ejemplo 11

10 *Síntesis de dimaleato de N-(4-fluorobencil)-N'-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina*



20 Se hicieron reaccionar 1-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina (172 mg) y bromuro de 4-fluorobencilo (113 mg) de la misma manera que en el Ejemplo 1 para producir un maleato, obteniéndose de este modo el compuesto del título.

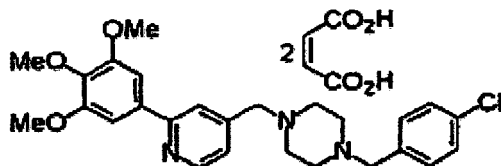
Rendimiento: 91 mg (27%).

25 RMN-¹H (medido como base libre, 400 MHz, CDCl₃) δ: 2,25-2,74 (m, 8H), 3,48 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,97 (s, 6H), 6,99 (t, 2H, J = 8,8 Hz), 7,21 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 7,24-7,28 (m, 4H), 7,64 (s, 1H), 8,59 (d, 1H, J = 4,9 Hz).

30 m/z (IE): 451 [M⁺].

Ejemplo 12

35 *Síntesis de dimaleato de N-(4-clorobencil)-N'-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina*



45 Se hicieron reaccionar 1-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina (172 mg) y bromuro de 4-clorobencilo (97 mg) de la misma manera que en el Ejemplo 1 para producir un maleato, obteniéndose de este modo el compuesto del título.

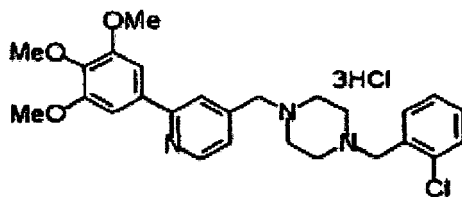
Rendimiento: 60 mg (17%).

50 RMN-¹H (medido como base libre, 400 MHz, CDCl₃) δ: 2,36-2,62 (m, 8H), 3,48 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,97 (s, 6H), 7,18-7,37 (m, 7H), 7,62 (s, 1H), 8,59 (d, 1H, J = 5,1 Hz).

m/z (IE): 467, 469 [M⁺].

Ejemplo 13

60 *Síntesis de triclórhidrato de N-(2-clorobencil)-N'-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina*



ES 2 299 578 T3

Se hicieron reaccionar 1-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina (172 mg) y bromuro de 2-clorobencilo (81 mg) de la misma manera que en el Ejemplo 1 para producir un clorhidrato, obteniéndose de este modo el compuesto del título.

5 Rendimiento: 28 mg (12%).

RMN-¹H (medido como triclorhidrato, 400 MHz, MeOH-d₄) δ: 3,11 (ancho, 4H), 3,57 (ancho, 4H), 3,86 (s, 3H), 3,98 (s, 6H), 4,19 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 7,31 (s, 2H), 7,45-7,53 (m, 2H), 7,59 (dd, 1H, J = 7,9 Hz, 1,5 Hz), 7,76 (dd, 1H, J = 7,4 Hz, 2,0 Hz), 8,08 (d, 1H, J = 6,2 Hz), 8,50 (s, 1H), 8,76 (d, 1H, J = 6,2 Hz).

10

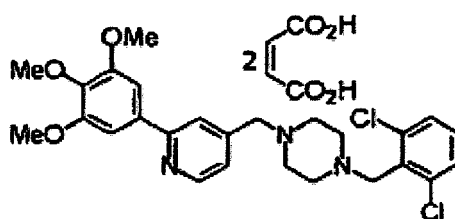
m/z (IE): 467, 469 [M⁺].

Ejemplo 14

15

Síntesis de dimaleato de N-(2,6-diclorobencil)-N'-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina

20



25

30 Se hicieron reaccionar 1-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina (172 mg) y bromuro de 2,6-diclorobencilo (144 mg) de la misma manera que en el Ejemplo 1 para producir un maleato, obteniéndose de este modo el compuesto del título.

Rendimiento: 138 mg (19%).

35

RMN-¹H (medido como base libre, 400 MHz, CDCl₃) δ: 2,36-2,55 (m, 4H), 2,58-2,84 (m, 4H), 3,54 (s, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,97 (s, 6H), 7,12 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,20-7,30 (m, 5H), 7,64 (s, 1H), 8,59 (d, 1H, J = 5,1 Hz).

m/z (IE): 501, 503, 505 [M⁺].

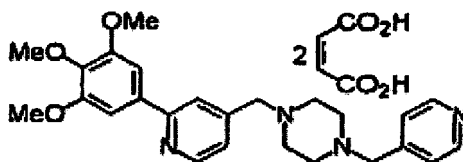
40

Ejemplo 15

45

Síntesis de dimaleato de N-(4-piridilmetil)-N'-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina

50



55

Se hicieron reaccionar 1-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina (247 mg) y 4-clorometilpiridina (92 mg) de la misma manera que en el Ejemplo 1 para producir un maleato, obteniéndose de este modo el compuesto del título.

60

Rendimiento: 170 mg (35%).

RMN-¹H (medido como base libre, 400 MHz, CDCl₃) δ: 2,39-2,68 (m, 8H), 3,51 (s, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,97 (s, 6H), 7,22 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 7,25 (s, 2H), 7,27 (d, 2H, J = 5,5 Hz), 7,64 (s, 1H), 8,53 (d, 2H, J = 6,1 Hz), 8,60 (d, 1H, J = 4,9 Hz).

65

m/z (IE): 434 [M⁺].

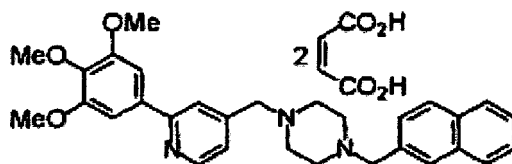
ES 2 299 578 T3

Ejemplo 16

Síntesis de dimaleato de N-(2-naftilmetil)-N'-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina

5

10



15

Se hicieron reaccionar 1-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina (172 mg) y 2-bromometilnaftaleno (132 mg) de la misma manera que en el Ejemplo 1 para producir un maleato, obteniéndose de este modo el compuesto del título.

Rendimiento: 34 mg (10%).

20

RMN-¹H (medido como base libre, 400 MHz, CDCl₃) δ : 2,43-2,68 (m, 8H), 3,57 (s, 2H), 3,69 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,96 (s, 6H), 7,21 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 7,23 (s, 2H), 7,44-7,49 (m, 3H), 7,63 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,79-7,83 (m, 3H), 8,59 (d, 1H, J = 5,1 Hz).

m/z (IE): 483 [M⁺].

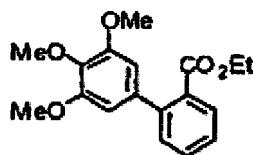
25

Ejemplo de Preparación 13

Síntesis de 2-(3,4,5-trimetoxifenil)benzoato de etilo

30

35



40

Se trataron ácido 3,4,5-trimetoxifenilborónico (7,1 g) y 2-bromobenzoato de etilo (7,0 g) de la misma manera que en el Ejemplo de Preparación 1 para obtener el compuesto del título.

Rendimiento: 4,16 g (43%).

45

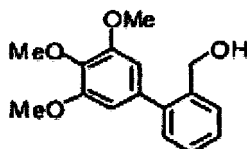
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 1,02 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 3,83 (s, 3H), 3,86 (s, 6H), 4,09 (q, 2H, J = 7,1 Hz), 6,52 (s, 2H), 7,36-7,29 (m, 3H), 7,74 (d, 1H, J = 7,8 Hz).

Ejemplo de Preparación 14

Síntesis de alcohol 2-(3,4,5-trimetoxifenil)benílico

50

55



60

Se trató 2-(3,4,5-trimetoxifenil)benzoato de etilo (655 mg) de la misma manera que en el Ejemplo de Preparación 2 para obtener el compuesto del título.

Rendimiento: 630 mg (cantidad teórica).

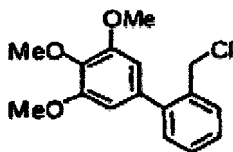
65

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 3,85 (s, 6H), 3,90 (s, 3H), 4,61 (s, 2H), 6,61 (s, 2H), 7,26-7,39 (m, 3H), 7,53 (d, 1H, J = 6,8 Hz).

ES 2 299 578 T3

Ejemplo de Preparación 15

Síntesis de cloruro de 2-(3,4,5-trimetoxifenil)bencilo



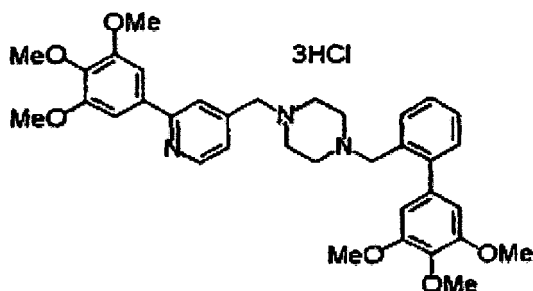
Se trató alcohol 2-(3,4,5-trimetoxifenil)bencilico (630 mg) de la misma manera que en el Ejemplo de Preparación 3 para obtener el compuesto del título.

Rendimiento: 615 mg (cantidad teórica).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,87 (s, 6H), 3,90 (s, 3H), 4,53 (s, 2H), 6,66 (s, 2H), 7,29-7,32 (m, 1H), 7,34-7,39 (m, 2H), 7,50-7,52 (m, 1H).

Ejemplo 17

Síntesis de triclóridrato de N-[2-(3,4,5-trimetoxifenil)bencil]-N'-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina



Se hicieron reaccionar 1-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina (103 mg) y cloruro de 2-(3,4,5-trimetoxifenil)bencilo (114 mg) de la misma manera que en el Ejemplo 1 para producir un clorhidrato, obteniéndose de este modo el compuesto del título.

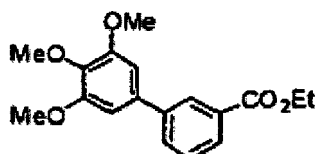
Rendimiento: 52 mg (24%).

RMN-¹H (medido como base libre, 400 MHz, CDCl₃) δ: 2,35-2,63 (m, 8H), 3,44 (s, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,86 (s, 6H), 3,90 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,97 (s, 6H), 6,68 (s, 2H), 7,20 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 7,24 (s, 2H), 7,28-7,36 (m, 3H), 7,47 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 8,59 (d, 1H, J = 5,1 Hz).

m/z (IE): 599 [M⁺].

Ejemplo de Preparación 16

Síntesis de 3-(3,4,5-trimetoxifenil)benzoato de etilo



Se hicieron reaccionar ácido 3,4,5-trimetoxifenilborónico (3,7 g) y 3-bromobenzoato de etilo (4,02 g) de la misma manera que en el Ejemplo de Preparación 1 para obtener el compuesto del título.

Rendimiento: 5,09 g (92%).

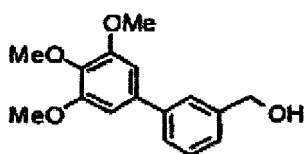
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,42 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 3,90 (s, 3H), 3,94 (s, 6H), 4,41 (q, 2H, J = 7,1 Hz), 6,79 (s, 2H), 7,50 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,73 (dt, 1H, J = 7,1 Hz, 1,5 Hz), 8,01 (dt, 1H, J = 7,8 Hz, 1,4 Hz), 8,23 (t, 1H, J = 1,8 Hz).

ES 2 299 578 T3

Ejemplo de Preparación 17

Síntesis de alcohol 3-(3,4,5-trimetoxifenil)bencílico

5



10

Se trató 3-(3,4,5-trimetoxifenil)benzoato de etilo (5,09 g) de la misma manera que en el Ejemplo de Preparación 2 para obtener el compuesto del título.

15

Rendimiento: 4,25 g (97%).

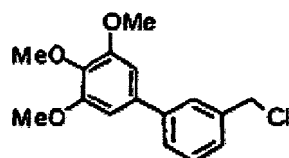
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 1,87 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 3,89 (s, 3H), 3,92 (s, 6H), 4,76 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 6,77 (s, 2H), 7,34 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 7,42 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 7,48 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,55 (s, 1H).

20

Ejemplo de Preparación 18

Síntesis de cloruro de 3-(3,4,5-trimetoxifenil)bencilo

25



30

Se trató el alcohol 3-(3,4,5-trimetoxifenil)bencílico (1,21 g) de la misma manera que en el Ejemplo de Preparación 3 para obtener el compuesto del título.

35

Rendimiento: 893 mg (69,2%).

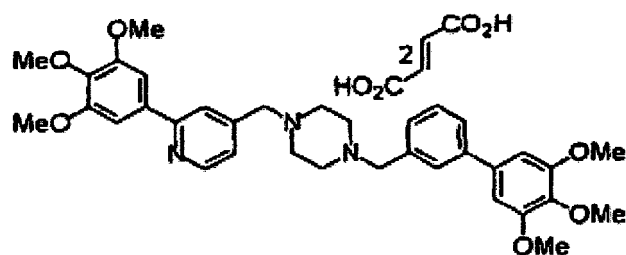
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 3,87 (s, 3H), 3,90 (s, 6H), 4,62 (s, 2H), 6,75 (s, 2H), 7,33 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,39 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 7,48 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,54 (s, 1H).

40

Ejemplo 18

Síntesis de difumarato de N-[3-(3,4,5-trimetoxifenil)bencil]-N'-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina

45



50

55

Se hicieron reaccionar 1-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina (274 mg) y cloruro de 3-(3,4,5-trimetoxifenil)bencilo (193 mg) de la misma manera que en el Ejemplo 1 para producir un fumarato, obteniéndose de este modo el compuesto del título.

60

Rendimiento: 239 mg (44%).

RMN-¹H (medido como fumarato, 400 MHz, DMSO-d₆) δ : 2,48-2,52 (m, 8H), 3,59 (s, 4H), 3,76 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,86 (s, 6H), 3,88 (s, 6H), 6,63 (s, 4H), 6,85 (s, 2H), 7,21-7,35 (m, 3H), 7,33 (s, 2H), 7,46-7,51 (m, 2H), 7,73 (s, 1H), 8,52 (d, 1H, J = 4,9 Hz).

65

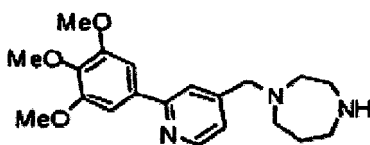
m/z (IE): 599 [M⁺].

ES 2 299 578 T3

Ejemplo de Preparación 19

Síntesis de 1-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]homopiperazina

5



10

Se trataron 4-clorometil-2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridina (588 mg) y homopiperazina (801 mg) de la misma manera que en el Ejemplo de Preparación 4 para obtener el compuesto del título.

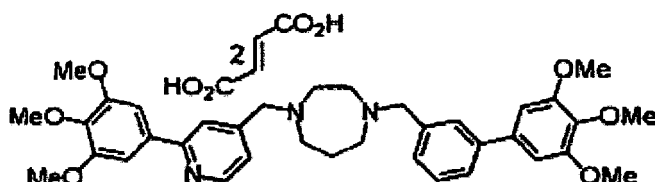
15

Rendimiento: 436 mg (61%).

Ejemplo 19

20 Síntesis de difumarato de N-[3-(3,4,5-trimetoxifenil)encil]-N'-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]homopiperazina

25



30

Se hicieron reaccionar 1-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]homopiperazina (257 mg) y cloruro de 3-(3,4,5-trimetoxifenil)encilo (210 mg) de la misma manera que en el Ejemplo 1 para producir un fumarato, obteniéndose de este modo el compuesto del título.

35

Rendimiento: 248 mg (41%).

RMN-¹H (medido como fumarato, 400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,78-1,84 (m, 2H), 2,77-2,83 (m, 8H), 3,76 (s, 3H), 3,76 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,86 (s, 6H), 3,87 (s, 6H), 6,63 (s, 4H), 6,85 (s, 2H), 7,23 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 7,28-7,36 (m, 2H), 7,33 (s, 2H), 7,46 (dt, 1H, J = 7,6 Hz, 3,2 Hz), 7,55 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 8,52 (d, 1H, J = 4,9 Hz).

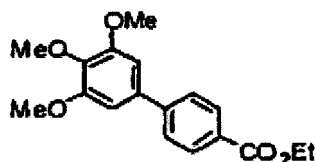
40

m/z (IE): 613 [M⁺].

45 Ejemplo de Preparación 20

Síntesis de 4-(3,4,5-trimetoxifenil)benzoato de etilo

50



55

Se hicieron reaccionar ácido 3,4,5-trimetoxifenilborónico (2,01 g) y 4-bromobenzoato de etilo (2,29 g) de la misma manera que en el Ejemplo de Preparación 1 para obtener el compuesto del título.

60

Rendimiento: 2,99 g (95%).

