

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-511550

(P2004-511550A)

(43) 公表日 平成16年4月15日(2004.4.15)

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 239/47</b>	C O 7 D 239/47	Z
<b>A61K 31/506</b>	A 6 1 K 31/506	4 C O 6 3
<b>A61P 9/10</b>	A 6 1 P 9/10	4 C O 8 6
<b>A61P 11/14</b>	A 6 1 P 11/14	
<b>A61P 21/02</b>	A 6 1 P 21/02	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 87 頁) 最終頁に続く		

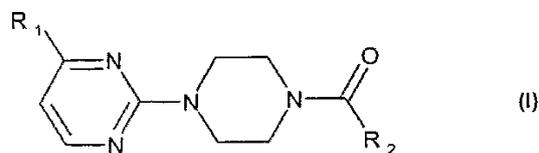
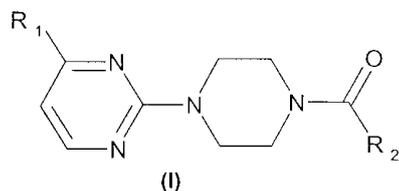
(21) 出願番号	特願2002-536263 (P2002-536263)	(71) 出願人	500031124
(86) (22) 出願日	平成13年10月10日 (2001.10.10)		ラボラトリオス・デル・ドクトル・エステ
(85) 翻訳文提出日	平成15年4月21日 (2003.4.21)		ベ・ソシエダッド・アノニマ
(86) 国際出願番号	PCT/ES2001/000378		スペイン、エー08041バルセロナ、ア
(87) 国際公開番号	W02002/032880		ベニーダ・マレ・デ・ドゥ・デ・モンセラ
(87) 国際公開日	平成14年4月25日 (2002.4.25)		ット221番
(31) 優先権主張番号	P 200002532	(74) 代理人	100086405
(32) 優先日	平成12年10月20日 (2000.10.20)		弁理士 河宮 治
(33) 優先権主張国	スペイン (ES)	(74) 代理人	100103115
			弁理士 北原 康廣
		(72) 発明者	ジョルディ・コルベラーアルホナ
			スペイン、エー08041バルセロナ、ア
			ベニーダ・マレ・デ・ドゥ・デ・モンセラ
			ット221番
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 シアノアリアル (またはシアノヘテロアリアル) - カルボニル-ピペラジニル-ピリミジン類の新規誘導体、その製法および医薬としての応用

## (57) 【要約】

シアノアリアル (またはシアノヘテロアリアル) - カルボニル-ピペラジニル-ピリミジン類の新規誘導体 (I) (R<sub>1</sub> は OR<sub>3</sub> 基 (R<sub>3</sub> は炭素原子数 1 ~ 4 の直鎖または分枝鎖状飽和炭化水素から誘導される基を表す) を表し、R<sub>2</sub> は少なくとも 1 のシアノ基 (-C≡N) によって置換されたフェニル基、または少なくとも 1 のシアノ基 (-C≡N) によって置換された 5 または 6 員環の複素芳香族環の基を表す) およびそれらの生理学的に許容可能な塩は鎮静薬、抗癌薬、催眠薬および全身麻酔薬としてヒトおよび/または動物の治療への応用に有用である。

## 【化1】

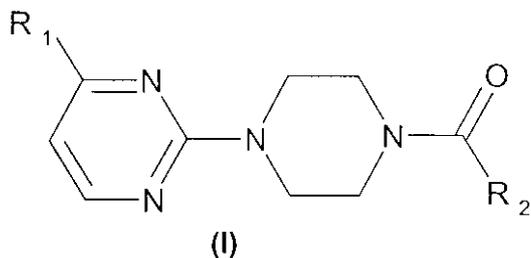


## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

一般式 (I) ;

## 【化 1】



10

(式中、 $R_1$  は  $OR_3$  基 ( $R_3$  は炭素原子数 1 ~ 4 の直鎖または分枝鎖状飽和炭化水素から誘導される基を表す) を表し、 $R_2$  は少なくとも 1 のシアノ基 (-C≡N) によって置換されたフェニル基、または少なくとも 1 のシアノ基 (-C≡N) によって置換された 5 または 6 員環の複素芳香族環の基を表す) で表されるシアノアリアル (またはシアノヘテロアリアル) - カルボニル - ピペラジニル - ピリミジン誘導体、およびそれらの生理学的に許容可能な塩。

## 【請求項 2】

- (1) 2 - [ 4 - ( 2 - シアノベンゾイル ) - 1 - ピペラジニル ] - 4 - メトキシピリミジン 20
- (2) 2 - [ 4 - ( 2 - シアノベンゾイル ) - 1 - ピペラジニル ] - 4 - メトキシピリミジンヒドロクロリド
- (3) 2 - [ 4 - ( 2 - シアノベンゾイル ) - 1 - ピペラジニル ] - 4 - エトキシピリミジン
- (4) 2 - [ 4 - ( 2 - シアノベンゾイル ) - 1 - ピペラジニル ] - 4 - エトキシピリミジンヒドロクロリド
- (5) 2 - [ 4 - ( 2 - シアノベンゾイル ) - 1 - ピペラジニル ] - 4 - プロポキシピリミジン
- (6) 2 - [ 4 - ( 2 - シアノベンゾイル ) - 1 - ピペラジニル ] - 4 - プロポキシピリミジンヒドロクロリド 30
- (7) 4 - ブトキシ - 2 - [ 4 - ( 2 - シアノベンゾイル ) - 1 - ピペラジニル ] ピリミジン
- (8) 4 - ブトキシ - 2 - [ 4 - ( 2 - シアノベンゾイル ) - 1 - ピペラジニル ] ピリミジンヒドロクロリド
- (9) 2 - [ 4 - ( 3 - シアノ - 2 - チエニルカルボニル ) - 1 - ピペラジニル ] - 4 - メトキシピリミジン
- (10) 2 - [ 4 - ( 3 - シアノ - 2 - チエニルカルボニル ) - 1 - ピペラジニル ] - 4 - メトキシピリミジンヒドロクロリド
- (11) 2 - [ 4 - ( 3 - シアノ - 2 - チエニルカルボニル ) - 1 - ピペラジニル ] - 4 - エトキシピリミジン 40
- (12) 2 - [ 4 - ( 3 - シアノ - 2 - チエニルカルボニル ) - 1 - ピペラジニル ] - 4 - エトキシピリミジンヒドロクロリド
- (13) 2 - [ 4 - ( 3 - シアノ - 2 - チエニルカルボニル ) - 1 - ピペラジニル ] - 4 - プロポキシピリミジン
- (14) 2 - [ 4 - ( 3 - シアノ - 2 - チエニルカルボニル ) - 1 - ピペラジニル ] - 4 - プロポキシピリミジンヒドロクロリド
- (15) 2 - [ 4 - ( 3 - シアノ - 2 - ピリジルカルボニル ) - 1 - ピペラジニル ] - 4 - エトキシピリミジン
- (16) 2 - [ 4 - ( 3 - シアノ - 2 - ピリジルカルボニル ) - 1 - ピペラジニル ] - 4 50