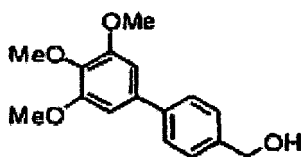
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,42 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 3,90 (s, 3H), 3,94 (s, 6H), 4,38 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 6,81 (s, 2H), 7,62 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 8,10 (d, 2H, J = 8,2 Hz).

65

Ejemplo de Preparación 21

Síntesis de alcohol 4-(3,4,5-trimetoxifenil)bencílico

5



10

Se trató el 4-(3,4,5-trimetoxifenil)benzoato de etilo (2,99 g) de la misma manera que en el Ejemplo de Preparación 2 para obtener el compuesto del título.

15

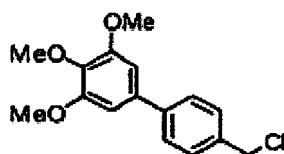
Rendimiento: 1,83 g (71%).

Ejemplo de Preparación 22

20

Síntesis de cloruro de 4-(3,4,5-trimetoxifenil)bencilo

25



30

Se trató el alcohol 4-(3,4,5-trimetoxifenil)bencílico (1,83 g) de la misma manera que en el Ejemplo de Preparación 3 para obtener el compuesto del título.

Rendimiento: 1,65 g (84%).

35

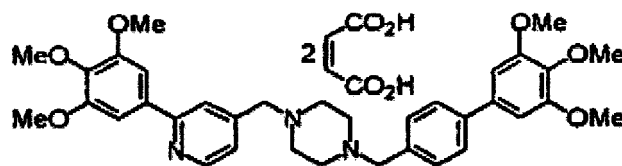
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,90 (s, 3H), 3,93 (s, 6H), 4,65 (s, 2H), 6,77 (s, 2H), 7,46 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,55 (d, 2H, J = 8,0 Hz).

Ejemplo 20

40

Síntesis de dimaleato de N-[4-(3,4,5-trimetoxifenil)bencil]-N'-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina

45



50

Se hicieron reaccionar 1-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina (343 mg) y cloruro de 4-(3,4,5-trimetoxifenil)bencilo (293 mg) de la misma manera que en el Ejemplo 1 para producir un maleato, obteniéndose de este modo el compuesto del título.

55

Rendimiento: 169 mg (41%).

RMN-¹H (medido como maleato, 400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,79 (t, 4H, J = 4,9 Hz), 3,03 (t, 4H, J = 5,1 Hz), 3,76 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,79 (s, 2H), 3,87 (s, 6H), 3,89 (s, 6H), 4,09 (s, 2H), 6,14 (s, 4H), 6,91 (s, 2H), 7,28 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 7,36 (s, 2H), 7,49 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,68 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,80 (s, 1H), 8,60 (d, 1H, J = 5,1 Hz).

60

m/z (IE): 599 [M⁺].

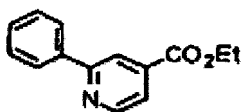
65

ES 2 299 578 T3

Ejemplo de Preparación 23

Síntesis de 2-fenilisonicotinato de etilo

5



10

Se trataron ácido fenilborónico (147 mg) y 2-cloroisonicotinato de etilo (200 mg) de la misma manera que en el Ejemplo de Preparación 1 para obtener el compuesto del título.

Rendimiento: 230 mg (94%).

15

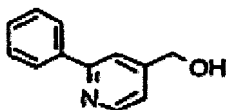
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,43 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 4,44 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 7,42-7,51 (m, 3H), 7,77 (dd, 1H, J = 5,0 Hz, 15 Hz), 8,04-8,06 (m, 2H), 8,29 (d, 1H, J = 1,0 Hz), 8,83 (d, 1H, J = 0,8 Hz).

Ejemplo de Preparación 24

20

Síntesis de 4-hidroximetil-2-fenilpiridina

25



30

Se trató el 2-fenilisonicotinato de etilo (230 mg) de la misma manera que en el Ejemplo de Preparación 2 para obtener el compuesto del título.

Rendimiento: 165 mg (88%).

35

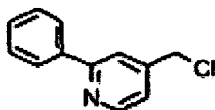
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 4,74 (s, 2H), 7,22 (d, 1H, J = 4,5 Hz), 7,66-7,70 (m, 4H), 8,01 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 8,56 (d, 1H, J = 5,1 Hz).

Ejemplo de Preparación 25

40

Síntesis de 4-clorometil-2-fenilpiridina

45



50

Se trató 4-hidroximetil-2-fenilpiridina (165 mg) de la misma manera que en el Ejemplo de Preparación 3 para obtener el compuesto del título.

Rendimiento: 167 mg (92%).

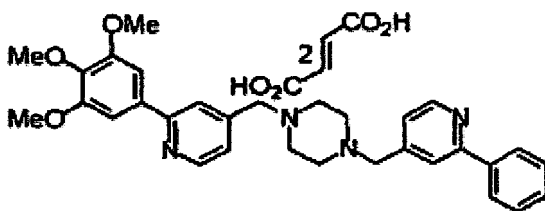
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 4,56 (s, 2H), 7,22 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 7,39-7,49 (m, 3H), 7,71 (s, 1H), 7,99 (d, 2H, J = 7,0 Hz), 8,66 (d, 1H, J = 4,9 Hz).

Ejemplo 21

55

Síntesis de difumarato de N-[(2-fenilpiridin-4-il)metil]-N'-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina

60



65

ES 2 299 578 T3

Se hicieron reaccionar 1-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina (226 mg) y 4-clorometil-2-fenilpiridina (102 mg) de la misma manera que en el Ejemplo 1 para producir un fumarato, obteniéndose de este modo el compuesto del título.

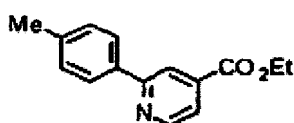
5 Rendimiento: 133 mg (36%).

RMN-¹H (medido como fumarato, 400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,49 (s, 8H), 3,56 (s, 4H), 3,73 (s, 3H), 3,83 (s, 6H), 6,59 (s, 4H), 7,17-7,20 (m, 2H), 7,29 (s, 2H), 7,32-7,42 (m, 3H), 7,69 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,48 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 8,51 (d, 1H, J = 5,1 Hz).

10 m/z (IE): 510 [M⁺].

Ejemplo de Preparación 26

15 *Síntesis de 2-(4-metilfenil)isonicotinato de etilo*



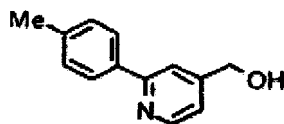
25 Se trataron el ácido 4-metilfenilborónico (161 mg) y el 2-cloroisonicotinato de etilo (200 mg) de la misma manera que en el Ejemplo de Preparación 1 para obtener el compuesto del título.

Rendimiento: 239 mg (92%).

30 RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,40 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 2,38 (s, 3H), 4,41 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 7,27 (d, 2H, J = 7,7 Hz), 7,72 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 7,94 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 8,25 (s, 1H), 8,78 (d, 1H, J = 5,1 Hz).

Ejemplo de Preparación 27

35 *Síntesis de 4-hidroximetil-2-(4-metilfenil)piridina*



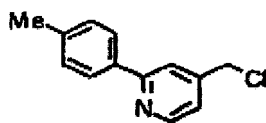
45 Se trató 2-(4-metilfenil)isonicotinato de etilo (239 mg) de la misma manera que en el Ejemplo de Preparación 2 para obtener el compuesto del título.

Rendimiento: 190 mg (96%).

50 RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,34 (s, 3H), 4,62 (s, 2H), 7,06 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 7,19 (d, 2H, J = 7,8 Hz), 7,56 (s, 1H), 7,73 (d, 2H, J = 7,8 Hz), 8,43 (d, 1H, J = 4,9 Hz).

Ejemplo de Preparación 28

55 *Síntesis de 4-clorometil-2-(4-metilfenil)piridina*

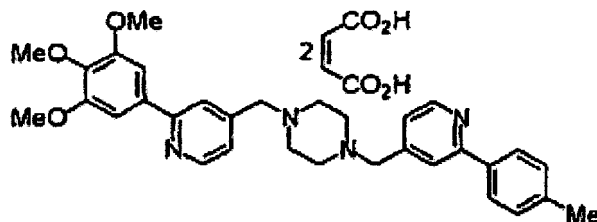


65 Se trató 4-hidroximetil-2-(4-metilfenil)piridina (190 mg) de la misma manera que en el Ejemplo de Preparación 3 para obtener el compuesto del título.

Rendimiento: 178 mg (86%).

Ejemplo 22

Síntesis de dimaleato de *N*-[[2-(4-metilfenil)piridin-4-il]metil]-*N'*-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina



Se hicieron reaccionar 1-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina (289 mg) y 4-clorometil-2-(4-metilfenil)piridina (183 mg) de la misma manera que en el Ejemplo 1 para producir un maleato, obteniéndose de este modo el compuesto del título.

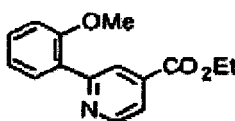
Rendimiento: 323 mg (51%).

RMN-¹H (medido como maleato, 400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,37 (s, 3H), 2,85 (ancho, 8H), 3,78 (s, 3H), 3,89 (s, 6H), 3,90 (s, 2H), 4,08 (s, 2H), 6,16 (s, 4H), 7,28-7,31 (m, 4H), 7,36 (s, 2H), 7,83-7,84 (m, 2H), 7,94 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 8,61 (d, 2H, J = 5,1 Hz).

m/z (IE): 524 [M⁺].

Ejemplo de Preparación 29

Síntesis de 2-(2-metoxifenil)isonicotinato de etilo

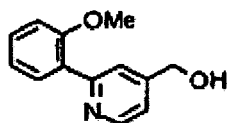


Se trataron ácido 2-metoxifenilborónico (1,00 g) y 2-cloroisonicotinato de etilo (1,20 g) de la misma manera que en el Ejemplo de Preparación 1 para obtener el compuesto del título.

Rendimiento: 480 mg (28%).

Ejemplo de Preparación 30

Síntesis de 4-hidroximetil-2-(2-metoxifenil)piridina

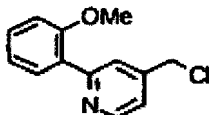


Se trató 2-(2-metoxifenil)isonicotinato de etilo (480 mg) de la misma manera que en el Ejemplo de Preparación 2 para obtener el compuesto del título.

Rendimiento: 206 mg (51%).

Ejemplo de Preparación 31

Síntesis de 4-clorometil-2-(2-metoxifenil)piridina



ES 2 299 578 T3

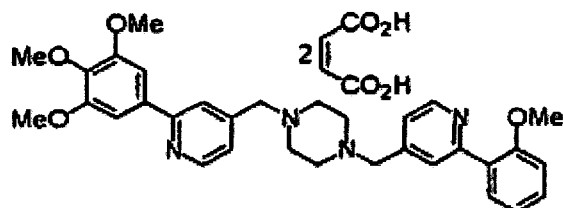
Se trató 4-hidroximetil-2-(2-metoxifenil)piridina (206 mg) de la misma manera que en el Ejemplo de Preparación 3 para obtener el compuesto del título.

Rendimiento: 143 mg (64%).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,86 (s, 3H), 4,58 (s, 2H), 7,00 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 7,06-7,10 (m, 1H), 7,23 (d, 1H, J = 3,3 Hz), 7,36-7,38 (m, 1H), 7,77 (dd, 1H, J = 7,6 Hz, 2,0 Hz), 7,83 (s, 1H), 8,68 (d, 1H, J = 5,1 Hz).

Ejemplo 23

Síntesis de dimaleato de N-[[2-(2-metoxifenil)piridin-4-il]metil]-N'-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina



Se hicieron reaccionar 1-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina (66 mg) y 4-clorometil-2-(2-metoxifenil)piridina (45 mg) de la misma manera que en el Ejemplo 1 para producir un maleato, obteniéndose de este modo el compuesto del título.

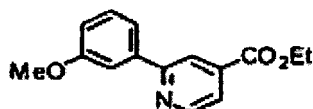
Rendimiento: 54 mg (36%).

RMN-¹H (medido como base libre, 400 MHz, CDCl₃) δ: 2,90-3,25 (m, 8H), 3,58 (s, 4H), 3,84 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,97 (s, 6H), 7,00 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,07 (m, 1H), 7,19-7,24 (m, 4H), 7,33-7,40 (m, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,72-7,74 (m, 2H), 8,60 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 8,62 (d, 1H, J = 4,5 Hz).

m/z (IE): 540 [M⁺].

Ejemplo de Preparación 32

Síntesis de 2-(3-metoxifenil)isonicotinato de etilo



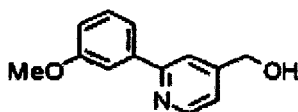
Se trataron ácido 3-metoxifenilborónico (1,00 g) y 2-cloroisonicotinato de etilo (1,20 g) de la misma manera que en el Ejemplo de Preparación 1 para obtener el compuesto del título.

Rendimiento: 790 mg (47%).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,43 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 3,88 (s, 3H), 4,44 (q, 2H, J = 7,1 Hz), 6,99 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,39 (t, 1H, J = 7,9 Hz), 7,59-7,64 (m, 2H), 7,78 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 8,28 (s, 1H), 8,81 (d, 1H, J = 4,9 Hz).

Ejemplo de Preparación 33

Síntesis de 4-hidroximetil-2-(3-metoxifenil)piridina



Se trató 2-(3-metoxifenil)isonicotinato de etilo (705 mg) de la misma manera que en el Ejemplo de Preparación 2 para obtener el compuesto del título.

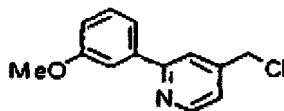
Rendimiento: 324 mg (55%).

ES 2 299 578 T3

Ejemplo de Preparación 34

Síntesis de 4-clorometil-2-(3-metoxifenil)piridina

5



10

Se trató 4-hidroximetil-2-(3-metoxifenil)piridina (324 mg) de la misma manera que en el Ejemplo de Preparación 2 para obtener el compuesto del título.

15

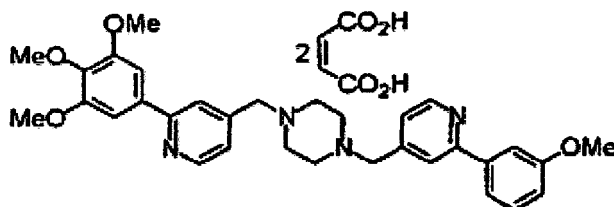
Rendimiento: 247 mg (79%).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,17 (s, 3H), 4,56 (s, 2H), 6,69 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,22 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 7,37 (t, 1H, J = 7,9 Hz), 7,53-7,59 (m, 2H), 7,70 (s, 1H), 8,66 (d, 1H, J = 5,1 Hz).

20 Ejemplo 24

Síntesis de dimaleato de N'-[[2-(3-metoxifenil)piridin-4-il]metil]-N'-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina

25



30

35

Se hicieron reaccionar 1-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina (216 mg) y 4-clorometil-2-(3-metoxifenil)piridina (147 mg) de la misma manera que en el Ejemplo 1 para producir un maleato, obteniéndose de este modo el compuesto del título.

Rendimiento: 157 mg (32%).

40

RMN-¹H (medido como base libre, 400 MHz, CDCl₃) δ: 2,46-2,64 (m, 8H), 3,57 (s, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,96 (s, 6H), 6,96 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 7,22-7,25 (m, 4H), 7,35-7,39 (m, 1H), 7,54-7,60 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 8,59-8,61 (m, 2H).

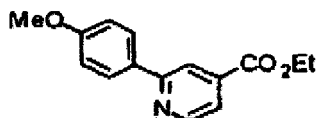
45

m/z (IE): 540 [M⁺].

Ejemplo de Preparación 35

50 Síntesis de 2-(4-metoxifenil)isonicotinato de etilo

55



60

Se trataron ácido 4-metoxifenilborónico (179 mg) y 2-cloroisonicotinato de etilo (200 mg) de la misma manera que en el Ejemplo de Preparación 1 para obtener el compuesto del título.

Rendimiento: 225 mg (81%).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,42 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 3,85 (s, 3H), 4,43 (q, 2H, J = 7,1 Hz), 7,00 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 7,70 (dd, 1H, J = 5,0 Hz), 8,01 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 8,22 (s, 1H), 8,77 (d, 1H, J = 5,1 Hz).

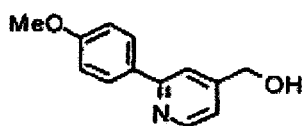
65

ES 2 299 578 T3

Ejemplo de Preparación 36

Síntesis de 4-hidroximetil-2-(4-metoxifenil)piridina

5



10

Se trató 2-(4-metoxifenil)isonicotinato de etilo (227 mg) de la misma manera que en el Ejemplo de Preparación 2 para obtener el compuesto del título.

Rendimiento: 184 mg (97%).

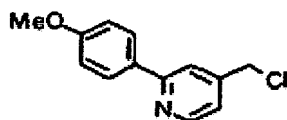
15

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 3,80 (s, 3H), 4,65 (s, 2H), 6,91 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,06 (d, 1H, J = 4,1 Hz), 7,55 (s, 1H), 7,81 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 8,45 (d, 1H, J = 5,1 Hz).

20 Ejemplo de Preparación 37

Síntesis de 4-clorometil-2-(4-metoxifenil)piridina

25



30

Se trató 4-hidroximetil-2-(4-metoxifenil)piridina (184 mg) de la misma manera que en el Ejemplo de Preparación 3 para obtener el compuesto del título.

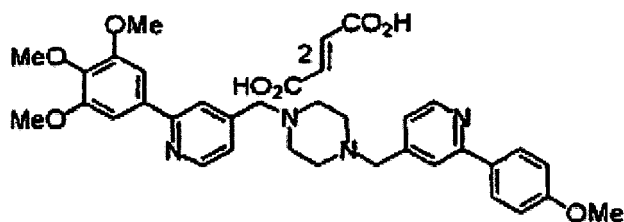
Rendimiento: 176 mg (88%).

35

Ejemplo 25

Síntesis de difumarato de N-[[2-(4-metoxifenil)piridin-4-il]metil]-N'-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina

40



45

Se hicieron reaccionar 1-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina (216 mg) y 4-clorometil-2-(4-metoxifenil)piridina (147 mg) de la misma manera que en el Ejemplo 1 para producir un fumarato, obteniéndose de este modo el compuesto del título.

50

Rendimiento: 157 mg (32%).

55

RMN-¹H (medido como fumarato, 400 MHz, DMSO-d₆) δ : 2,49 (s, 8H), 3,55 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,83 (s, 6H), 6,60 (s, 4H), 6,97 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,14 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 7,19 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 7,30 (s, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,93 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 8,47 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 8,50 (d, 1H, J = 4,9 Hz).

60

m/z (IE): 540 [M⁺].

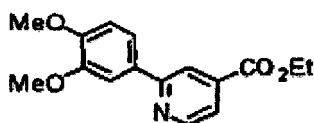
65

ES 2 299 578 T3

Ejemplo de Preparación 38

Síntesis de 2-(3,4-dimetoxifenil)isonicotinato de etilo

5



10

Se trataron ácido 3,4-dimetoxifenilborónico (215 mg) y 2-cloroisonicotinato de etilo (200 mg) de la misma manera que en el Ejemplo de Preparación 1 para obtener el compuesto del título.

15

Rendimiento: 277 mg (90%).

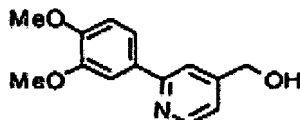
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,35 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 3,86 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 4,36 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 6,89 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,52 (dd, 1H, J = 8,4 Hz, 2,1 Hz), 7,64 (dd, 1H, J = 4,4 Hz, 1,4 Hz), 7,64 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,70 (d, 1H, J = 4,9 Hz).

20

Ejemplo de Preparación 39

Síntesis de 2-(3,4-dimetoxifenil)-4-hidroximetilpiridina

25



30

Se trató 2-(3,4-dimetoxifenil)isonicotinato de etilo (227 mg) de la misma manera que en el Ejemplo de Preparación 2 para obtener el compuesto del título.

Rendimiento: 209 mg (88%).

35

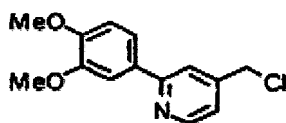
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,82 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 4,62 (s, 2H), 6,82 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,03 (d, 1H, J = 4,7 Hz), 7,34 (dd, 1H, J = 8,3 Hz, 1,9 Hz), 7,50 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,54 (s, 1H), 8,42 (d, 1H, J = 4,9 Hz).

Ejemplo de Preparación 40

40

Síntesis de 4-clorometil-2-(3,4-dimetoxifenil)piridina

45



50

Se trató 2-(3,4-dimetoxifenil)-4-hidroximetilpiridina (209 mg) de la misma manera que en el Ejemplo de Preparación 2 para obtener el compuesto del título.

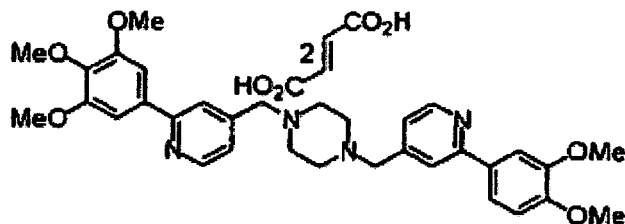
Rendimiento: 178 mg (80%).

Ejemplo 26

55

Síntesis de difumarato de N'-[[2-(3,4-dimetoxifenil)piridin-4-il]metil]-N'-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil] piperazina

60



65

ES 2 299 578 T3

Se hicieron reaccionar 1-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina (226 mg) y 4-clorometil-2-(3,4-dimetoxifenil)piridina (132 mg) de la misma manera que en el Ejemplo 1 para producir un fumarato, obteniéndose de este modo el compuesto del título.

5 Rendimiento: 189 mg (47%).

RMN-¹H (medido como fumarato, 400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,49 (s, 8H), 3,55 (s, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,83 (s, 6H), 6,59 (s, 4H), 6,98 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,14 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 7,18 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 7,29 (s, 2H), 7,53 (dd, 1H, J = 8,3 Hz, 2,2 Hz), 7,62 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 7,66 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 8,46 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 8,49 (d, 1H, J = 4,9 Hz).

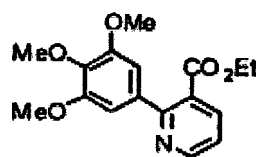
m/z (IE): 570 [M⁺].

Ejemplo de Preparación 41

15

Síntesis de 2-(3,4,5-trimetoxifenil)nicotinato de etilo

20



25 Se hicieron reaccionar ácido 3,4,5-trimetoxifenilborónico (694 mg) y 2-cloronicotinato de etilo (608 mg) de la misma manera que en el Ejemplo de Preparación 1 para obtener el compuesto del título.

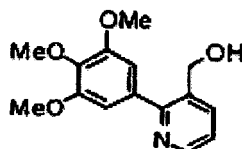
Rendimiento: 799 mg (77%).

30 RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,10 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 3,89 (s, 9H), 4,19 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 6,79 (s, 2H), 7,34 (dd, 1H, J = 7,8 Hz, 4,8 Hz), 8,06 (dd, 1H, J = 7,8 Hz, 1,7 Hz), 8,75 (dd, 1H, J = 4,8 Hz, 1,7 Hz).

Ejemplo de Preparación 42

35 *Síntesis de 3-hidroxi-2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridina*

40



45 Se trató 2-(3,4,5-trimetoxifenil)nicotinato de etilo (468 mg) de la misma manera que en el Ejemplo de Preparación 2 para obtener el compuesto del título.

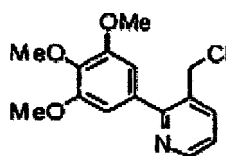
Rendimiento: 293 mg (72%).

50 RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,90 (s, 9H), 4,72 (s, 2H), 6,83 (s, 2H), 7,32 (dd, 1H, J = 7,9 Hz, 4,8 Hz), 7,92 (dd, 1H, J = 7,9 Hz, 1,7 Hz), 8,62 (dd, 1H, J = 4,8 Hz, 1,7 Hz).

Ejemplo de Preparación 43

55 *Síntesis de 3-clorometil-2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridina*

60



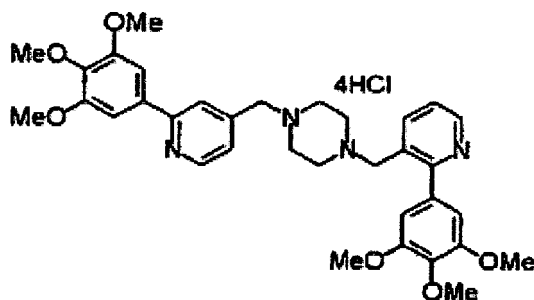
65 Se trató 3-hidroxi-2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridina (293 mg) de la misma manera que en el Ejemplo de Preparación 3 para obtener el compuesto del título.

Rendimiento: 311 mg (cantidad teórica).

ES 2 299 578 T3

Ejemplo 27

Síntesis de tetraclorhidrato de N'-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-3-il]metil]-N'-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina



Se hicieron reaccionar 1-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina (103 mg) y 3-clorometil-2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridina (88 mg) de la misma manera que en el Ejemplo 1 para producir un clorhidrato, obteniéndose de este modo el compuesto del título.

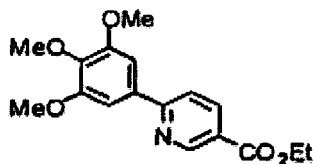
Rendimiento: 22 mg (10%).

RMN-¹H (medido como base libre, 400 MHz, CDCl₃) δ: 2,54 (ancho, 8H), 3,58 (s, 4H), 3,90 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,96 (s, 6H), 3,97 (s, 6H), 7,21 (ancho, 1H), 7,23 (s, 4H), 7,61-7,68 (m, 2H), 7,72 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,56-8,62 (m, 2H).

m/z (IE): 600 [M⁺].

Ejemplo de Preparación 44

Síntesis de 6-(3,4,5-trimetoxifenil)nicotinato de etilo



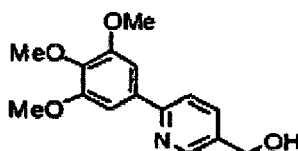
Se hicieron reaccionar ácido 3,4,5-trimetoxifenilborónico (1,16 g) y 6-cloronicotinato de etilo (1,02 g) de la misma manera que en el Ejemplo de Preparación 1 para obtener el compuesto del título.

Rendimiento: 1,42 g (82%).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,43 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 3,92 (s, 3H), 3,98 (s, 6H), 4,44 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 7,32 (s, 2H), 7,76 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 8,33 (dd, 1H, J = 8,2 Hz, 2,2 Hz), 9,26 (d, 1H, J = 2,2 Hz).

Ejemplo de Preparación 45

Síntesis de 5-hidroxi-2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridina



Se trató 6-(3,4,5-trimetoxifenil)nicotinato de etilo (658 mg) de la misma manera que en el Ejemplo de Preparación 2 para obtener el compuesto del título.

Rendimiento: 482 mg (85%).

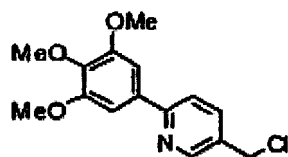
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,91 (s, 3H), 3,97 (s, 6H), 4,76 (s, 2H), 7,23 (s, 2H), 7,68 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 7,78 (dd, 1H, J = 7,4 Hz, 2,3 Hz), 8,63 (d, 1H, J = 2,3 Hz).

ES 2 299 578 T3

Ejemplo de Preparación 46

Síntesis de 5-clorometil-2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridina

5



10

Se trató 5-hidroximetil-2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridina (685 mg) de la misma manera que en el Ejemplo de Preparación 3 para obtener el compuesto del título.

15

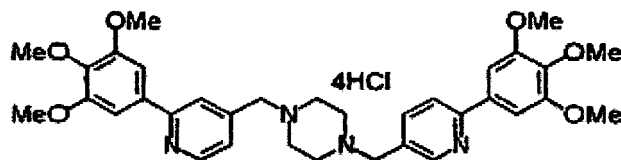
Rendimiento: 717 mg (cantidad teórica).

Ejemplo 28

20

Síntesis de tetraclorhidrato de N-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-5-il]metil]-N'-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina

25



30

Se hicieron reaccionar 1-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina (103 mg) y 5-clorometil-2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridina (88 mg) de la misma manera que en el Ejemplo 1 para producir un clorhidrato, obteniéndose de este modo el compuesto del título.

35

Rendimiento: 24 mg (11%).

RMN-¹H (medido como base libre, 400 MHz, CDCl₃) δ: 2,50 (ancho, 8H), 3,49 (s, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,89 (s, 6H), 3,90 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,97 (s, 6H), 6,94 (s, 2H), 7,20 (d, 1H, J = 4,3 Hz), 7,23 (s, 2H), 7,25 (ancho, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,80 (d, 1H, J = 6,4 Hz), 8,57-8,62 (m, 2H).

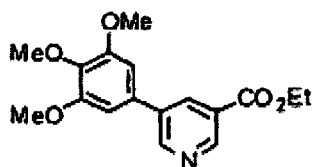
40

m/z (IE): 600 [M⁺].

Ejemplo de Preparación 47

Síntesis de 5-(3,4,5-trimetoxifenil)nicotinato de etilo

50



55

Se hicieron reaccionar ácido 3,4,5-trimetoxifenilborónico (6,36 g) y 5-cloronicotinato de etilo (6,90 g) de la misma manera que en el Ejemplo de Preparación 1 para obtener el compuesto del título.

60

Rendimiento: 7,19 g (76%).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,44 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 3,91 (s, 3H), 3,95 (s, 6H), 4,46 (q, 2H, J = 7,1 Hz), 6,79 (s, 2H), 8,44 (t, 1H, J = 2,1 Hz), 8,96 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 9,18 (d, 1H, J = 1,8 Hz).

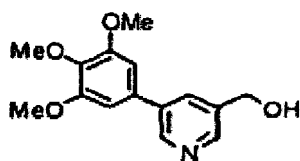
65

ES 2 299 578 T3

Ejemplo de Preparación 48

Síntesis de 3-hidroximetil-5-(3,4,5-trimetoxifenil)piridina

5



10

Se trató 5-(3,4,5-trimetoxifenil)nicotinato de etilo (7,19 g) de la misma manera que en el Ejemplo de Preparación 2 para obtener el compuesto del título.

15

Rendimiento: 3,83 g (61,3%).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,88 (s, 3H), 3,89 (s, 6H), 4,39 (ancho, 1H), 4,80 (s, 2H), 6,72 (s, 2H), 7,89 (t, 1H, J = 1,2 Hz), 8,47 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 8,63 (d, 1H, J = 2,2 Hz).

20

Ejemplo de Preparación 49

Síntesis de 3-clorometil-5-(3,4,5-trimetoxifenil)piridina

25



30

Se trató 3-hidroximetil-5-(3,4,5-trimetoxifenil)piridina (2,85 g) de la misma manera que en el Ejemplo de Preparación 3 para obtener el compuesto del título.

35

Rendimiento: 1,97 g (65%).

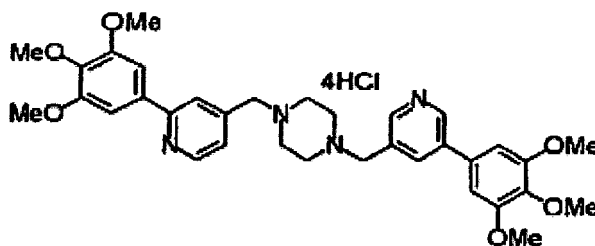
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,90 (s, 3H), 3,94 (s, 6H), 4,67 (s, 2H), 6,75 (s, 2H), 7,87 (t, 1H, J = 2,1 Hz), 8,59 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,76 (d, 1H, J = 2,1 Hz).

40

Ejemplo 29

Síntesis de tetraclorhidrato de N'-[[5-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-3-il]metil]-N'-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina

45



50

55

Se hicieron reaccionar 1-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina (103 mg) y 3-clorometil-5-(3,4,5-trimetoxifenil)piridina (88 mg) de la misma manera que en el Ejemplo 1 para producir un clorhidrato, obteniéndose de este modo el compuesto del título.

60

Rendimiento: 20 mg (9%).

RMN-¹H (medido como base libre, 400 MHz, CDCl₃) δ: 2,64 (ancho, 8H), 3,62 (s, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,90 (s, 6H), 3,95 (s, 6H), 3,97 (s, 6H), 6,80 (s, 2H), 7,22 (dd, 1H, J = 9,9 Hz, 1,2 Hz), 2,26 (s, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,51 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 8,60 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 8,73 (d, 1H, J = 2,2 Hz).

65

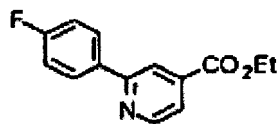
m/z (IE): 600 [M⁺].

ES 2 299 578 T3

Ejemplo de Preparación 50

Síntesis de 2-(4-fluorofenil)isonicotinato de etilo

5



10

Se hicieron reaccionar ácido 4-fluorofenilborónico (166 mg) y 2-cloroisonicotinato de etilo (200 mg) de la misma manera que en el Ejemplo de Preparación 1 para obtener el compuesto del título.

15

Rendimiento: 226 mg (85%).

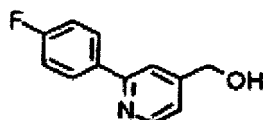
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 1,43 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 4,44 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 7,17 (t, 2H, J = 8,6 Hz), 7,77 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 8,02-8,06 (m, 2H), 8,23 (s, 1H), 8,80 (d, 1H, J = 4,9 Hz).