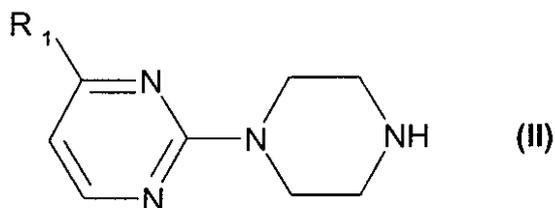
- エトキシピリミジンモノヒドロクロリド
- ( 17 ) 2 - [ 4 - ( 3 - シアノ - 2 - ピリジルカルボニル ) - 1 - ピペラジニル ] - 4
- プロボキシピリミジン
- ( 18 ) 2 - [ 4 - ( 3 - シアノ - 2 - ピリジルカルボニル ) - 1 - ピペラジニル ] - 4
- プロボキシピリミジンモノヒドロクロリド
- ( 19 ) 2 - [ 4 - ( 2 - シアノ - 3 - ピリジルカルボニル ) - 1 - ピペラジニル ] - 4
- エトキシピリミジン
- ( 20 ) 2 - [ 4 - ( 2 - シアノ - 3 - ピリジルカルボニル ) - 1 - ピペラジニル ] - 4
- エトキシピリミジンモノヒドロクロリド
- ( 21 ) 2 - [ 4 - ( 4 - シアノベンゾイル ) - 1 - ピペラジニル ] - 4 - エトキシピリ 10
- ミジン
- ( 22 ) 2 - [ 4 - ( 4 - シアノベンゾイル ) - 1 - ピペラジニル ] - 4 - エトキシピリ
- ミジンヒドロクロリド
- ( 23 ) 2 - [ 4 - ( 3 - シアノ - 2 - フリルカルボニル ) - 1 - ピペラジニル ] - 4 -
- メトキシピリミジン
- ( 24 ) 2 - [ 4 - ( 3 - シアノ - 2 - フリルカルボニル ) - 1 - ピペラジニル ] - 4 -
- メトキシピリミジンヒドロクロリド
- ( 25 ) 2 - [ 4 - ( 2 - シアノ - 3 - ピリジルカルボニル ) - 1 - ピペラジニル ] - 4
- メトキシピリミジン
- ( 26 ) 2 - [ 4 - ( 2 - シアノ - 3 - ピリジルカルボニル ) - 1 - ピペラジニル ] - 4 20
- メトキシピリミジンモノヒドロクロリド
- ( 27 ) 2 - [ 4 - ( 2 - シアノ - 3 - ピリジルカルボニル ) - 1 - ピペラジニル ] - 4
- プロボキシピリミジン
- ( 28 ) 2 - [ 4 - ( 2 - シアノ - 3 - ピリジルカルボニル ) - 1 - ピペラジニル ] - 4
- プロボキシピリミジンモノヒドロクロリド
- ( 29 ) 4 - ブトキシ - 2 - [ 4 - ( 2 - シアノ - 3 - ピリジルカルボニル ) - 1 - ピペ 30
- ラジニル ] ピリミジン
- ( 30 ) 4 - ブトキシ - 2 - [ 4 - ( 2 - シアノ - 3 - ピリジルカルボニル ) - 1 - ピペ
- ラジニル ] ピリミジンモノヒドロクロリド
- ( 31 ) 2 - [ 4 - ( 3 - シアノ - 2 - ピリジルカルボニル ) - 1 - ピペラジニル ] - 4 30
- メトキシピリミジン
- ( 32 ) 2 - [ 4 - ( 3 - シアノ - 2 - ピリジルカルボニル ) - 1 - ピペラジニル ] - 4
- メトキシピリミジンモノヒドロクロリド
- ( 33 ) 4 - ブトキシ - 2 - [ 4 - ( 3 - シアノ - 2 - ピリジルカルボニル ) - 1 - ピペ
- ラジニル ] ピリミジン
- ( 34 ) 4 - ブトキシ - 2 - [ 4 - ( 3 - シアノ - 2 - ピリジルカルボニル ) - 1 - ピペ
- ラジニル ] ピリミジンモノヒドロクロリド
- ( 35 ) 4 - ブトキシ - 2 - [ 4 - ( 3 - シアノ - 2 - チエニルカルボニル ) - 1 - ピペ
- ラジニル ] ピリミジン
- ( 36 ) 4 - ブトキシ - 2 - [ 4 - ( 4 - シアノ - 3 - ピリジルカルボニル ) - 1 - ピペ 40
- ラジニル ] ピリミジン
- ( 37 ) 4 - ブトキシ - 2 - [ 4 - ( 3 - シアノ - 4 - ピリジルカルボニル ) - 1 - ピペ
- ラジニル ] ピリミジン
- ( 38 ) 4 - ブトキシ - 2 - [ 4 - ( 3 - シアノ - 4 - ピリジルカルボニル ) - 1 - ピペ
- ラジニル ] ピリミジンモノヒドロクロリド

から選択される請求項 1 に記載の一般式 ( I ) で表される化合物。

【請求項 3】

一般式 ( I I ) ;

## 【化 2】



(式中、 $R_1$  は  $OR_3$  基 ( $R_3$  は炭素原子数 1 ~ 4 の直鎖または分枝鎖状飽和炭化水素から誘導される基を表す) を表す) のアミンを一般式 (III) ;

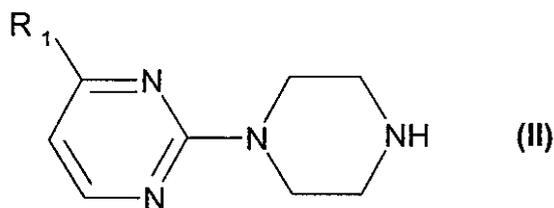
$R_2CO_2H$  (III)

(式中、 $R_2$  は少なくとも 1 のシアノ基 ( $-CN$ ) によって置換されたフェニル基、または少なくとも 1 のシアノ基 ( $-CN$ ) によって置換された 5 または 6 員環の複素芳香族環の基を表す) のカルボン酸または該酸の塩と反応させることを含む請求項 1 に記載の一般式 (I) で表される化合物の製造方法。

## 【請求項 4】

一般式 (II) ;

## 【化 3】



(式中、 $R_1$  は  $OR_3$  基 ( $R_3$  は炭素原子数 1 ~ 4 の直鎖または分枝鎖状飽和炭化水素から誘導される基を表す) を表す) のアミンを一般式 (IV) ;

$R_2COX$  (IV)

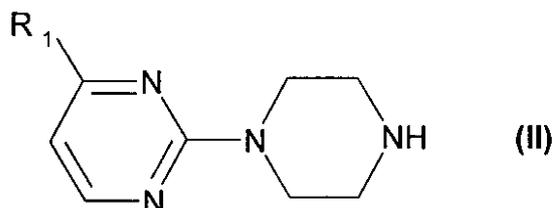
(式中、 $R_2$  は少なくとも 1 のシアノ基 ( $-CN$ ) によって置換されたフェニル基、または少なくとも 1 のシアノ基 ( $-CN$ ) によって置換された 5 または 6 員環の複素芳香族環の基を表す ; および

$X$  はハロゲン原子、アジド基 ( $-N_3$ )、1-イミダゾリル基、 $O-CO-R_4$  基 ( $R_4$  は 1 または幾つかのハロゲン原子によって任意に置換された炭素原子数 1 ~ 6 のアルキル基またはアリール基を表す)、または  $OR_5$  基 ( $R_5$  は 1 またはそれ以上のハロゲン原子またはニトロ基によって置換された 1 または 2 環式の芳香族基、または  $N$ -スクシンイミドを表す) を表す) のカルボン酸誘導体と反応させることを含む請求項 1 に記載の一般式 (I) で表される化合物の製造方法。