20

Ejemplo de Preparación 51

Síntesis de 2-(4-fluorofenil)-4-hidroximetilpiridina

25



30

Se trató 2-(4-fluorofenil)isonicotinato de etilo (226 mg) de la misma manera que en el Ejemplo de Preparación 2 para obtener el compuesto del título.

35

Rendimiento: 181 mg (97%).

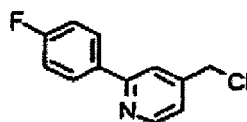
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 4,60 (s, 2H), 6,99-7,06 (m, 3H), 7,50 (s, 1H), 7,76 (dd, 2H, J = 8,9 Hz, 5,3 Hz), 8,40 (d, 1H, J = 5,1 Hz).

40

Ejemplo de Preparación 52

Síntesis de 4-clorometil-2-(4-fluorofenil)piridina

45



50

Se trató 2-(4-fluorofenil)-4-hidroximetilpiridina (181 mg) de la misma manera que en el Ejemplo de Preparación 3 para obtener el compuesto del título.

55

Rendimiento: 184 mg (93%).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 4,58 (s, 2H), 7,12-7,18 (m, 2H), 7,23 (dd, 1H, J = 4,9 Hz, 1,6 Hz), 7,68 (s, 1H), 7,95-8,00 (m, 2H), 8,65 (d, 1H, J = 5,1 Hz).

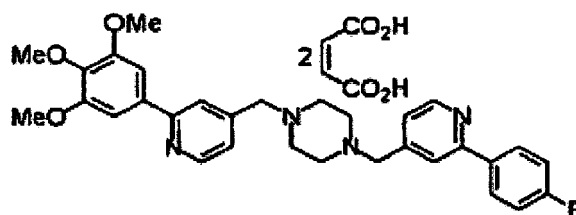
60

65

ES 2 299 578 T3

Ejemplo 30

Síntesis de dimaleato de N-[[2-(4-fluorofenil)piridin-4-il]metil]-N'-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina



Se hicieron reaccionar 1-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina (285 mg) y 4-clorometil-2-(4-fluorofenil)piridina (183 mg) de la misma manera que en el Ejemplo 1 para producir un maleato, obteniéndose de este modo el compuesto del título.

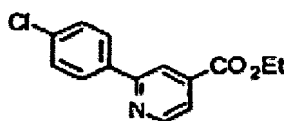
Rendimiento: 466 mg (74%).

RMN-¹H (medido como maleato, 400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,86 (ancho, 8H), 3,78 (s, 3H), 3,89 (s, 6H), 3,89 (s, 2H), 3,91 (s, 2H), 6,16 (s, 4H), 7,24-7,29 (m, 2H), 7,31-7,33 (m, 2H), 7,36 (s, 2H), 7,85 (s, 2H), 8,07-8,11 (m, 2H), 8,62 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 8,63 (d, 1H, J = 4,9 Hz).

m/z (IE): 528 [M⁺].

Ejemplo de Preparación 53

Síntesis de 2-(4-clorofenil)isonicotinato de etilo



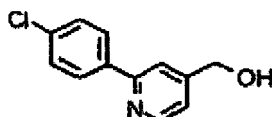
Se hicieron reaccionar ácido 4-clorofenilborónico (185 mg) y 2-clorofenilisonicotinato de etilo (200 mg) de la misma manera que en el Ejemplo de Preparación 1 para obtener el compuesto del título.

Rendimiento: 227 mg (81%).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,43 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 4,44 (q, 2H, J = 7,1 Hz), 7,44 (dd, 2H, J = 7,2 Hz, 1,7 Hz), 7,77 (dd, 1H, J = 5,1 Hz, 1,4 Hz), 7,98 (dd, 2H, J = 6,7 Hz, 1,7 Hz), 8,23 (s, 1H), 8,79 (d, 1H, J = 4,9 Hz).

Ejemplo de Preparación 54

Síntesis de 2-(4-clorofenil)-4-hidroximetilpiridina



Se trató 2-(4-clorofenil)isonicotinato de etilo (255 mg) de la misma manera que en el Ejemplo de Preparación 2 para obtener el compuesto del título.

Rendimiento: 188 mg (88%).

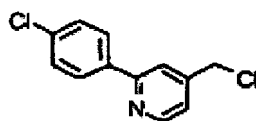
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 4,67 (s, 2H), 7,13 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 7,36 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,58 (s, 1H), 7,78 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 8,48 (d, 1H, J = 4,9 Hz).

ES 2 299 578 T3

Ejemplo de Preparación 55

Síntesis de 4-clorometil-2-(4-clorofenil)piridina

5



10

Se trató 2-(4-clorofenil)-4-hidroximetilpiridina (188 mg) de la misma manera que en el Ejemplo de Preparación 3 para obtener el compuesto del título.

15

Rendimiento: 176 mg (87%).

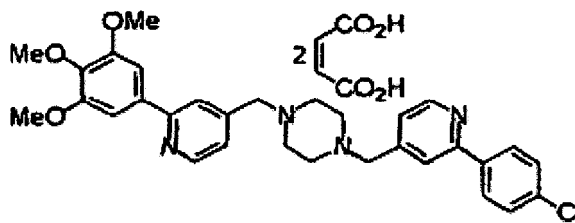
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 4,59 (s, 2H), 7,25 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 7,44 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 7,70 (s, 1H), 7,94 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 8,67 (d, 1H, J = 5,1 Hz).

20

Ejemplo 31

Síntesis de dimaleato de N'-[[2-(4-clorofenil)piridin-4-il]metil]-N'-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina

25



30

35

Se hicieron reaccionar 1-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina (250 mg) y 4-clorometil-2-(4-clorofenil)piridina (175 mg) de la misma manera que en el Ejemplo 1 para producir un maleato, obteniéndose de este modo el compuesto del título.

40

Rendimiento: 399 mg (70%).

RMN-¹H (medido como maleato, 400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,88 (ancho, 8H), 3,78 (s, 3H), 3,89 (s, 6H), 3,91 (s, 2H), 3,94 (s, 2H), 6,16 (s, 4H), 7,32 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 7,35 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 7,37 (s, 2H), 7,51 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 7,86 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,06 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 8,62 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 8,64 (d, 1H, J = 5,1 Hz).

45

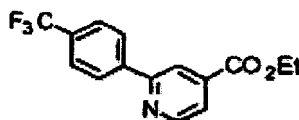
m/z (IE): 545, 547 [M⁺].

Ejemplo de Preparación 56

50

Síntesis de 2-(4-trifluorometilfenil)isonicotinato de etilo

55



60

Se hicieron reaccionar ácido 4-trifluorometilfenilborónico (255 mg) y 2-cloroisonicotinato de etilo (200 mg) de la misma manera que en el Ejemplo de Preparación 1 para obtener el compuesto del título.

Rendimiento: 215 mg (68%).

65

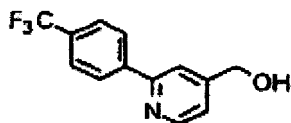
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,28 (ancho, 3H), 4,43 (ancho, 2H), 7,63 (dd, 2H, J = 8,5 Hz, 3,0 Hz), 7,71-7,73 (m, 1H), 8,06 (ancho, 2H), 8,21 (dd, 1H, J = 2,6 Hz, 1,6 Hz), 8,74 (dt, 1H, J = 5,0 Hz, 0,9 Hz).

ES 2 299 578 T3

Ejemplo de Preparación 57

Síntesis de 4-hidroximetil-2-(4-trifluorometilfenil)piridina

5



10

Se trató 2-(4-trifluorometilfenil)isonicotinato de etilo (215 mg) de la misma manera que en el Ejemplo de Preparación 2 para obtener el compuesto del título.

15

Rendimiento: 170 mg (92%).

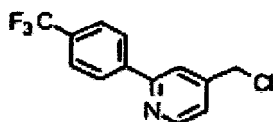
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 4,74 (s, 2H), 7,22 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 7,69 (d, 2H, J = 7,6 Hz), 7,70 (s, 1H), 8,01 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 8,56 (d, 1H, J = 5,1 Hz).

20

Ejemplo de Preparación 58

Síntesis de 4-clorometil-2-(4-trifluorometilfenil)piridina

25



30

Se trató 4-hidroximetil-2-(4-trifluorometilfenil)piridina (170 mg) de la misma manera que en el Ejemplo de Preparación 3 para obtener el compuesto del título.

35

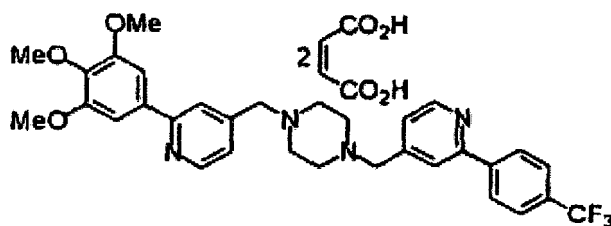
Rendimiento: 175 mg (96%).

Ejemplo 32

40

Síntesis de dimaleato de N-[[2-(4-trifluorometilfenil)piridin-4-il]metil]-N'-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina

45



50

Se hicieron reaccionar 1-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina (203 mg) y 4-clorometil-2-(4-trifluorometilfenil)piridina (159 mg) de la misma manera que en el Ejemplo 1 para producir un maleato, obteniéndose de este modo el compuesto del título.

55

Rendimiento: 359 mg (75%).

60

RMN-¹H (medido como maleato, 400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,82-2,88 (m, 8H), 3,78 (s, 4H), 3,89 (s, 6H), 3,92 (s, 3H), 6,16 (s, 4H), 7,31 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 7,36 (s, 2H), 7,40 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 7,82 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,84 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,26 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 8,62 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 8,69 (d, 1H, J = 5,1 Hz).

m/z (IE): 578 [M⁺].

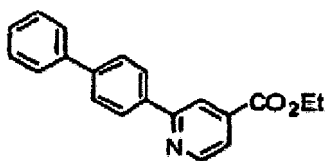
65

ES 2 299 578 T3

Ejemplo de Preparación 59

Síntesis de 2-(4-bifenil)isonicotinato de etilo

5



10

Se hicieron reaccionar ácido 4-bifenilborónico (3,50 g) y 2-cloroisonicotinato de etilo (3,15 g) de la misma manera que en el Ejemplo de Preparación 1 para obtener el compuesto del título.

15

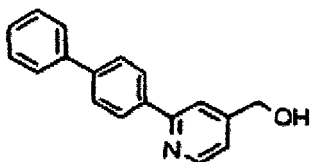
Rendimiento: 4,30 g (84%).

Ejemplo de Preparación 60

20

Síntesis de 2-(4-bifenil)-4-hidroximetilpiridina

25



30

Se trató 2-(4-bifenil)isonicotinato de etilo (4,30 g) de la misma manera que en el Ejemplo de Preparación 2 para obtener el compuesto del título.

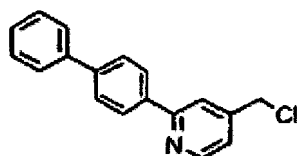
Rendimiento: 2,70 g (72%).

35

Ejemplo de Preparación 61

Síntesis de 2-(4-bifenil)-4-clorometilpiridina

40



45

Se trató 2-(4-bifenil)-4-hidroximetilpiridina (2,70 g) de la misma manera que en el Ejemplo de Preparación 3 para obtener el compuesto del título.

50

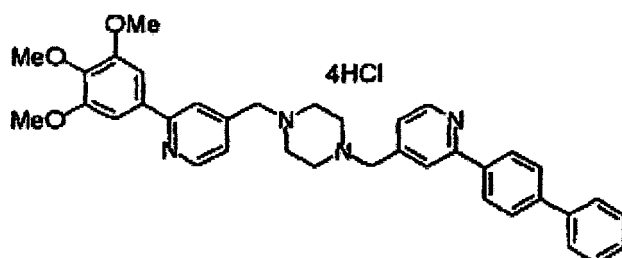
Rendimiento: 2,00 g (76%).

Ejemplo 33

55

Síntesis de N-[[2-(4-bifenil)piridin-4-il]metil]-N'-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina

60



65

ES 2 299 578 T3

Se hicieron reaccionar 1-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina (69 mg) y 2-(4-bifenil)-4-clorometilpiridina (56 mg) de la misma manera que en el Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título como una base libre.

5 Rendimiento: 75 mg (42%).

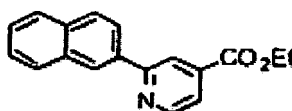
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,32-2,87 (m, 8H), 3,50-3,75 (m, 4H), 3,90 (s, 3H), 3,96 (s, 6H), 7,18-7,30 (m, 5H), 7,31-7,47 (m, 3H), 7,63-7,81 (m, 5H), 8,07 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 8,10 (m, 2H).

10 m/z (IE): 586 [M⁺].

Ejemplo de Preparación 62

15 *Síntesis de 2-(2-naftil)isonicotinato de etilo*

20



25 Se hicieron reaccionar ácido 2-naftilborónico (3,50 g) y 2-cloroisonicotinato de etilo (3,77 g) de la misma manera que en el Ejemplo de Preparación 1 para obtener el compuesto del título.

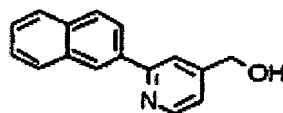
Rendimiento: 5,00 g (88%).

30

Ejemplo de Preparación 63

Síntesis de 4-hidroximetil-2-(2-naftil)piridina

35



40

Se trató 2-(2-naftil)isonicotinato de etilo (5,00 g) de la misma manera que en el Ejemplo de Preparación 2 para obtener el compuesto del título.

45

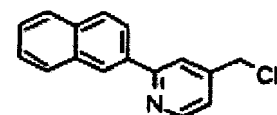
Rendimiento: 3,30 g (79%).

Ejemplo de Preparación 64

50

Síntesis de 4-clorometil-2-(2-naftil)piridina

55



60

Se trató 4-hidroximetil-2-(2-naftil)piridina (3,30 g) de la misma manera que en el Ejemplo de Preparación 3 para obtener el compuesto del título.

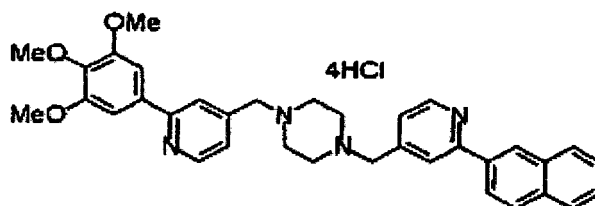
Rendimiento: 3,30 g (92%).

65

ES 2 299 578 T3

Ejemplo 34

Síntesis de tetraclorhidrato de N-[[2-(2-naftil)piridin-4-il]metil]-N'-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina



Se hicieron reaccionar 1-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina (69 mg) y 4-clorometil-2-(2-naftil)piridina (56 mg) de la misma manera que en el Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título en forma de clorhidrato.

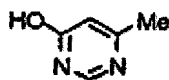
Rendimiento: 20 mg (14%).

RMN-¹H (medido como base libre, 400 MHz, CDCl₃) δ: 2,57 (ancho, 8H), 3,59 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,97 (s, 6H), 7,22-7,24 (m, 4H), 7,45-7,52 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,86-7,95 (m, 4H), 8,14 (d, 1H, J = 6,8 Hz), 8,49 (s, 1H), 8,60 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 8,67 (d, 1H, J = 5,1 Hz).

m/z (IE): 560 [M⁺].

Ejemplo de Preparación 65

Síntesis de 4-hidroxi-6-metilpirimidina



Se disolvió 4-hidroxi-2-mercapto-6-metilpirimidina (3,0 g) en un solvente mixto de etanol (50 ml) y amonio acuoso (10 ml). Se añadió a la solución níquel Raney (R = 100, tipo húmedo, 6,0 g) y la mezcla se agitó a 90°C durante 2 horas. La mezcla de reacción fue filtrada a través de celita y el filtrado fue concentrado bajo presión reducida. Se añadió agua al residuo para llevar a cabo la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica resultante fue lavada con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, secada sobre sulfato de sodio anhidro y concentrada bajo presión reducida. Los cristales brutos resultantes fueron recristalizados a partir de cloroformo-éter para obtener el compuesto del título.

Rendimiento: 1,20 g (52%).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,30 (s, 3H), 6,29 (s, 1H), 8,07 (s, 1H).

Ejemplo de Preparación 66

Síntesis de 4-cloro-6-metilpirimidina



Se disolvió 4-hidroxi-6-metilpirimidina (782 mg) en cloruro de fosforilo (6,6 ml) y la solución fue agitada durante 1 hora a temperatura de reflujo. La mezcla de reacción fue añadida gota a gota a agua de hielo fundente, neutralizada con solución acuosa de hidróxido de sodio 2 M y extraída con cloroformo. La capa orgánica resultante lavada con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, secada sobre sulfato de sodio anhidro y concentrada bajo presión reducida para obtener el compuesto del título.

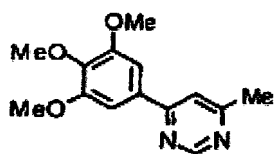
Rendimiento: 913 mg (cantidad teórica).

ES 2 299 578 T3

Ejemplo de Preparación 67

Síntesis de 4-metil-6-(3,4,5-trimetoxifenil)pirimidina

5



10

Se hicieron reaccionar 4-cloro-6-metilpirimidina (913 mg) y ácido 3,4,5-trimetoxifenilborónico (2,73 g) de la misma manera que en el Ejemplo de Preparación 1 para obtener el compuesto del título.

15

Rendimiento: 920 mg (50%).

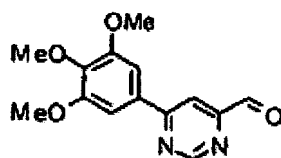
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,51 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,88 (s, 6H), 7,25 (s, 2H), 7,44 (d, 1H, J = 0,6 Hz), 8,02 (d, 1H, J = 1,2 Hz).

20

Ejemplo de Preparación 68

Síntesis de 6-(3,4,5-trimetoxifenil)pirimidina-4-carbaldehído

25



30

Se disolvió 4-metil-6-(3,4,5-trimetoxifenil)pirimidina (920 mg) en dioxano (100 ml) y se añadió a la solución dióxido de selenio (784 mg) y la mezcla se agitó durante una noche a 105°C. Se añadió agua a la mezcla de reacción para llevar a cabo la extracción con acetato de etilo, y la capa orgánica resultante fue lavada con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, secada sobre sulfato de sodio anhidro y concentrada posteriormente bajo presión reducida. El residuo fue purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1) para obtener el compuesto del título.

35

40

Rendimiento: 492 mg (51%).

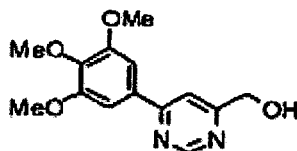
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,95 (s, 3H), 3,99 (s, 6H), 7,44 (s, 2H), 8,17 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 10,11 (s, 1H).

45

Ejemplo de Preparación 69

Síntesis de 4-hidroxi-6-(3,4,5-trimetoxifenil)pirimidina

50



55

Se disolvió 6-(3,4,5-trimetoxifenil)pirimidina-4-carbaldehído (364 mg) en metanol (50 ml) y se añadió a la solución bajo refrigeración por hielo borohidruro de sodio (25 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción fue concentrada bajo presión reducida y el residuo fue purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 50:1) para obtener el compuesto del título.

60

Rendimiento: 339 mg (92%).

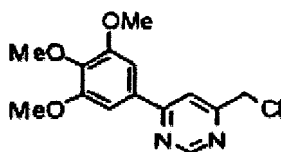
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,93 (s, 3H), 3,98 (s, 6H), 4,84 (s, 2H), 7,37 (s, 2H), 7,68 (s, 1H), 9,18 (s, 1H).

65

ES 2 299 578 T3

Ejemplo de Preparación 70

Síntesis de 4-clorometil-6-(3,4,5-trimetoxifenil)pirimidina



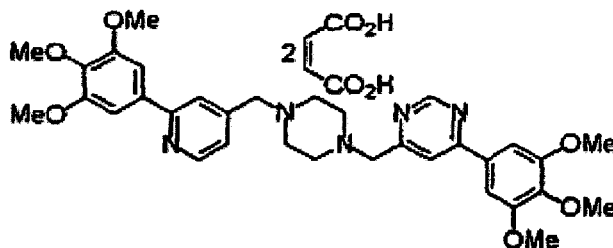
Se trató 4-hidroximetil-6-(3,4,5-trimetoxifenil)pirimidina (339 mg) de la misma manera que en el Ejemplo de Preparación 3 para obtener el compuesto del título.

Rendimiento: 174 mg (60%).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,86 (s, 3H), 3,91 (s, 6H), 4,61 (s, 2H), 7,30 (s, 2H), 7,78 (s, 1H), 9,10 (s, 1H).

Ejemplo 35

Síntesis de dimaleato de N-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]-N'-[[6-(3,4,5-trimetoxifenil)pirimidin-4-il]metil]piperazina



Se hicieron reaccionar 1-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina (113 mg) y 4-clorometil-6-(3,4,5-trimetoxifenil)pirimidina (126 mg) de la misma manera que en el Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título en forma de maleato.

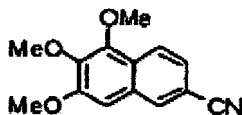
Rendimiento: 20 mg (14%).

RMN-¹H (medido como base libre, 400 MHz, CDCl₃) δ: 2,50-2,75 (m, 8H), 3,61 (s, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,97 (s, 6H), 3,98 (s, 6H), 7,22-7,24 (m, 3H), 7,36 (s, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 8,60 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 9,17 (s, 1H).

m/z (IE): 601 [M⁺].

Ejemplo de Preparación 71

Síntesis de 5,6,7-trimetoxinaftalen-2-carbonitrilo



Se añadió diisopropilamida litio 2,0 M (2,55 ml) a THF seco (5 ml) a -75°C bajo una atmósfera de argón, y posteriormente se añadió a la mezcla gota a gota una solución de dimetilacetal de 3-cianopropionaldehído (672 mg) en THF seco (5 ml), y la mezcla resultante fue agitada a -75°C durante 1 hora. Posteriormente se añadió gota a gota a la mezcla de reacción una solución de 3,4,5-trimetoxibenzaldehído (1,0 g) en THF seco (5 ml). Después de templar la mezcla a temperatura ambiente y agitarla durante 1 hora, se añadió a la mezcla de reacción una solución acuosa saturada de amonio para efectuar la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica resultante fue lavada con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, secada sobre sulfato de magnesio anhidro y concentrada posteriormente bajo presión reducida. El residuo resultante fue disuelto en metanol (6 ml), se añadió ácido sulfúrico (1 ml) lentamente a la solución y se agitó la mezcla a 100°C durante 1 hora. La mezcla de reacción fue alcalinizada débilmente con una solución acuosa de hidróxido de potasio 4 M a 0°C para efectuar la extracción con cloroformo. La capa orgánica resultante fue lavada con agua y con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, secada sobre

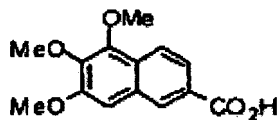
ES 2 299 578 T3

sulfato de magnesio anhidro y concentrada posteriormente bajo presión reducida. El residuo fue purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:3 a 1:1) para obtener el compuesto del título.

Rendimiento: 847 mg (68%).

Ejemplo de Preparación 72

Síntesis de ácido 5,6,7-trimetoxinaftalen-2-carboxílico



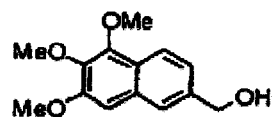
El 5,6,7-trimetoxinaftalen-2-carbonitrilo (5,8 g) obtenido anteriormente fue disuelto en etanol (40 ml); se añadió a la solución una solución acuosa (10 ml) de hidróxido de potasio (11,2 g) y la mezcla fue agitada durante 1 hora bajo reflujo. Después de enfriar, el solvente fue eliminado por destilación, el residuo fue disuelto en agua y la solución fue lavada con éter. La capa acuosa resultante fue neutralizada posteriormente con ácido clorhídrico diluido y extraída luego con acetato de etilo. La capa orgánica resultante fue lavada con agua y con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, secada sobre sulfato de magnesio anhidro y concentrada posteriormente bajo presión reducida para obtener el compuesto del título.

Rendimiento: 5,2 g (85%).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 4,00 (s, 3H), 4,02 (s, 3H), 4,06 (s, 3H), 7,08 (s, 1H), 8,00 (dd, 1H, J = 8,8 Hz, 1,7 Hz), 8,12 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 8,55 (d, 1H, J = 1,5 Hz).

Ejemplo de Preparación 73

Síntesis de 2-hidroximetil-5,6,7-trimetoxinaftaleno



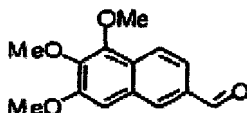
Se añadió hidruro de litio y aluminio (579 mg) a THF seco (40 ml) bajo una atmósfera de argón y refrigeración mediante hielo; a ello se añadió posteriormente gota a gota una solución de ácido 5,6,7-trimetoxinaftalen-2-carboxílico (4,0 g) en THF seco (40 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió éter (150 ml) a la mezcla de reacción; a ello se añadió sulfato de sodio decahidrato y la mezcla resultante se agitó durante 15 minutos. La mezcla de reacción fue filtrada, el filtrado fue concentrado bajo presión reducida y el residuo fue purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:2) para obtener el compuesto del título.

Rendimiento: 3,8 g (cantidad teórica).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 3,97 (s, 6H), 4,04 (s, 3H), 4,82 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 6,93 (s, 1H), 7,35 (dd, 1H, J = 8,6 Hz, 1,7 Hz), 7,66 (s, 1H), 8,03 (d, 1H, J = 8,6 Hz).

Ejemplo de Preparación 74

Síntesis de 5,6,7-trimetoxinaftalen-2-carbaldehído



Se disolvió 2-hidroximetil-5,6,7-trimetoxinaftaleno (3,78 g) en diclorometano (100 ml); se añadió a la solución dicromato de piridinio (8,61 g) y la mezcla de agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción fue filtrada y el material insoluble fue lavado con cloroformo. Después de concentrar el filtrado bajo presión reducida, el residuo fue diluido con acetato de etilo, lavado con ácido clorhídrico 2 M, agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, secado sobre sulfato de magnesio anhidro y concentrado posteriormente bajo presión reducida. El residuo fue purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:3 a 1:1) y recristalizado posteriormente a partir de acetato de etilo-hexano para obtener el compuesto del título.

ES 2 299 578 T3

Rendimiento: 3,24 g (86%).

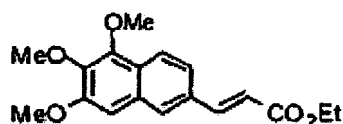
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 4,01 (s, 3H), 4,02 (s, 3H), 4,05 (s, 3H), 7,10 (s, 1H), 7,82 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, 1,6 Hz), 8,15 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 8,19 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 10,11 (s, 1H).

5

Ejemplo de Preparación 75

Síntesis de 3-(5,6,7-trimetoxinaftalen-2-il)propenoato de etilo

10



15

Se trató 5,6,7-trimetoxinaftalen-2-carbaldehído (1,23 g) de la misma manera que en el Ejemplo de Preparación 8 para obtener el compuesto del título.

20

Rendimiento: 1,79 g (cantidad teórica).

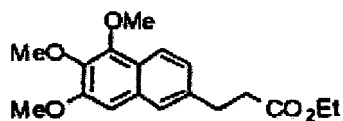
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,35 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 3,98 (s, 6H), 4,04 (s, 3H), 4,24 (q, 2H, J = 7,1 Hz), 6,53 (d, 1H, J = 16,1 Hz), 6,96 (s, 1H), 7,55 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,78 (s, 1H), 7,80 (d, 1H, J = 16,1 Hz), 8,03 (d, 1H, J = 8,8 Hz).

25

Ejemplo de Preparación 76

Síntesis de 3-(5,6,7-trimetoxinaftalen-2-il)propionato de etilo

30



35

Se trató 3-(5,6,7-trimetoxinaftalen-2-il)propenoato de etilo (1,70 g) de la misma manera que en el Ejemplo de Preparación 6 para obtener el compuesto del título.

40

Rendimiento: 1,28 g (81%).

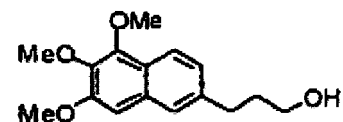
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,23 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 2,68 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 3,07 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 3,95 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 4,03 (s, 3H), 4,13 (q, 2H, J = 7,1 Hz), 6,89 (s, 1H), 7,21 (dd, 1H, J = 8,6 Hz, 1,6 Hz), 7,50 (s, 1H), 7,96 (d, 1H, J = 8,5 Hz).

45

Ejemplo de Preparación 77

Síntesis de 2-(3-hidroxipropil)-5,6,7-trimetoxinaftaleno

50



55

Se trató 3-(5,6,7-trimetoxinaftalen-2-il)propionato de etilo (1,28 g) de la misma manera que en el Ejemplo de Preparación 2 para obtener el compuesto del título.

60

Rendimiento: 1,13 g (cantidad teórica).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,55 (s, 1H), 1,97 (m, 2H), 2,84 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 3,71 (dd, 2H, J = 2,0 Hz, 6,3 Hz), 3,96 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 4,04 (s, 3H), 6,89 (s, 1H), 7,22 (dd, 1H, J = 8,6 Hz, 1,7 Hz), 7,49 (s, 1H), 7,96 (d, 1H, J = 8,5 Hz).

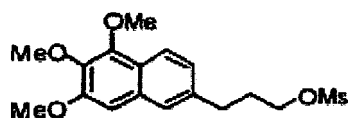
65

ES 2 299 578 T3

Ejemplo de Preparación 78

Síntesis de 2-(3-metanosulfoniloxipropil)-5,6,7-trimetoxinaftaleno

5



10

Se trató 2-(3-hidroxipropil)-5,6,7-trimetoxinaftaleno (1,26 g) de la misma manera que en el Ejemplo de Preparación 7 para obtener el compuesto del título.

Rendimiento: 1,55 g (95%).

15

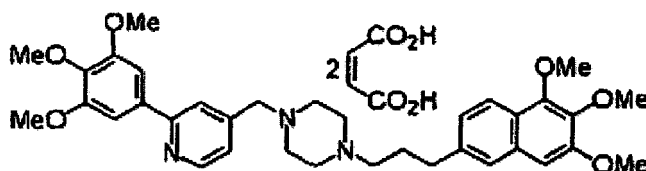
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,16 (quint, 2H, J = 7,8 Hz), 2,90 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 3,00 (s, 3H), 3,97 (s, 6H), 4,05 (s, 3H), 4,25 (t, 3H, J = 7,8 Hz), 6,93 (s, 1H), 7,24 (dd, 1H, J = 8,4 Hz, 1,7 Hz), 7,63 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,83 (d, 1H, J = 1,7 Hz).

20

Ejemplo 36

Síntesis de dimaleato de N-[3-(5,6,7-trimetoxinaftalen-2-il)propil]-N'-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina

25



30

Se hicieron reaccionar 1-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina (113 mg) y 2-(3-metanosulfoniloxipropil)-5,6,7-trimetoxinaftaleno (117 mg) de la misma manera que en el Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título en forma de maleato.

35

Rendimiento: 145 mg (53%).

40

RMN-¹H (medido como base libre, 400 MHz, CDCl₃) δ: 1,88 (quint, 2H, J = 7,8 Hz), 2,40 (d, 2H, J = 7,8 Hz), 2,51 (ancho, 8H), 2,74 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 3,46 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,95 (s, 6H), 4,01 (s, 3H), 6,86 (s, 1H), 7,15-7,20 (m, 2H), 7,21 (s, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,92 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 8,56 (d, 1H, J = 3,1 Hz).

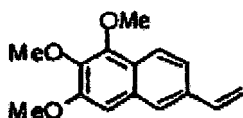
45

m/z (IE): 601 [M⁺].

Ejemplo de Preparación 79

Síntesis de 5,6,7-trimetoxi-2-vinilnaftaleno

55



Se suspendió bromuro de metiltrifenilfosfonio (2,8 g) en THF seco (10 ml) bajo atmósfera de argón y se añadió a la suspensión a -20°C una solución en hexano (3,3 ml) de ter-butil-litio 1,7 M. Después de calentar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y agitarla durante 1 hora, fue enfriada de nuevo a -20°C, se añadió gota a gota a la misma una solución de 5,6,7-trimetoxinaftalen-2-carbaldehído (1,26 g) en THF seco (30 ml), y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El solvente fue eliminado por destilación y se añadió agua al residuo para llevar a cabo la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica resultante fue lavada con agua y con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, secada sobre sulfato de magnesio anhidro y concentrada posteriormente bajo presión reducida. El residuo fue purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:8) para obtener el compuesto del título.

60

65

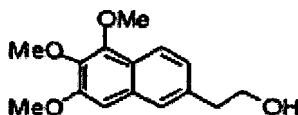
ES 2 299 578 T3

Rendimiento: 1,15 g (93%).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 3,93 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 4,04 (s, 3H), 5,31 (d, 1H, J = 10,9 Hz), 5,85 (d, 1H, J = 17,6 Hz), 6,83 (dd, 1H, J = 17,5 Hz, 10,7 Hz), 6,90 (s, 1H), 7,51 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, 1,7 Hz), 7,59 (s, 1H), 8,01 (d, 1H, J = 8,6 Hz).