## 【請求項 5】

一般式 (II) ;

## 【化 4】



(式中、 $R_1$  は  $OR_3$  基 ( $R_3$  は炭素原子数 1 ~ 4 の直鎖または分枝鎖状飽和炭化水素から誘導される基を表す) を表す) のアミンを 3-プロモフタリドと反応させアルデヒドを得、該アルデヒドをヒドロキシルアミンまたはその塩と反応させオキシムを得、該オキシ

10

20

30

40

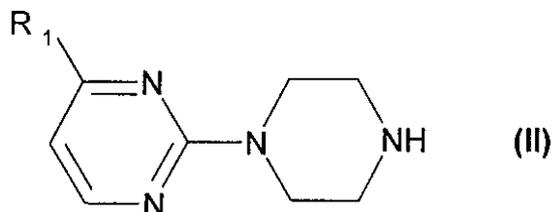
50

ムを ( i ) 銅 ( I I ) イオンの存在下で脱水試薬と反応させるか、または ( i i ) 無水酢酸または無水トリフルオロ酢酸でアシル化し、有機または無機塩基で処理することを含む請求項 1 に記載の一般式 ( I ) (  $R_2$  は少なくとも 1 のシアノ基 ( - C N ) によって置換されたフェニル基を表す ) で表される化合物の製造方法。

【請求項 6】

一般式 ( I I ) ;

【化 5】



10

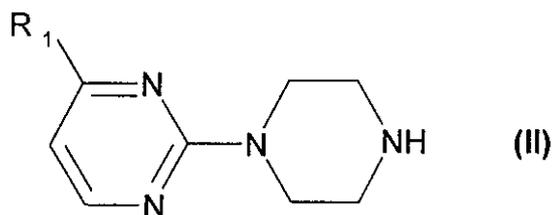
( 式中、 $R_1$  は  $OR_3$  基 (  $R_3$  は炭素原子数 1 ~ 4 の直鎖または分枝鎖状飽和炭化水素から誘導される基を表す ) を表す ) のアミンを無水フタル酸、フタル酸、2, 3 - ピリジンジカルボン酸無水物または 2, 3 - ピリジンジカルボン酸と反応させ酸を得、該酸をカルボニル基活性試薬と反応させ、その後アンモニアと反応させ、アミドを得、該アミドを脱水試薬と反応させることを含む請求項 1 に記載の一般式 ( I ) (  $R_2$  は少なくとも 1 のシアノ基 ( - C N ) によって置換されたフェニル基、または少なくとも 1 のシアノ基 ( - C N ) によって置換されたピリジル基を表す ) で表される化合物の製造方法。

20

【請求項 7】

一般式 ( I I ) ;

【化 6】



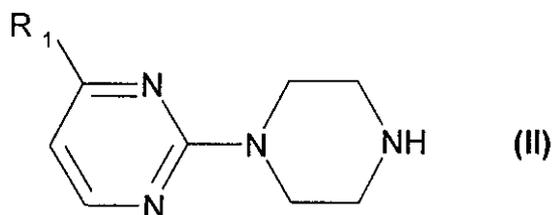
30

( 式中、 $R_1$  は  $OR_3$  基 (  $R_3$  は炭素原子数 1 ~ 4 の直鎖または分枝鎖状飽和炭化水素から誘導される基を表す ) を表す ) のアミンをモノメチルフタレートまたは 2 - メトキシカルボニルニコチン酸と反応させ、その後先に形成されていたエステルを加水分解して酸を得、該酸をカルボニル基活性試薬と反応させ、その後アンモニアと反応させ、アミドを得、該アミドを脱水試薬と反応させることを含む請求項 1 に記載の一般式 ( I ) (  $R_2$  は少なくとも 1 のシアノ基 ( - C N ) によって置換されたフェニル基、または少なくとも 1 のシアノ基 ( - C N ) によって置換されたピリジル基を表す ) で表される化合物の製造方法。

【請求項 8】

一般式 ( I I ) ;

【化 7】



40

( 式中、 $R_1$  は  $OR_3$  基 (  $R_3$  は炭素原子数 1 ~ 4 の直鎖または分枝鎖状飽和炭化水素か

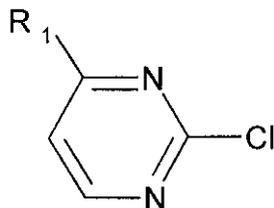
50

ら誘導される基を表す)を表す)のアミンを1, 1'-カルボニルジイミダゾールと反応させ、得られた生成物を、3-シアノチオフェンまたは3-シアノフランのリチウム化誘導体と反応させることを含む請求項1に記載の一般式(I)(R<sub>2</sub>はシアノチエニル基またはシアノフリル基を表す)で表される化合物の製造方法。

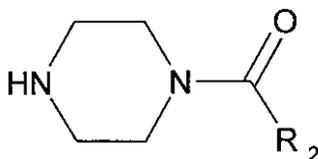
【請求項9】

一般式(XVIII)のクロロピリジン誘導体を一般式(XIX)のピペラジン誘導体と反応させることを含む請求項1に記載の一般式(I)で表される化合物の製造方法；

【化8】



(XVIII)



(XIX)

10

(式中、R<sub>1</sub>はOR<sub>3</sub>基(R<sub>3</sub>は炭素原子数1~4の直鎖または分枝鎖状飽和炭化水素から誘導される基を表す)を表し、R<sub>2</sub>は少なくとも1のシアノ基(-C≡N)によって置換されたフェニル基、または少なくとも1のシアノ基(-C≡N)によって置換された5

20

または6員環の複素芳香族環の基を表す)。

【請求項10】

一般式(I)の化合物を適切な溶媒中で鉱酸または有機酸と反応させることを含む請求項1に記載の一般式(I)で表される化合物の生理学的に許容可能な塩の製造方法

【請求項11】

薬学的に許容可能な賦形剤および請求項1または2に記載の一般式(I)の化合物を少なくとも1種またはその生理学的に許容可能な塩を少なくとも1種含むことを特徴とする薬剤組成物。

【請求項12】

ヒトを含む哺乳動物の中枢神経系に活性な医薬品の製造における、請求項1または2に記載の一般式(I)で表される化合物またはその薬学的に許容可能な塩の使用。

30

【請求項13】

ヒトを含む哺乳動物の、鎮静薬、抗痙攣薬、鎮痛薬、筋肉弛緩薬、鎮咳薬、アンキシオリティック、精神病治療薬、抗うつ病剤、抗脳虚血薬、抗片頭痛薬としての活性、睡眠障害、神経変性病、認識障害およびアルツハイマー病における活性、催眠または全身麻酔の活性を有する医薬品の製造における、請求項1または2に記載の一般式(I)で表される化合物またはその薬学的に許容可能な塩の使用。

【発明の詳細な説明】

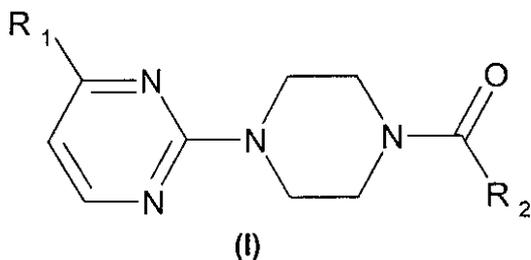
【0001】

(技術分野)