Ejemplo de Preparación 80

Síntesis de 2-(2-hidroxietyl)-5,6,7-trimetoxinaftaleno



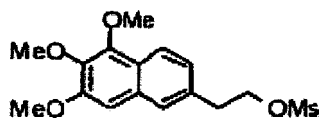
Se disolvió 5,6,7-trimetoxi-2-vinilnaftaleno (1,215 g) en THF seco (10 ml) bajo una atmósfera de argón, se añadió gota a gota a la solución a 0°C una solución en THF (4,7 ml) de borano 1 M, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua (4 ml) a la mezcla de reacción a 0°C, y posteriormente se añadió una solución acuosa (1,2 ml) de hidróxido de sodio 4 M. A la mezcla de reacción se añadió peróxido de hidrógeno acuoso al 31% (0,5 ml) a 0°C, y la mezcla se agitó a 50°C durante 50 minutos. La mezcla de reacción fue concentrada bajo presión reducida y se añadió agua al residuo para llevar a cabo la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica resultante fue lavada con agua y con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, secada sobre sulfato de magnesio anhidro y concentrada posteriormente bajo presión reducida. El residuo fue purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:8) para obtener el compuesto del título.

Rendimiento: 1,03 g (84%).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,02 (ancho, 1H), 2,95 (d, 2H, J = 6,6 Hz), 3,87 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 3,93 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 4,02 (s, 3H), 6,88 (s, 1H), 7,20 (dd, 1H, J = 8,5 Hz, 1,7 Hz), 7,50 (s, 1H), 7,97 (d, 1H, J = 8,6 Hz).

Ejemplo de Preparación 81

Síntesis de 2-(2-metanosulfonoxietil)-5,6,7-trimetoxinaftaleno



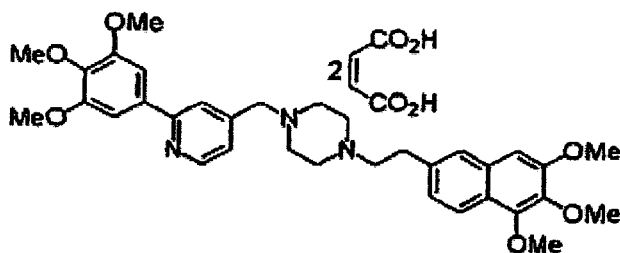
Se trató 2-(2-hidroxietyl)-5,6,7-trimetoxinaftaleno (1,26 g) de la misma manera que en el Ejemplo de Preparación 7 para obtener el compuesto del título.

Rendimiento: 1,55 g (95%).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,84 (s, 3H), 3,18 (t, 2H, J = 6,9 Hz), 3,96 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 4,04 (s, 3H), 4,49 (t, 2H, J = 6,9 Hz), 6,90 (s, 1H), 7,22 (dd, 1H, J = 9,4 Hz, 1,2 Hz), 7,54 (s, 1H), 8,00 (d, 1H, J = 8,6 Hz).

Ejemplo 37

Síntesis de dimaleato de N-[2-(5,6,7-trimetoxinaftalen-2-il)etil]-N'-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina



Se hicieron reaccionar 1-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina (290 mg) y 2-(2-metanosulfonoxietil)-5,6,7-trimetoxinaftaleno (218 mg) de la misma manera que en el Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título en forma de maleato.

ES 2 299 578 T3

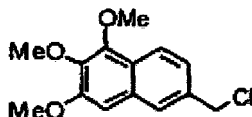
Rendimiento: 131 mg (25%).

RMN-¹H (medido como maleato, 400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,79 (t, 4H, J = 4,9 Hz), 3,07-3,11 (m, 2H), 3,23 (t, 4H, J = 4,9 Hz), 3,29-3,33 (m, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,90 (s, 6H), 3,93 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 6,12 (s, 4H), 7,04 (s, 1H), 7,25 (dd, 1H, J = 8,5 Hz, 1,7 Hz), 7,28 (dd, 1H, J = 5,9 Hz, 1,0 Hz), 7,36 (s, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,91 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 8,59 (d, 1H, J = 4,7 Hz).

m/z (IE): 587 [M⁺].

10 Ejemplo de Preparación 82

Síntesis de 2-clorometil-5,6,7-trimetoxinaftaleno



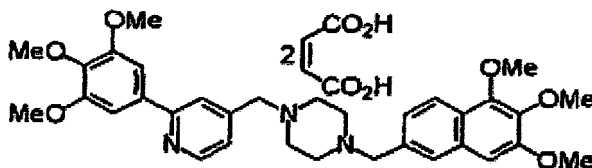
20 Se trató 2-hidroximetil-5,6,7-trimetoxinaftaleno (781 mg) de la misma manera que en el Ejemplo de Preparación 3 para obtener el compuesto del título.

Rendimiento: 608 mg (73%).

25 RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 3,96 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 4,03 (s, 3H), 4,71 (s, 2H), 6,29 (s, 1H), 7,36 (dd, 1H, J = 8,6 Hz, 1,5 Hz), 7,67 (s, 1H), 8,04 (d, 1H, J = 8,7 Hz).

Ejemplo 38

30 *Síntesis de dimaleato de N-[(5,6,7-trimetoxinaftalen-2-il)metil]-N'-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina*



40 Se hicieron reaccionar 1-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina (529 mg) y 2-clorometil-5,6,7-trimetoxinaftaleno (411 mg) de la misma manera que en el Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título en forma de maleato.

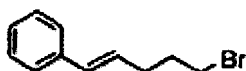
45 Rendimiento: 198 mg (16%).

RMN-¹H (medido como base libre, 400 MHz, CDCl₃) δ: 2,52 (ancho, 8H), 3,55 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,94 (s, 6H), 3,95 (s, 6H), 4,02 (s, 3H), 6,90 (s, 1H), 7,18 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 7,21 (s, 2H), 7,32 (dd, 1H, J = 8,6 Hz, 1,6 Hz), 7,57 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,96 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 8,56 (d, 1H, J = 5,7 Hz).

50 m/z (IE): 587 [M⁺].

Ejemplo de Preparación 83

55 *Síntesis de (E)-5-bromo-1-fenil-1-penteno*



60 Se añadió sodio metálico (303 mg) a 2-propanol seco (30 ml) y la mezcla se agitó a 70°C. Una vez que se disolvió el sodio, se añadió a la solución a 0°C benzaldehído (1,0 g), posteriormente se añadió bromuro de 4-bromobutiltrifenilfosfonio (5,4 g) y la mezcla fue calentada gradualmente hasta temperatura ambiente. Después de 5 horas, la mezcla de reacción fue concentrada bajo presión reducida, se añadió al residuo acetato de etilo y la mezcla resultante fue lavada con agua y con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, secada sobre sulfato de sodio anhidro y concentrada bajo presión reducida. El residuo fue purificado posteriormente mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano) para obtener el compuesto del título.

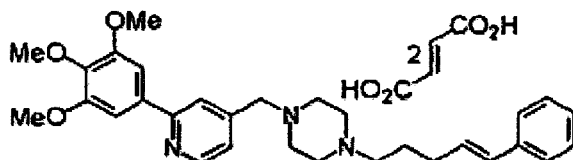
ES 2 299 578 T3

Rendimiento: 806 mg (38%).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,96-2,02 (m, 2H), 2,34-2,46 (m, 2H), 3,41 (t, 2H, J = 6,7 Hz), 6,12 (dd, 1H, J = 17,4 Hz, 6,8 Hz), 6,42 (d, 1H, J = 16,0 Hz), 7,18-7,33 (m, 5H).

5 Ejemplo 39

Síntesis de difumarato de N-[(E)-5-fenil-4-pentenil]-N'-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina



Se hicieron reaccionar 1-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina (226 mg) y (E)-5-bromo-1-fenil-1-penteno (113 mg) de la misma manera que en el Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título en forma de fumarato.

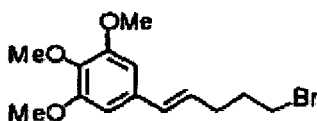
Rendimiento: 150 mg (42%).

RMN-¹H (medido como fumarato, 400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,59-1,61 (m, 2H), 2,18-2,24 (m, 2H), 2,28-2,51 (m, 10H), 3,58 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,83 (s, 6H), 6,19-6,28 (m, 1H), 6,39 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 6,62 (s, 4H), 7,14-7,34 (m, 6H), 7,34 (s, 2H), 7,74 (s, 1H), 8,53 (d, 1H, J = 5,1 Hz).

m/z (IE): 487 [M⁺].

Ejemplo de Preparación 84

Síntesis de (E)-5-bromo-1-(3,4,5-trimetoxifenil)1-penteno

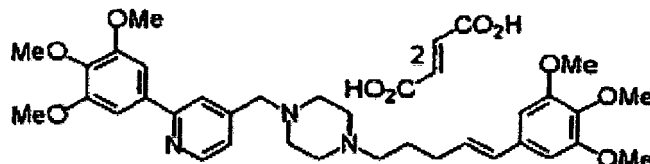


Se trataron 3,4,5-trimetoxibenzaldehído (9,81 g) y bromuro de 4-bromobutiltrifenilfosfonio (23,93 g) de la misma manera que en el Ejemplo de Preparación 83 para obtener el compuesto del título.

Rendimiento: 5,10 g (32%).

Ejemplo 40

Síntesis de difumarato de N-[(E)-5-(3,9,5-trimetoxifenil)-4-pentenil]-N'-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina



Se hicieron reaccionar 1-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina (151 mg) y (E)-5-bromo-1-(3,4,5-trimetoxifenil)-1-penteno (114 mg) de la misma manera que en el Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título en forma de fumarato.

Rendimiento: 106 mg (36%).

RMN-¹H (medido como fumarato, 400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,62-1,67 (m, 2H), 2,17-2,22 (m, 2H), 2,43-2,47 (m, 2H), 2,51-2,56 (m, 8H), 3,40 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,78 (s, 2H), 3,79 (s, 6H), 3,88 (s, 6H), 6,16 (dt, 1H, J = 15,8 Hz, 6,6 Hz), 6,31 (d, 1H, J = 15,8 Hz), 6,62 (s, 2H), 6,63 (s, 4H), 7,22 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 7,34 (s, 2H), 7,73 (s, 1H), 8,53 (d, 1H, J = 5,1 Hz).

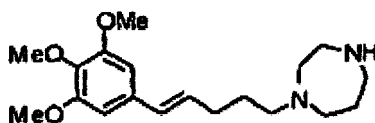
m/z (IE): 577.

ES 2 299 578 T3

Ejemplo de Preparación 85

Síntesis de 1-[(E)-5-(3,4,5-trimetoxifenil)-4-pentenil]homopiperazina

5



10

Se hicieron reaccionar (E)-5-bromo-1-(3,4,5-trimetoxifenil)-1-penteno (434 mg) y homopiperazina (276 mg) de la misma manera que en el Ejemplo de Preparación 4 para obtener el compuesto del título.

Rendimiento: 279 mg (60%).

15

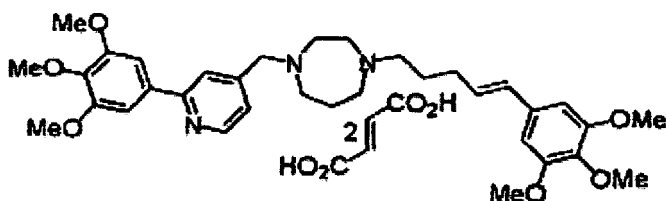
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,62-1,70 (m, 2H), 1,74-1,80 (m, 2H), 2,20-2,25 (m, 2H), 2,53-2,56 (m, 2H), 2,66-2,72 (m, 4H), 2,90-2,95 (m, 4H), 3,84 (s, 3H), 3,87 (s, 6H), 6,14 (dt, 1H, J = 15,6 Hz, 6,8 Hz), 6,32 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 6,57 (s, 2H).

20

Ejemplo 41

Síntesis de difumarato de N-[(E)-5-(3,4,5-trimetoxifenil)4-pentenil]-N'-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]homopiperazina

25



30

Se hicieron reaccionar 1-[(E)-5-(3,4,5-trimetoxifenil)-4-pentenil]homopiperazina (279 mg) y 4-clorometil-2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridina (224 mg) de la misma manera que en el Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título en forma de fumarato.

Rendimiento: 267 mg (39%).

40

RMN-¹H (medido como fumarato, 400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,63-1,70 (m, 2H), 1,80-1,86 (m, 2H), 2,19-2,24 (m, 2H), 2,65-2,69 (m, 2H), 2,75-2,79 (m, 4H), 2,83-2,89 (m, 4H), 3,70 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,79 (s, 6H), 3,89 (s, 6H), 6,16 (dt, 1H, J = 15,9 Hz, 6,6 Hz), 6,32 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 6,59 (s, 6H), 7,24 (d, 1H, J = 3,7 Hz), 7,34 (s, 2H), 7,76 (s, 1H), 8,53 (d, 1H, J = 4,9 Hz).

45

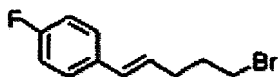
m/z (IE): 591.

Ejemplo de Preparación 86

50

Síntesis de (E)-5-bromo-1-(4-fluorofenil)-1-penteno

55



Se trataron 4-fluorobenzaldehído (1,0 g) y bromuro de 4-bromobutiltrifenilfosfonio (4,62 g) de la misma manera que en el Ejemplo de Preparación 83 para obtener el compuesto del título.

60

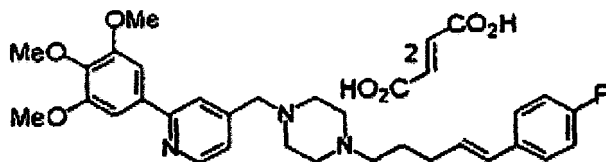
Rendimiento: 811 mg (41%).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,98-2,06 (m, 2H), 2,34-2,45 (m, 2H), 3,45 (d, 2H, J = 6,7 Hz), 6,07 (dt, 1H, J = 15,8 Hz, 7,0 Hz), 6,40 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 6,96-7,31 (m, 4H).

65

Ejemplo 42

Síntesis de difumarato de *N*-[(*E*)-5-(4-fluorofenil)-4-pentenil]-*N'*-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina



Se hicieron reaccionar 1-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina (226 mg) y (*E*)-5-bromo-1-(4-fluorofenil)-1-penteno (122 mg) de la misma manera que en el Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título en forma de fumarato.

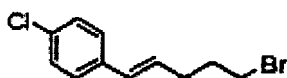
Rendimiento: 76 mg (21%).

RMN-¹H (medido como fumarato, 400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,54-1,66 (m, 2H), 2,17-2,23 (m, 2H), 2,40-2,53 (m, 10H), 3,60 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,88 (s, 6H), 6,14-6,22 (m, 1H), 6,36-6,40 (m, 1H), 6,63 (s, 4H), 7,00-7,08 (m, 2H), 7,23 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 7,34 (s, 2H), 7,31-7,37 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 8,53 (d, 1H, J = 4,9 Hz).

m/z (IE): 505 [M⁺].

Ejemplo de Preparación 87

Síntesis de (*E*)-5-bromo-1-(4-clorofenil)-1-penteno



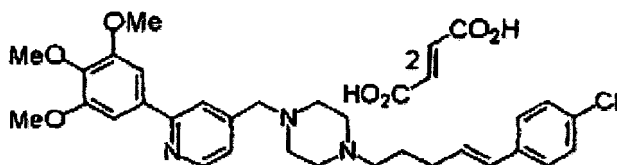
Se trataron 4-clorobenzaldehído (1,0 g) y bromuro de 4-bromobutiltrifenilfosfonio (4,08 g) de la misma manera que en el Ejemplo de Preparación 83 para obtener el compuesto del título.

Rendimiento: 401 mg (22%).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,92-2,03 (m, 2H), 2,32-2,45 (m, 2H), 3,42 (t, 2H, J = 6,7 Hz), 6,11 (dt, 1H, J = 15,8 Hz, 7,0 Hz), 6,37 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 7,16-7,29 (m, 4H).

Ejemplo 43

Síntesis de difumarato de *N*-[(*E*)-5-(4-clorofenil)-4-pentenil]-*N'*-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina



Se hicieron reaccionar 1-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina (480 mg) y (*E*)-5-bromo-1-(4-clorofenil)-1-penteno (364 mg) de la misma manera que en el Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título en forma de fumarato.

Rendimiento: 144 mg (14%).