本発明は一般式(I)；

40

【化9】



(I)

50

で表される新規なシアノアリール（またはシアノヘテロアリール）-カルボニル-ピペラジニル-ピリミジン類、それらの生理学的に許容可能な塩、それらの製造方法、ヒトおよび/または動物の治療的用途における薬としての応用、およびそれらを含む薬剤組成物に関する。

本発明の新規化合物は薬剤産業界において中間体として使用されてもよいし、医薬を調製するために使用されてもよい。

【0002】

（背景技術）

本発明者等は特許出願WO99/05121号において、一般式(I)の化合物のうちアシル-ピペラジニル-ピリミジン類の幾つかの誘導体を、鎮静、抗痙攣、催眠および全身麻酔活性を有する生成物として記載している。この特許において一般式(I)の誘導体はR<sub>2</sub>が特にアリール基およびヘテロアリール基を表すものが記載されている。用語「アリール」は、例えばフッ素、塩素、臭素、アミン、アセタミド、ニトロ、メチル、トリフルオロメチルまたはメトキシのような同一または異なる1、2または3個の置換基によって置換されていても、または置換されていなくてもよいフェニル基を表す。用語「ヘテロアリール」は、5または6員環の置換または非置換複素芳香族環または窒素、酸素または硫黄のような1種または2種類の異種原子を含む9または10員環の置換または非置換縮合複素芳香族系を表し、置換基はフッ素、塩素、臭素、アミン、アセタミド、ニトロ、メチル、トリフルオロメチルまたはメトキシのような基である。

10

【0003】

20

（発明の開示）

（発明が解決しようとする技術的課題）

発明者等はアリールまたはヘテロアリール基でのシアノ基(-C≡N)の導入によって、以前に記載したものより効果的で、ヒトおよび/または動物の治療での使用を著しく好適にする興味深い生物学的特性を有する一般式(I)の新規化合物がもたらされることを見い出した。本発明の化合物は、ヒトを含む哺乳動物の中樞神経系に活性な物質として有用である。特に、新規化合物は鎮静薬、抗痙攣薬、催眠薬および全身麻酔薬(general anaesthetics)として有用である。

【0004】

本発明は以下の特性を有する新規化合物を提供する：ヒトを含む哺乳動物における鎮静、抗痙攣、鎮痛、筋肉弛緩、鎮咳、アンキシオリティック(anxiolytic)、精神病治療薬(antipsychotic)、抗うつ病剤(antidepressive)、抗脳虚血(anti-cerebral ischaemia)、抗片頭痛(antimigraine)、睡眠障害、神経変性病、認識障害およびアルツハイマー病のための特性、催眠または全身麻酔(general anaesthetic)。特に、本発明の新規化合物は、投与量および投与経路に依存して、意識的な鎮静作用(conscious sedation)をもたらすことができ、催眠剤および全身麻酔を引き起こすかまたは持続可能な物質として作用する。

30

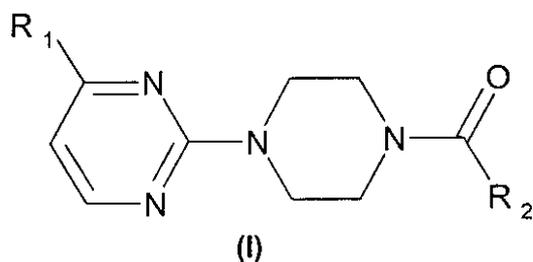
【0005】

（その解決方法）

本発明の化合物は一般式(I)を有する；

40

【化10】



50

(式中、 $R_1$  はアルコキシ基を表し、 $R_2$  はシアノアリールまたはシアノヘテロアリール基を表す)。

## 【0006】

(発明を実施するための最良の形態)

本発明において、用語「アルコキシ」は $OR_3$ 基を表し、 $R_3$  はアルキル $C_1 - C_4$  (すなわち、炭素原子数1~4の直鎖または分枝鎖状飽和炭化水素から誘導されるアルキル基)、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、*sec*-ブトキシまたは*tert*-ブトキシである。

用語「シアノアリール」は少なくとも1つのシアノ基( $-CN$ )によって置換されたフェニル基を表す。

10

## 【0007】

用語「シアノヘテロアリール」は5または6員環の複素芳香族環の基または窒素、酸素または硫黄のような1種または2種類の異種原子を含む9または10員環の置換または非置換縮合複素芳香族系の基の、少なくとも1つのシアノ基( $-CN$ )によって置換されたものの全てを表し、例えば、3-シアノ-2-フリル、3-シアノ-2-チエニル、5-シアノ-2-チエニル、3-シアノ-2-ピロリル、3-シアノ-2-ピリジル、2-シアノ-3-ピリジル、2-シアノ-4-ピリジル、3-シアノ-2-インドリル、2-シアノ-3-インドリル、3-シアノ-2-ベンゾ[*b*]チエニルまたは2-シアノ-3-ベンゾ[*b*]チエニル等が挙げられる。

## 【0008】

本発明はまた、一般式(I)の化合物の生理学的に許容可能な塩、特に塩酸、臭化水素、リン酸、硫酸、硝酸のような鉱酸、および*p*-トルエンスルホン酸またはメタンスルホン酸のような有機酸の添加に由来する塩に関する。

20

## 【0009】

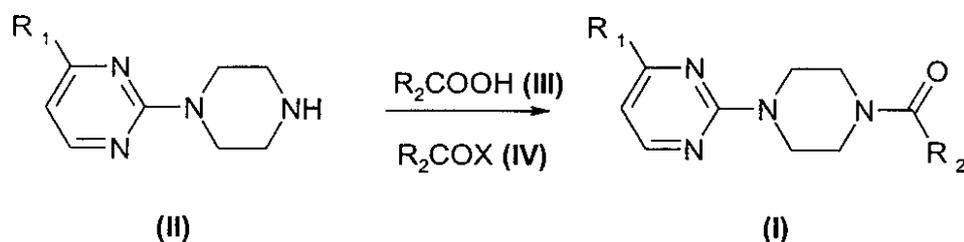
一般式(I)の新規誘導体は以下に示す方法A~Gによって製造可能である。

方法A:

一般式(I)の化合物は、一般式(II)(式中、 $R_1$  は前記と同様である)のアミンと、一般式 $R_2COOH$ (III)(式中、 $R_2$  は前記した意味を有する)のカルボン酸との反応、または該酸の塩もしくは反応誘導体 $R_2COX$ (IV)との反応によって得ることができる(図式1)。

30

## 【化11】



図式 1

40

## 【0010】

これらの塩の例として、例えば、ナトリウムおよびカリウムのようなアルカリ金属の塩、カルシウムおよびマグネシウムのようなアルカリ土類金属の塩、アンモニウム塩、およびトリエチルアミン、トリメチルアミン、ピリジンおよびピコリンのような有機塩基の塩等が挙げられる。

## 【0011】

一般式 $R_2COX$ (IV)で表される反応誘導体の例として、例えば、 $X$ がハロゲン原子、好ましくは塩素または臭素、アジド基( $-N_3$ )、1-イミダゾリル基、 $O-CO-R_4$ 基( $R_4$ は1またはそれ以上のハロゲン原子によって任意に置換されていてよい炭素原子数1~6のアルキル基またはアリール基である)、または $OR_5$ 基( $R_5$ は1またはそ

50

れ以上のハロゲン原子またはニトロ基によって置換された1または2環式の芳香族基、好ましくは4-ニトロフェニル、2,4-ジニトロフェニル、ペンタクロロフェニル、ペントフルオロフェニル、1-ベンゾトリアゾリルまたはN-スクシンイミドを表す)であるものが挙げられる。さらに、前述の反応誘導体を用いることに代えて、アミン(II)と一般式 $R_2COOH$ (III)のカルボン酸との反応によって一般式(I)の化合物を直接的に製造することができ、その場合、該反応を、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、N,N'-ジイソプロピルカルボジイミドまたは3-(3-ジメチルアミノ)プロピル-1-エチルカルボジイミド等のカルボニル基活性試薬の存在下で起こさせることが好ましい。この反応はまた、1-ベンゾトリアゾールまたはN-ヒドロキシスクシミニド(N-hydroxysuccinimide)の存在下で前記カルボジイミド類を用いて行うことができる。一般式(III)の酸および一般式(II)のアミンはまた、N,N'-カルボニルジイミダゾールまたはプロパノホスホン酸の無水物の存在下で直接的に反応する。

10

## 【0012】

反応は有機溶媒、例えばジクロロメタンまたはクロロホルムのような有機塩素化炭化水素、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフランまたはジオキサンのような線状または環状エーテル、ピリジン、ジメチルスルホキシド、アセトニトリルまたはジメチルホルムアミドのような非プロトン極性溶媒、またはあらゆる他の適切な溶媒中で行われる。反応は鉱物塩基または有機塩基、例えば、脂肪族アミン、好ましくはトリエチルアミンまたはN-メチルモルホリンの存在下で行われ、室温から溶媒の沸点の間で、10分から24時間、好ましくは30分から5時間攪拌される。

20

## 【0013】

方法B:

一般式(I)( $R_1$ は前記と同様であり、 $R_2$ はシアノアリアル基を表す)の新規誘導体は図式2に示される方法によって製造することができる:

一般式(II)( $R_1$ は前記と同様である)のアミンと、3-ブロモフタリド(V)との反応によって、一般式(VI)( $R_1$ は前記と同様である)のアルデヒドが提供される(アロンソ・アール(Alonso, R.), カステド・エル(Castedo, L.), ドミングエツ・ディー(Dominguez, D.), ジェイ・オーガ・ケム、1989、54(2)、424)。

30

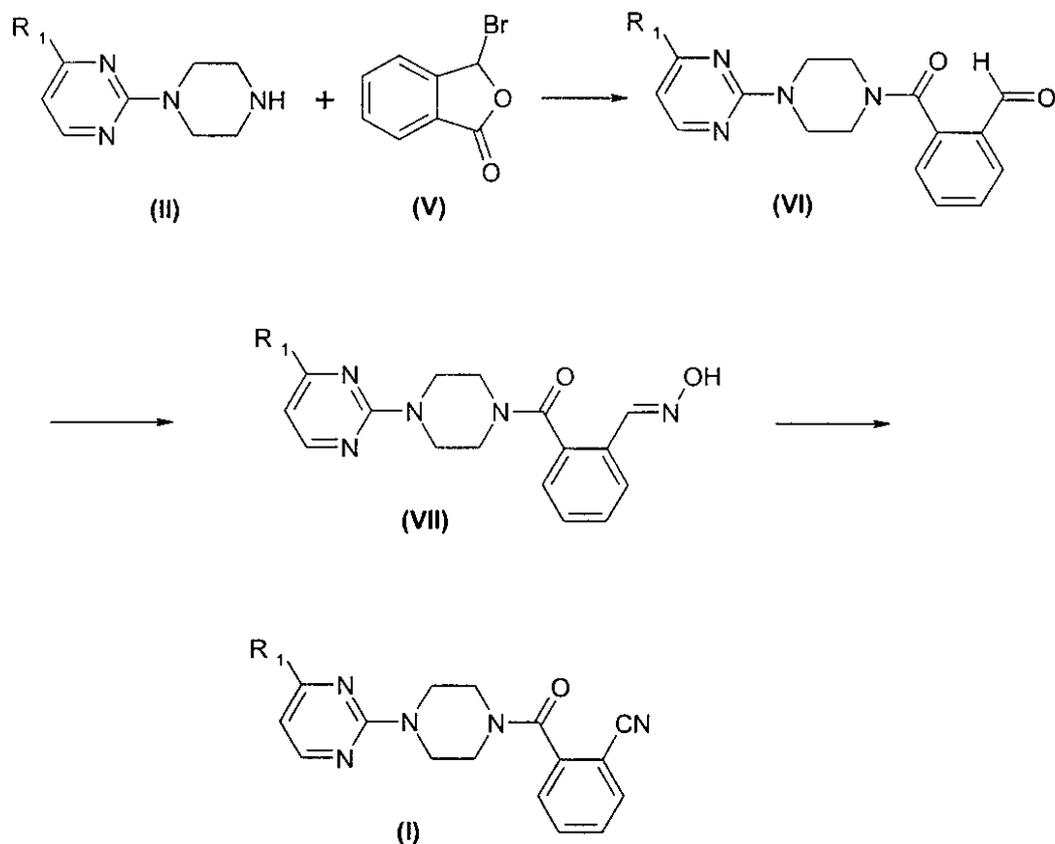
## 【0014】

反応は有機溶媒、例えばジクロロメタンまたはクロロホルムのような有機塩素化炭化水素、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフランまたはジオキサンのような線状または環状エーテル、ピリジン、ジメチルスルホキシド、アセトニトリルまたはジメチルホルムアミドのような非プロトン極性溶媒、またはあらゆる他の適切な溶媒中で行われる。反応は鉱物塩基または有機塩基、例えば、脂肪族アミン、好ましくはトリエチルアミンまたはN-メチルモルホリンの存在下で行われ、室温から溶媒の沸点の間で、10分から24時間、好ましくは30分から5時間攪拌される。

## 【0015】

## 【化12】

40



10

20

図式 2

## 【0016】

一般式(VII)( $R_1$ は前記と同様である)のオキシムは、一般式(VI)のアルデヒドとヒドロキシルアミンまたはヒドロキシルアミン塩との反応によって得られる。反応は有機溶媒、例えば、エタノール、エタノールと水との混合物、またはあらゆる他の適切な溶媒中で行われる。反応は塩基、例えば、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウムまたは酢酸ナトリウム、または脂肪族アミン、好ましくはピリジン、トリエチルアミンまたはN-メチルモルホリンの存在下で行われ、室温から溶媒の沸点の間で、1時間から24時間攪拌される。

30

## 【0017】

一般式(VII)( $R_1$ は前記と同様である)のオキシムの、一般式(I)( $R_1$ は前記と同様である)のシアノ誘導体への転位は、 $Cu(AcO)_2$ のようなCu(II)イオンの存在下でのオキシム(VII)と数種類の脱水試薬、例えば、 $(PhO)_2PhO$ 、 $p-ClC_6H_4OC(=S)Cl$ 、N,N'-カルボニルジイミダゾールとの反応、または無水酢酸または無水トリフルオロ酢酸によるアルドキシムのアシル化およびその後の塩基、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、ピリジンまたはトリエチルアミンによるシアノ基の形成によってなされる。反応は室温から溶媒の沸点の間で、1時間から4日間行われる。