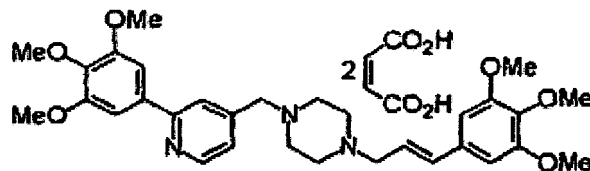
RMN-¹H (medido como fumarato, 400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,56-1,64 (m, 2H), 2,14-2,20 (m, 2H), 2,40-2,53 (m, 10H), 3,56 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,84 (s, 6H), 6,19-6,26 (m, 1H), 6,35 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,59 (s, 4H), 7,20 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 7,25 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 7,31 (s, 2H), 7,32 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 7,72 (s, 1H), 8,51 (d, 1H, J = 4,9 Hz).

m/z (IE): 522, 524 [M⁺].

ES 2 299 578 T3

Ejemplo 44

Síntesis de dimaleato de *N*-[(*E*)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)-2-propenil]-*N'*-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina



Se disolvió 3-(3,4,5-trimetoxifenil)-2-propen-1-ol (50 mg) en tetracloruro de carbono (5,0 ml) y se añadió a la solución trifenilfosfina (75,5 mg), y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura de reflujo. La mezcla de reacción fue concentrada bajo presión reducida y el residuo fue disuelto posteriormente en acetonitrilo (5,0 ml). Se añadieron a la solución 1-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina (70 mg), yoduro de potasio (47 mg) y carbonato de potasio (55 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción para llevar a cabo la extracción con cloroformo, y la capa orgánica resultante fue lavada con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, secada sobre sulfato de sodio anhidro y concentrada bajo presión reducida. El residuo fue purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 20:1) para obtener el compuesto del título en forma de maleato.

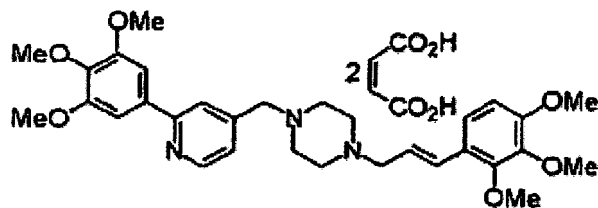
Rendimiento: 48 mg (26%).

RMN-¹H (medido como base libre, 400 MHz, CDCl₃) δ: 2,42-2,78 (m, 8H), 3,17 (d, 2H, J = 6,6 Hz), 3,59 (s, 2H), 3,48 (s, 3H), 3,86 (s, 6H), 3,91 (s, 3H), 3,98 (s, 6H), 6,10-6,25 (m, 1H), 6,45 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 6,11 (s, 2H), 7,22-7,24 (m, 3H), 7,64 (s, 1H), 8,60 (d, 1H, J = 4,9 Hz).

m/z (IE): 549 [M⁺].

Ejemplo 45

Síntesis de dimaleato de *N*-[(*E*)-3-(2,3,4-trimetoxifenil)-2-propenil]-*N'*-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina



Se trató 3-(2,3,4-trimetoxifenil)-2-propen-1-ol (122 mg) de la misma manera que en el Ejemplo 44 y la 1-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina (180 mg) se dejó reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 44 para obtener el compuesto del título en forma de maleato.

Rendimiento: 17 mg (9%).

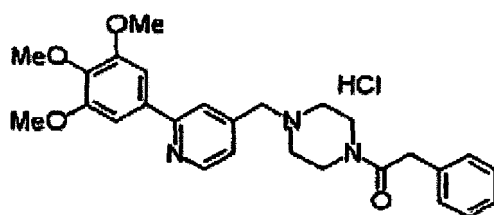
RMN-¹H (medido como base libre, 400 MHz, CDCl₃) δ: 2,45-2,80 (m, 8H), 3,19 (d, 2H, J = 7,2 Hz), 3,59 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 4,00 (s, 6H), 6,18 (dt, 1H, J = 16,0 Hz, 7,2 Hz), 6,65 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,73 (d, 1H, J = 15,8 Hz), 7,17 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,22-7,24 (m, 3H), 7,64 (s, 1H), 8,60 (d, 1H, J = 5,1 Hz).

m/z (IE): 549 [M⁺].

ES 2 299 578 T3

Ejemplo 46

Síntesis de clorhidrato de *N*-fenilacetil-*N'*-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina



Se disolvió 1-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina (103 mg) en diclorometano (0,9 ml) y se añadió a la solución cloruro de fenilacetilo (60 mg) y la mezcla se agitó durante 1 hora bajo refrigeración con hielo. Se añadió a la mezcla de reacción una solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio para llevar a cabo la extracción con cloroformo. La capa orgánica resultante fue secada sobre sulfato de sodio anhidro y concentrada bajo presión reducida, y el residuo fue purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 50:1) para obtener el compuesto del título en forma de clorhidrato.

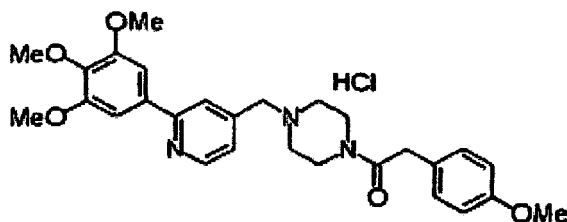
Rendimiento: 10 mg (7%).

RMN-¹H (medido como base libre, 400 MHz, CDCl₃) δ: 2,28 (ancho, 2H), 2,46 (ancho, 2H), 3,47 (ancho, 2H), 3,53 (s, 2H), 3,69 (ancho, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,97 (s, 6H), 7,18-7,32 (m, 8H), 7,59 (s, 1H), 8,59 (d, 1H, J = 5,1 Hz).

m/z (IE): 461 [M⁺].

Ejemplo 47

Síntesis de clorhidrato de *N*-(4-metoxifenil)acetil-*N'*-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina



Se hicieron reaccionar 1-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina (103 mg) y cloruro de (4-metoxifenil)acetilo (60 mg) de la misma manera que en el Ejemplo 46 para obtener el compuesto del título en forma de clorhidrato.

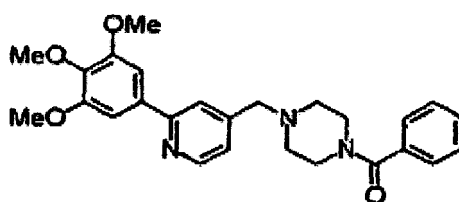
Rendimiento: 18 mg (11%).

RMN-¹H (medido como base libre, 400 MHz, CDCl₃) δ: 2,32 (ancho, 2H), 2,48 (ancho, 2H), 3,48 (ancho, 2H), 3,53 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,66-3,72 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,96 (s, 6H), 6,85 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,14 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 7,21-7,25 (m, 3H), 7,62 (s, 1H), 8,61 (d, 1H, J = 4,9 Hz).

m/z (IE): 491 [M⁺].

Ejemplo 48

Síntesis de *N*-benzoil-*N'*-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina



ES 2 299 578 T3

Se hicieron reaccionar 1-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina (103 mg) y cloruro de benzoilo (55 mg) de la misma manera que en el Ejemplo 46 para obtener el compuesto del título como base libre.

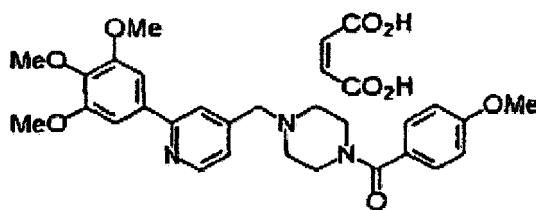
Rendimiento: 97 mg (73%).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,27-2,80 (m, 4H), 3,40-3,57 (m, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,75-3,88 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,97 (s, 6H), 7,22-7,24 (m, 3H), 7,40 (s, 5H), 7,64 (s, 1H), 8,61 (d, 1H, J = 9,9 Hz).

m/z: 447 [M⁺].

Ejemplo 49

Síntesis de maleato de N-(4-metoxibenzoil)-N'-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina



Se hicieron reaccionar 1-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina (103 mg) y cloruro de 4-metoxibenzoilo (67 mg) de la misma manera que en el Ejemplo 46 para obtener el compuesto del título como un maleato.

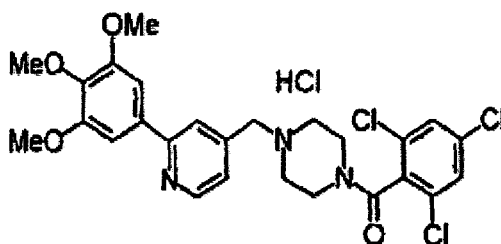
Rendimiento: 15 mg (8%).

RMN-¹H (medido como base libre, 400 MHz, CDCl₃) δ: 2,38-2,67 (ancho, 4H), 3,60 (s, 2H), 3,55-3,76 (m, 4H), 3,83 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,97 (s, 6H), 6,91 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,22-7,23 (m, 3H), 7,39 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,63 (s, 1H), 8,61 (d, 1H, J = 4,9 Hz).

m/z: 477 [M⁺].

Ejemplo 50

Síntesis de clorhidrato de N-(2,4,6-triclorobenzoil)-N'-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina



Se hicieron reaccionar 1-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina (103 mg) y cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo (95 mg) de la misma manera que en el Ejemplo 46 para obtener el compuesto del título como un clorhidrato.

Rendimiento: 29 mg (16%).

RMN-¹H (medido como base libre, 400 MHz, CDCl₃) δ: 2,49 (t, 2H, J = 5,0 Hz), 2,61 (t, 2H, J = 5,0 Hz), 3,28 (t, 2H, J = 5,0 Hz), 3,61 (s, 2H), 3,85-3,92 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,97 (s, 6H), 7,20-7,25 (m, 3H), 7,36 (s, 2H), 7,62 (s, 1H), 8,60 (d, 1H, J = 4,9 Hz).

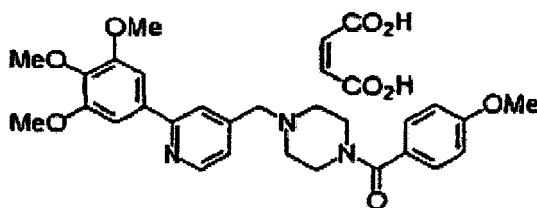
m/z: 549 [M⁺].

Ejemplo 51

Síntesis de *N*-(4-bromobenzoil)-*N'*-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina

5

10



15 Se hicieron reaccionar 1-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina (103 mg) y cloruro de 4-bromobenzoilo (66 mg) de la misma manera que en el Ejemplo 46 para obtener el compuesto del título como una base libre.

Rendimiento: 35 mg (22%).

20 RMN-¹H (medido como base libre, 400 MHz, CDCl₃) δ: 3,37 (ancho, 8H), 3,86 (s, 3H), 3,98 (s, 6H), 4,62 (s, 2H), 7,41 (s, 2H), 7,42 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 7,66 (d, 2H, J = 6,5 Hz), 8,00 (dd, 1H, J = 5,9 Hz, 1,8 Hz), 8,77 (s, 1H), 8,82 (d, 1H, J = 5,9 Hz).

m/z: 526 [M⁺].

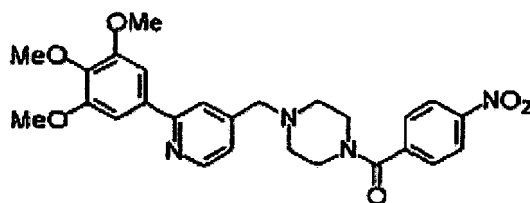
25

Ejemplo 52

Síntesis de *N*-(4-nitrobenzoil)-*N'*-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina

30

35



40 Se hicieron reaccionar 1-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina (103 mg) y cloruro de 4-nitrobenzoilo (72 mg) de la misma manera que en el Ejemplo 46 para obtener el compuesto del título como una base libre.

Rendimiento: 76 mg (51%).

45 RMN-¹H (medido como base libre, 400 MHz, CDCl₃) δ: 2,35-2,72 (m, 4H), 3,33-3,48 (m, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,80-3,89 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,97 (s, 6H), 7,21-7,23 (m, 3H), 7,58 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,62 (s, 1H), 8,28 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 8,62 (d, 1H, J = 4,9 Hz).

m/z: 492 [M⁺].

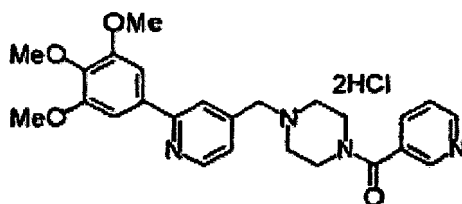
50

Ejemplo 53

Síntesis de clorhidrato de *N*-nicotinoil-*N'*-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina

55

60



65 Se hicieron reaccionar 1-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina (103 mg) y clorhidrato de cloruro nicotínico (70 mg) de la misma manera que en el Ejemplo 46 para obtener el compuesto del título como clorhidrato.

Rendimiento: 45 mg (29%).

ES 2 299 578 T3

RMN-¹H (medido como base libre, 400 MHz, CDCl₃) δ: 2,39-2,68 (m, 4H), 3,41-3,54 (m, 2H), 3,48 (s, 2H), 3,77-3,88 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,97 (s, 6H), 7,22-7,25 (m, 3H), 7,34-7,38 (m, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,75-7,77 (m, 1H), 8,62 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 8,66 (d, 1H, J = 1,7 Hz), 8,67 (s, 1H).

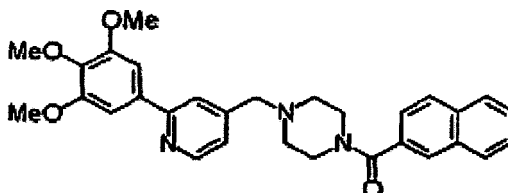
5 m/z: 448 [M⁺].

Ejemplo 54

Síntesis de N-(2-naftoil)-N'-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina

10

15



20 Se hicieron reaccionar 1-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina (103 mg) y cloruro de 2-naftoil (57 mg) de la misma manera que en el Ejemplo 46 para obtener el compuesto del título como una base libre.

Rendimiento: 21 mg (14%).

25 RMN-¹H (medido como base libre, 400 MHz, CDCl₃) δ: 2,49 (ancho, 2H), 2,64 (ancho, 2H), 3,54 (ancho, 4H), 3,68 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,92 (s, 6H), 7,24 (s, 2H), 7,38 (dd, 1H, J = 5,1 Hz, 1,4 Hz), 7,48 (dd, 1H, J = 8,9 Hz, 1,8 Hz), 7,52-7,57 (m, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,88-7,94 (m, 4H), 8,52 (d, 1H, J = 5,1 Hz).

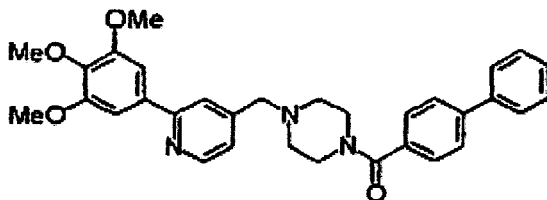
m/z: 497 [M⁺].

Ejemplo 55

Síntesis de N-(4-fenilbenzoil)-N'-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina

35

40



45 Se hicieron reaccionar 1-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina (103 mg) y cloruro de 4-fenilbenzoilo (85 mg) de la misma manera que en el Ejemplo 46 para obtener el compuesto del título como una base libre.

Rendimiento: 78 mg (50%).

50 RMN-¹H (medido como base libre, 400 MHz, CDCl₃) δ: 2,36-2,72 (m, 4H), 3,48 (ancho, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,82 (ancho, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,97 (s, 6H), 7,24-7,28 (m, 3H), 7,37-7,39 (m, 1H), 7,44-7,63 (m, 9H), 8,62 (d, 1H, J = 5,1 Hz).

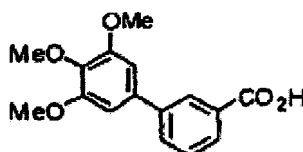
m/z: 523 [M⁺].

Ejemplo de Preparación 88

55

Síntesis de ácido 3-(3,4,5-trimetoxifenil)benzoico

60



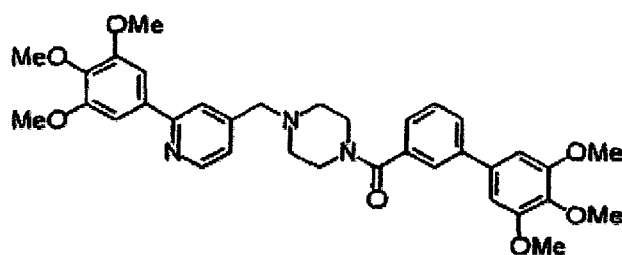
65 Se trató 3-(3,4,5-trimetoxifenil)benzoato de etilo (1,19 g) de la misma manera que en el Ejemplo de Preparación 9 para obtener el compuesto del título.

Rendimiento: 986 mg (91%).