40

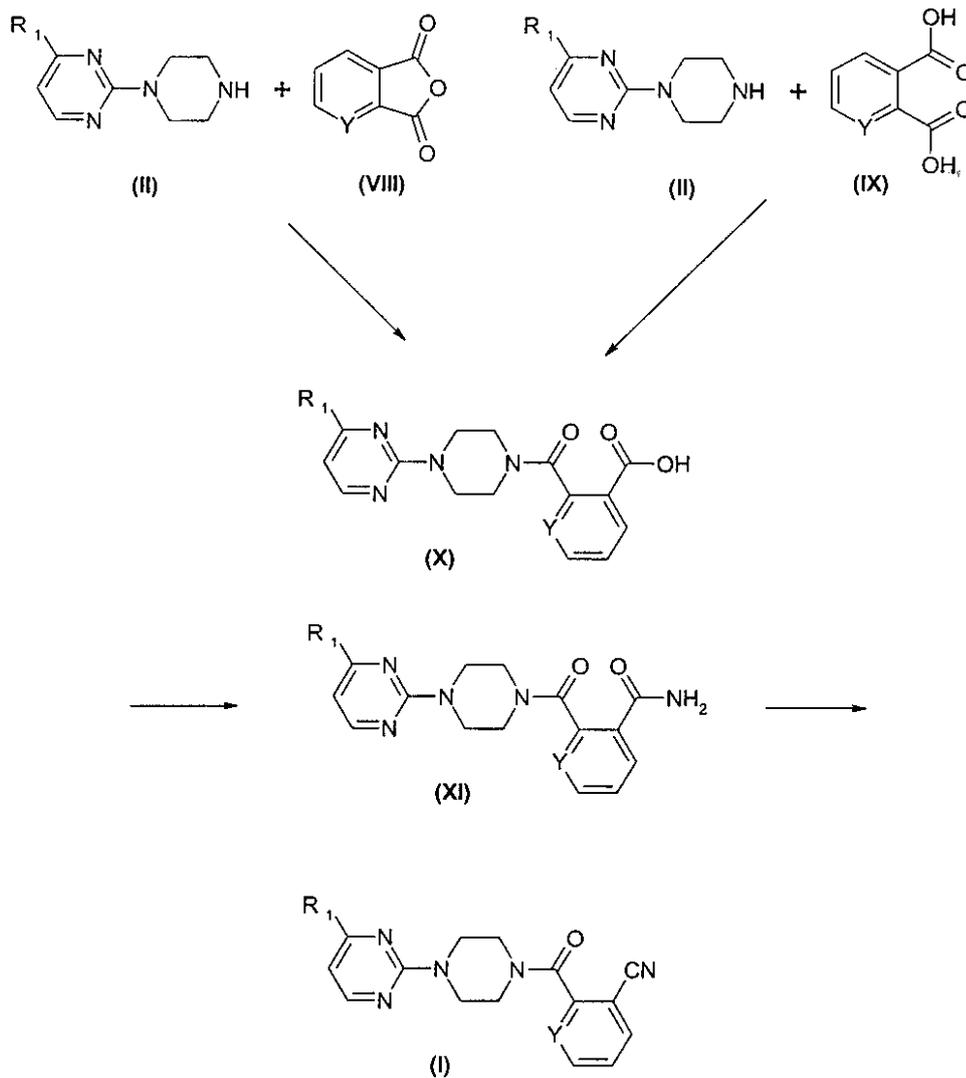
## 【0018】

方法C:

一般式(I)( $R_1$ は前記と同様であり、 $R_2$ はシアノアシルまたはシアノピリジル基を表す)の新規誘導体は図式3に示される方法によって製造することができる:

## 【0019】

## 【化13】



図式 3

## 【 0 0 2 0 】

一般式 ( I I ) ( R<sub>1</sub> は前記と同様である ) のアミンと一般式 ( V I I I ) ( Y は窒素原子 ( N ) または水素原子と結合した芳香族炭素原子 ( C H ) を表す ) の無水物との反応、または一般式 ( I I ) ( R<sub>1</sub> は前記と同様である ) のアミンと一般式 ( I X ) ( Y は窒素原子 ( N ) または水素原子と結合した芳香族炭素原子 ( C H ) を表す ) の酸との反応により、一般式 ( X ) ( R<sub>1</sub> および Y は前記と同様である ) の酸が生成する。

## 【 0 0 2 1 】

無水物 ( V I I I ) との反応は有機溶媒、例えばジクロロメタンまたはクロロホルムのような有機塩素化炭化水素、1, 2 - ジメトキシエタン、テトラヒドロフランまたはジオキサンのような線状または環状エーテル、ピリジン、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、またはアセトニトリルのような非プロトン極性溶媒、またはあらゆる他の適切な溶媒中で行われる。反応は鉍物塩基または有機塩基、例えば、脂肪族アミン、好ましくはトリエチルアミンまたは N - メチルモルホリンの存在下で行われ、室温から溶媒の沸点の間で、10分から24時間、好ましくは30分から5時間攪拌される。

## 【 0 0 2 2 】

一般式 ( I X ) の酸の反応は N , N ' - ジシクロヘキシルカルボジイミド、N , N ' - ジイソプロピルカルボジイミドまたは 3 - ( 3 - ジメチルアミノ ) プロピル - 1 - エチルカルボジイミド等のカルボニル基活性試薬の存在下で行われる。この反応はまた、1 - ベンゾトリアゾールまたは N - ヒドロキシスクシミドの存在下で上記カルボジイミド類を用いて行うこともできるし、または酸 ( I X ) とチオニルクロリド、オキサリルクロリド、

10

20

30

40

50

エチルクロロホルミエート (ethyl chloroformiate)、ピバロイルクロロホルミエートまたはメタンスルホニルクロリド等の試薬との反応によって行うこともできる。一般式 (IX) の酸および一般式 (II) のアミンはまた、N, N' - カルボニルジイミダゾールまたはプロパノホスホン酸の無水物の存在下で直接的に反応する。反応は有機溶媒、例えばメチレンクロリド、クロロホルム、ピリジンまたはあらゆる他の適切な溶媒中で行われる。反応は塩基、例えば、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウムまたは酢酸ナトリウム、または脂肪族アミン、好ましくはピリジン、トリエチルアミンまたは N - メチルモルホリンの存在下で行われ、室温から溶媒の沸点の間で、1 時間から 24 時間攪拌される。

## 【0023】

一般式 (XI) ( $R_1$  および Y は上記で定義したのと同様である) のアミドは、一般式 (X) の酸とカルボニル基活性試薬との反応およびその後のアンモニアによる処理によって得られる。一般式 (X) の酸のカルボニル基の活性化は (X) とチオニルクロリド、オキサリルクロリド、エチルクロロホルミエート、ピバロイルクロロホルミエートまたはメタンスルホニルクロリド等の反応体との反応によってなされる。酸 (X) とアンモニアとの反応はまた、N, N' - ジシクロヘキシルカルボジイミド、N, N' - ジイソプロピルカルボジイミドまたは 3 - (3 - ジメチルアミノ) プロピル - 1 - エチルカルボジイミド等のカルボニル基活性試薬の存在下で行うことができる。この反応はまた、1 - ベンゾトリアゾールまたは N - ヒドロキシスクシミドの存在下で上記カルボジイミド類を用いて行うことができる。一般式 (X) の酸およびアンモニアはまた、N, N' - カルボニルジイミダゾールの存在下で直接的に反応する。反応は有機溶媒、例えばメチレンクロリド、クロロホルム、ピリジンまたはあらゆる他の適切な溶媒中で行われる。反応は塩基、例えば、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウムまたは酢酸ナトリウム、脂肪族アミン、好ましくはピリジン、トリエチルアミンまたは N - メチルモルホリンの存在下で行われ、室温から溶媒の沸点の間で、1 時間から 24 時間攪拌される。

10

20

30

## 【0024】

一般式 (XI) ( $R_1$  および Y は前記と同様である) のアミドの、一般式 (I) ( $R_1$  および Y は前記と同様である) のシアノ誘導体への転位は、チオニルクロリド、オキサリルクロリド、無水トリフルオロ酢酸、触媒  $Bu_2SnO$  または好ましくはメタンスルホニルクロリド (エー・ディー・ダン、エム・ジェイ・ミルスおよびダブリュー・ヘンリー、オーガ・ブレバ・プロセデュ・イン (Org. Prep. Proced. Int.), 1982 Vol., 14 (6) 396 - 399) 等の幾つかの試薬または他の脱水試薬によるアミド (XI) の脱水によって達成される。反応は有機溶媒、例えばジメチルホルムアミド、メチレンクロリド、トルエン中、塩基、例えばトリエチルアミンまたはピリジンの存在下、0 から溶媒の沸点の間で、1 時間から 24 時間行われる。

## 【0025】

方法 D :

一般式 (I) ( $R_1$  は前記と同様であり、 $R_2$  はシアノアリアルまたはシアノピリジル基を表す) の新規誘導体は図式 4 に示される方法によって製造することができる。

## 【0026】

一般式 (II) ( $R_1$  は前記と同様である) のアミンと一般式 (XII) ( $R_6$  はアルキル基、例えばメチルまたはエチルを表し、Y は窒素原子 (N) または水素原子と結合した芳香族炭素原子 (CH) を表す) のカルボン酸との反応により、一般式 (XIII) ( $R_1$ 、 $R_6$  および Y は前記と同様である) のアミドが得られる。

## 【0027】

反応は、カルボニル基用活性試薬による一般式 (XII) の酸の処理およびその後の一般式 (II) のアミンによる処理によって行われる。一般式 (XII) の酸のカルボニル基の活性化はチオニルクロリド、オキサリルクロリド、エチルクロロホルミエート、ピバロイルクロロホルミエートまたはメタンスルホニルクロリド等の試薬による処理によって達成される。酸 (XII) と一般式 (II) のアミンとの反応はまた、N, N' - ジシクロ

40

50

ヘキシルカルボジイミド、N, N' - ジイソプロピルカルボジイミドまたは3 - (3 - ジメチルアミノ)プロピル - 1 - エチルカルボジイミド等のカルボニル基活性試薬の存在下で行うことができる。この反応はまた、1 - ベンゾトリアゾールまたはN - ヒドロキシスクシニドの存在下で上記カルボジイミド類によって達成することができる。一般式(XII)の酸およびアミン(II)はまた、N, N' - カルボニルジイミダゾールまたはプロパノホスホン酸の無水物の存在下で直接的に反応する。反応は有機溶媒、例えばメチレンクロリド、クロロホルム、ピリジンまたはあらゆる他の適切な溶媒中で行われる。反応は塩基、例えば、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、酢酸ナトリウムまたは脂肪族アミン、好ましくはピリジン、トリエチルアミンまたはN - メチルモルホリンの存在下で行われ、室温から溶媒の沸点の間で、1時間から24時間攪拌される。

10

## 【0028】

一般式(XIII)(R<sub>1</sub>、R<sub>6</sub>およびYは前記と同様である)のアミドのエステル基の加水分解によって、一般式(XIV)(R<sub>1</sub>およびYは前記と同様である)の酸が形成される。加水分解は、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウムによるけん化等の従来の方法、または塩酸等の酸媒体中での加水分解によって達成される。反応はメタノール、エタノール、水、テトラヒドロフランまたはそれらの混合物等の溶媒中、室温から溶液の沸点の間で、1時間から24時間行われる。

## 【0029】

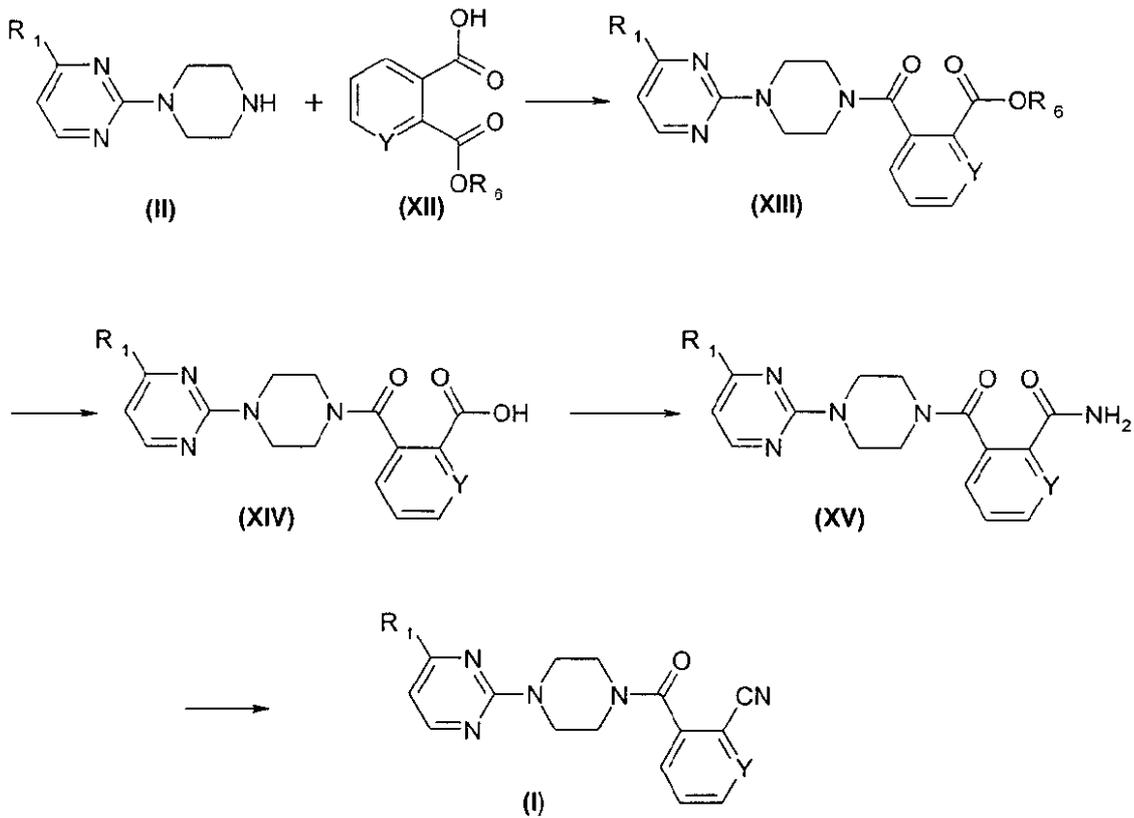
一般式(XV)のアミド(R<sub>1</sub>およびYは前記と同様である)は、一般式(XIV)の酸とカルボニル基活性反応体との反応およびその後のアンモニアによる処理によって得られる。一般式(XIV)の酸のカルボニル基の活性化はチオニルクロリド、オキサリルクロリド、エチルクロロホルミエート、ピバロイルクロロホルミエートまたはメタンシルホニルクロリド等の試薬によって達成される。酸(XIV)とアンモニアとの反応はまた、N, N' - ジシクロヘキシルカルボジイミド、N, N' - ジイソプロピルカルボジイミドまたは3 - (3 - ジメチルアミノ)プロピル - 1 - エチルカルボジイミド等のカルボニル基活性反応体の存在下で行うことができる。この反応はまた、1 - ベンゾトリアゾールまたはN - ヒドロキシスクシニドの存在下で上記カルボジイミド類を用いて行うことができる。一般式(XIV)の酸およびアンモニウムはまた、N, N' - カルボニルジイミダゾールの存在下で直接的に反応する。反応は有機溶媒、例えばメチレンクロリド、クロロホルムまたはピリジン、またはあらゆる他の適切な溶媒中で行われる。反応は塩基、例えば、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、酢酸ナトリウムまたは脂肪族アミン、好ましくはピリジン、トリエチルアミンまたはN - メチルモルホリンの存在下で行われ、室温から溶媒の沸点の間で、1時間から24時間攪拌される。