ES 2 299 578 T3

Ejemplo 56

Síntesis de *N*-[3-(3,4,5-trimetoxifenil)benzoil]-*N'*-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina



Se disolvieron 1-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina (226 mg), ácido 3-(3,4,5-trimetoxifenil)benzoico (173 mg) y 4-(dimetilamino)piridina (61 mg) en diclorometano (3 ml) y se añadió a la solución trietilamina (2,1 μ l). Se añadió a la mezcla clorhidrato de carbodiimida soluble en agua (115 mg) a 0°C y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 0°C y durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue concentrada bajo presión reducida, se añadió al residuo acetato de etilo y la mezcla resultante fue lavada con una solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio y con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, secada sobre sulfato de sodio anhidro y concentrada posteriormente bajo presión reducida. El residuo fue purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 40:1) para obtener el compuesto del título como una base libre.

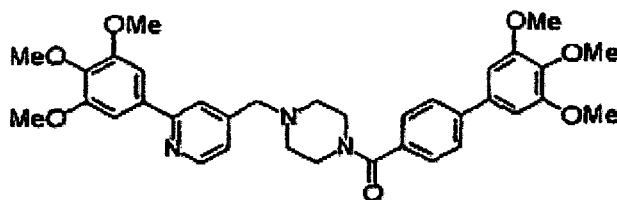
Rendimiento: 94 mg (32%).

RMN-¹H (medido como base libre, 400 MHz, CDCl₃) δ : 2,44 (ancho, 4H), 2,60 (ancho, 4H), 3,61 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,92 (s, 6H), 3,97 (s, 6H), 6,77 (s, 2H), 7,22-7,24 (m, 1H), 7,23 (s, 2H), 7,46 (t, 1H, J = 3,9 Hz), 7,59-7,62 (m, 4H), 8,61 (d, 1H, J = 4,9 Hz).

m/z: 613 [M⁺].

Ejemplo 57

Síntesis de *N*-[4-(3,4,5-trimetoxifenil)benzoil]-*N'*-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina



Se disolvió 1-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina (103 mg) en diclorometano (0,9 ml) y se añadió a la solución una solución acuosa saturada (0,9 ml) de hidrógenocarbonato de sodio. Posteriormente se añadió gota a gota a la mezcla cloruro de 4-(3,4,5-trimetoxifenil)benzoilo (55 mg) bajo refrigeración con hielo y la mezcla resultante fue agitada durante 1 hora. Después de añadir agua a la mezcla de reacción para llevar a cabo la extracción con cloroformo, la capa orgánica resultante fue secada sobre sulfato de sodio anhidro y concentrada bajo presión reducida. El residuo fue purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 50:1) para obtener el compuesto del título como una base libre.

Rendimiento: 134 mg (74%).

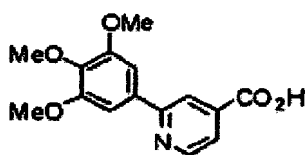
RMN-¹H (medido como base libre, 400 MHz, CDCl₃) δ : 2,49-2,59 (m, 4H), 3,55-3,58 (m, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,80-3,88 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,92 (s, 6H), 4,00 (s, 6H), 6,77 (s, 2H), 7,23-7,24 (m, 3H), 7,48 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,59 (d, 2H, J = 4,9 Hz), 7,64 (s, 1H), 8,62 (d, 1H, J = 4,9 Hz).

m/z: 613 [M⁺].

Ejemplo de Preparación 89

Síntesis de ácido 2-(3,4,5-trimetoxifenil)isonicotínico

5



10

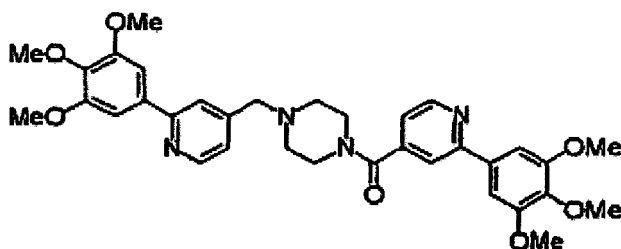
Se trató 2-(3,4,5-trimetoxifenil)isonicotinato de etilo (3,17 g) de la misma manera que en el Ejemplo de Preparación 9 para obtener el compuesto del título.

15 Rendimiento: 2,60 g (90%).

Ejemplo 58

Síntesis de N-[2-(3,4,5-trimetoxifenil)isonicotinoil]-N'-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina

20



25

30

Se hicieron reaccionar 1-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina (160 mg) y ácido 2-(3,4,5-trimetoxifenil)isonicotínico (113 mg) de la misma manera que en el Ejemplo 56 para obtener el compuesto del título como una base libre.

35

Rendimiento: 111 mg (47%).

RMN-¹H (medido como base libre, 400 MHz, CDCl₃) δ: 2,40-2,52 (m, 2H), 2,57-2,67 (m, 2H), 3,40-3,51 (m, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,83-3,87 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,96 (s, 6H), 3,97 (s, 6H), 7,17 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 7,20-7,35 (m, 5H), 7,63 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 8,62 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 8,72 (d, 1H, J = 4,9 Hz).

40

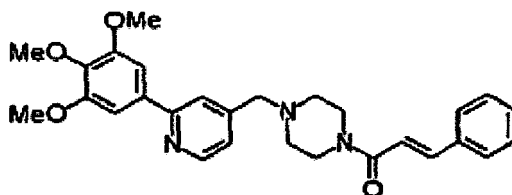
m/z: 614 [M⁺].

Ejemplo 59

45

Síntesis de N-cinamoil-N'-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina

50



55

Se hicieron reaccionar 1-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina (103 mg) y cloruro de cinamoilo (65 mg) de la misma manera que en el Ejemplo 46 para obtener el compuesto del título como una base libre.

60 Rendimiento: 94 mg (66%).

RMN-¹H (medido como base libre, 400 MHz, CDCl₃) δ: 2,48-2,61 (m, 4H), 3,48 (ancho, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,63-3,83 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,98 (s, 6H), 6,87 (d, 1H, J = 15,4 Hz), 7,23-7,27 (m, 3H), 7,36-7,37 (m, 3H), 7,51-7,53 (m, 2H), 7,65-7,70 (s, 2H), 8,63 (d, 1H, J = 4,9 Hz).

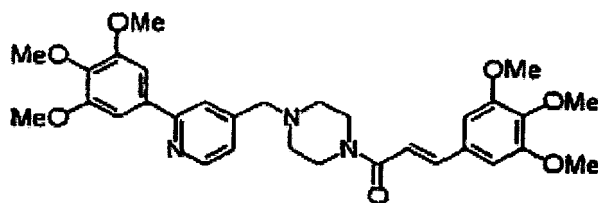
65

m/z: 473 [M⁺].

ES 2 299 578 T3

Ejemplo 60

Síntesis de *N*-(3,4,5-trimetoxicinamoil)-*N'*-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina



Se hicieron reaccionar 1-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina (103 mg) y ácido 3,4,5-trimetoxicinámico (65 mg) de la misma manera que en el Ejemplo 56 para obtener el compuesto del título como una base libre.

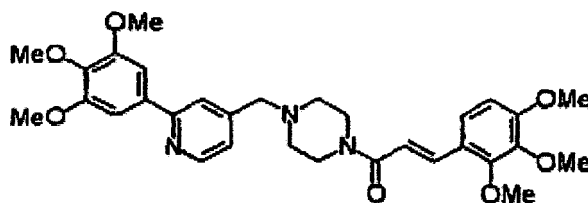
Rendimiento: 59 mg (53%).

RMN-¹H (medido como base libre, 400 MHz, CDCl₃) δ: 2,55 (m, 4H), 3,62 (s, 2H), 3,67-3,85 (m, 4H), 3,87 (s, 3H), 3,89 (s, 6H), 3,91 (s, 3H), 3,98 (s, 6H), 6,72 (s, 2H), 6,73 (d, 1H, J = 15,4 Hz), 7,22-7,35 (m, 3H), 7,61 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 7,64 (s, 1H), 8,63 (d, 1H, J = 5,1 Hz).

m/z: 563 [M⁺].

Ejemplo 61

Síntesis de *N*-(2,3,4-trimetoxicinamoil)-*N'*-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina



Se hicieron reaccionar 1-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina (103 mg) y ácido 2,3,4-trimetoxicinámico (65 mg) de la misma manera que en el Ejemplo 56 para obtener el compuesto del título como una base libre.

Rendimiento: 97 mg (59%).

RMN-¹H (medido como base libre, 400 MHz, CDCl₃) δ: 2,53 (s, 4H), 3,61 (s, 2H), 3,64-3,84 (m, 4H), 3,87 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 4,00 (s, 6H), 6,67 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,92 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 7,21 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,23-7,35 (m, 3H), 7,65 (s, 1H), 7,80 (d, 1H, J = 15,4 Hz), 8,62 (d, 1H, J = 5,1 Hz).

m/z: 563 [M⁺].

Ejemplo de Ensayo 1

Efecto inhibitor sobre la adhesión celular

Este ensayo fue llevado a cabo haciendo referencia al método de Ross y col. (J. Biol. Chem., 267, 8537-8543 (1992)). Más específicamente, después de cultivar células endoteliales de la vena umbilical humana (HUVEC) en una placa de 48 pocillos hasta un crecimiento confluyente, se añadió a las mismas IL-1β o TNFα. Después de dejar transcurrir un tiempo de 5 horas tras la adición se añadió U937, que es una célula monocítica/histocítica humana marcada fluorescentemente con PKH2 (producto de Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd.), en una proporción de 1 x 10⁶ células por pocillo. Después de dejar reposar la placa a temperatura ambiente durante 1 hora, las células U937 no adheridas fueron eliminadas mediante lavado y lisadas en Triton X-100 al 1% para medir la intensidad de la fluorescencia remanente (longitud de onda de excitación: 485 nm; longitud de onda de medida: 530 nm). HUVEC y U937 fueron cultivadas en EGM-2 (producto de Sanko Junyaku K.K.) y RPMI 1640 conteniendo un 10% de FCS, respectivamente. Cada agente de ensayo fue añadido a las células HUVEC después de la adición de IL-1β o de TNFα y a las células U937 24 horas antes del ensayo de adhesión celular. La actividad inhibitora fue calculada según la ecuación $[100 - (C - B)/(A - B) \times 100 (\%)]$, en la cual A es el número de células U937 adheridas a las células HUVEC estimuladas con IL-1β o TNFα cuando no se añadió ningún agente de ensayo, B es el número de células

ES 2 299 578 T3

U937 adheridas a las células HUVEC no estimuladas con IL-1 β o TNF α cuando no se añadió ningún agente de ensayo y C es el número de células U937 adheridas a las células HUVEC estimuladas con IL-1 β o TNF α cuando se añadió el agente de ensayo. Los resultados están mostrados en la Tabla 1. Como compuestos control, se evaluaron simultáneamente el Compuesto de Ensayo 1 descrito en la Solicitud de Patente Japonesa Dejada Abierta N° 9-143075 y dilazep descrito en la Solicitud de Patente Japonesa Dejada Abierta N° 11-92382.

TABLA 1

10

Ejemplo	Porcentaje de inhibición (%)	
	Estimulación con TNF α	Estimulación con IL-1 β
15 18	54	37
19	58	33
21	60	44
20 25	70	78
26	69	75
37	56	68
25 38	76	59
40	55	44
41	67	56
30 42	56	54
56	52	76
35 Compuesto de Ensayo 1	5	10
Dilazep	12	0

40

Se describirán a continuación en la presente ejemplos de formulación específicos.

Ejemplo de Formulación 1

45

Preparación para cápsulas

50

Difumarato de N-[(E)-5-(3,4,5-trimetoxifenil)-4-pentenil]-N'-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil-piperazina	30 mg
Celulosa microcristalina	30 mg
Lactosa	30 mg
Estearato de magnesio	3 mg
Cantidad total	93 mg

60

Los ingredientes anteriores se mezclaron de acuerdo con un método conocido *per se* en la técnica y se cargaron posteriormente en una cápsula de gelatina con el fin de obtener una preparación de cápsulas.

65

ES 2 299 578 T3

Ejemplo de Formulación 2

Preparación para tabletas

5	Difumarato de N-[(E)-5-(3,9,5-trimetoxifenil)-9-pentenil]-N'-[[2-(3,9,5-trimetoxifenil)piridin-9-il]metil-piperazina	30 mg
10	Almidón	44 mg
	Almidón (para aglutinar)	5,6 mg
15	Estearato de magnesio	0,4 mg
	Carboximetil celulosa cálcica	20 mg
	Cantidad total	100 mg

20 Los ingredientes anteriores se mezclaron de acuerdo con un método conocido *per se* en la técnica con el fin de obtener una preparación de tabletas.

25 Ejemplo de Formulación 3

Preparación para inyección

30 Se disolvieron difumarato de N-[(E)-5-(3,4,5-trimetoxifenil)-4-pentenil]-N'-[[2-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil-piperazina (100 mg) y cloruro de sodio (900 mg) en agua destilada (80 ml aproximadamente) para inyección, y se añadió a la solución resultante agua destilada para inyección hasta 100 ml en total. Esta solución diluida fue esterilizada por filtración y posteriormente subdividida y cargada en 10 ampollas protegidas de la luz, y las ampollas de cristal de color fueron cerradas herméticamente para obtener preparaciones estériles para inyección.

35 **Aplicabilidad Industrial**

Según se describió anteriormente, los compuestos (1) de acuerdo con la presente invención tienen efectos inhibidores sobre la adhesión celular y sobre la infiltración celular y son útiles para la prevención o el tratamiento de enfermedades tales como alergia, asma, reumatismo, arterioesclerosis e inflamación.

40

45

50

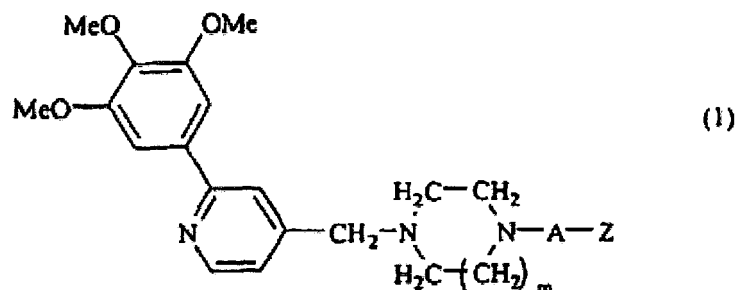
55

60

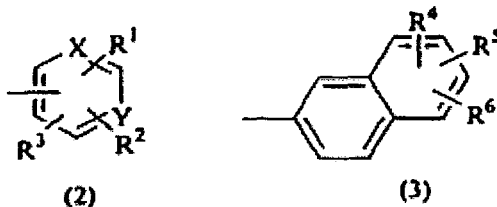
65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto diamina cíclica de fórmula (1):



20 en la cual A es $(\text{CH}_2)_n$, $(\text{CH}_2)_n\text{-CH=CH}$, $\text{CO-(CH}_2)_n$ o $\text{CO-(CH}_2)_n\text{-CH=CH}$, donde n es un número de 0 a 3; Z representa una fórmula (2) ó (3):



35 en las cuales R^1 , R^2 , R^4 , R^5 y R^6 son individualmente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo alcoxi, un átomo de halógeno o un grupo nitro; R^3 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo alcoxi, un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo naftilo o un grupo fenilo sustituido opcionalmente por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de grupos alquilo, grupos alcoxi, átomos de halógeno, un grupo nitro y un grupo fenilo; y X e Y son individualmente CH o un átomo de nitrógeno; y m es un 1 ó 2; una sal de adición de ácido del mismo, o un hidrato del mismo,

con la condición de que el compuesto no sea

40 $\text{N,N}'\text{-bis}[[2\text{-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]piperazina$ o

$\text{N,N}'\text{-bis}[[2\text{-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-4-il]metil]homopiperazina$.

45 2. El compuesto diamina cíclica de la Reivindicación 1, en el que R^1 , R^2 , R^4 , R^5 y R^6 son individualmente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, un grupo alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, un átomo de halógeno o un grupo nitro, y R^3 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, un grupo alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo naftilo o un grupo fenilo sustituido opcionalmente por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de grupos alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, grupos alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, átomos de halógeno y un grupo fenilo.

50 3. Un medicamento que contiene, como componente activo, el compuesto diamina cíclica de la Reivindicación 1 ó 2, una sal de adición del mismo o un hidrato del mismo.

4. El medicamento de la Reivindicación 3, para el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consta de alergia, asma, inflamación, reumatismo y arterioesclerosis.

55 5. El medicamento de acuerdo con la Reivindicación 3 ó 4, que contiene un vehículo farmacéuticamente aceptable.

6. Utilización del compuesto diamina cíclica de la Reivindicación 1, de una sal de adición de ácido del mismo o de un hidrato del mismo para la producción de un medicamento para la prevención o el tratamiento de una enfermedad.

60 7. La utilización de la Reivindicación 6, en la que la enfermedad es seleccionada del grupo que consta de alergia, asma, inflamación, reumatismo y arterioesclerosis.