20

30

## 【0030】

## 【化14】



10

20

図式 4

## 【0031】

一般式 (XV) ( $R_1$  および  $Y$  は前記と同様である) のアミドの、一般式 (I) ( $R_1$  および  $Y$  は前記と同様である) のシアノ誘導体への転位は、チオニルクロリド、オキサリルクロリド、無水トリフルオロ酢酸、触媒  $\text{Bu}_2\text{SnO}$  または好ましくはメタンスルホニルクロリド (エー・ディー・ダン、エム・ジェイ・ミルスおよびダブリュー・ヘンリー、オーガ・プレバ・プロセデュ・イン (Org. Prep. Proced. Int.), 1982 Vol., 14 (6) 396-399) 等の幾つかの試薬または他の脱水反応体によるアミド (XV) の脱水によって達成される。反応は有機溶媒、例えば DMF、メチレンクロリドまたはトルエン中、塩基、例えばトリエチルアミンまたはピリジンの存在下、0 から溶媒の沸点の間で、1 時間から 24 時間行われる。

30

## 【0032】

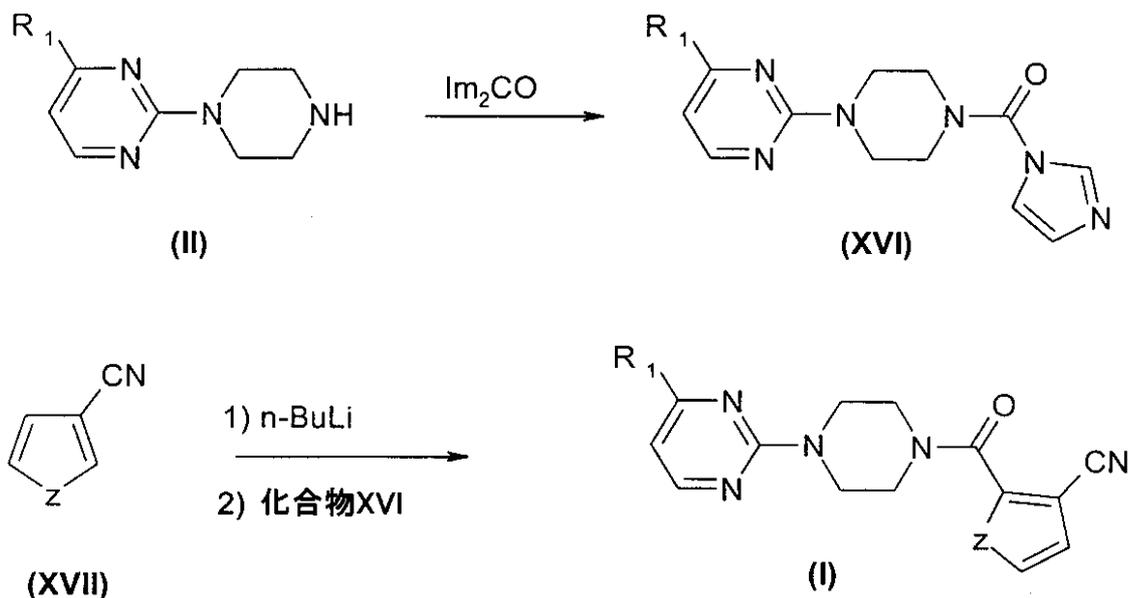
方法 E :

一般式 (I) ( $R_1$  は前記と同様であり、 $R_2$  はシアノチエニルまたはシアノフリル基を表す) の新規誘導体は図式 5 に示される方法によって製造することができる :

## 【0033】

## 【化 15】

40



図式 5

10

20

30

40

50

## 【0034】

一般式 (II) ( $R_1$  は前記と同様である) のアミンと  $N, N'$ -カルボニルジイミダゾールとの反応によって、一般式 (XVI) の化合物が得られる。反応は無水有機溶媒、例えばテトラヒドロフランまたはジメチルホルムアミド中、0 から室温の間で、1 時間から 24 時間行われる。

## 【0035】

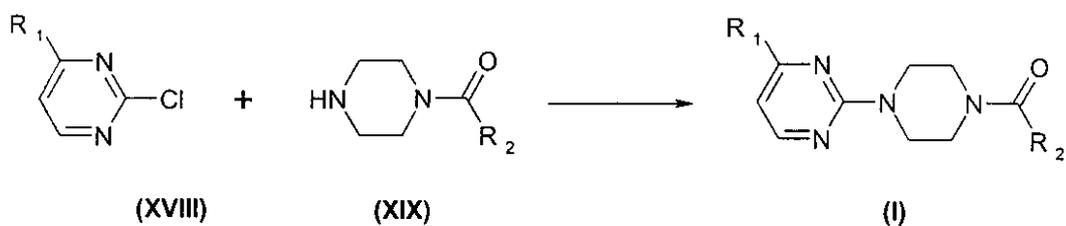
テトラヒドロフラン等の無水溶媒中、 $-78^\circ\text{C}$  での、一般式 (XVII) ( $Z$  は硫黄原子 (S) または酸素原子 (O) を表す) の化合物と  $n\text{-BuLi}$ 、 $sec\text{-BuLi}$  または  $tert\text{-BuLi}$  とのメタル化反応およびその後の化合物 (XVI) の添加によって、一般式 (I) ( $R_1$  および  $Z$  は前記と同様である) のシアノ誘導体を得られる。

## 【0036】

方法 F:

一般式 (I) ( $R_1$  および  $R_2$  は前記と同様である) の新規誘導体は図式 6 に示される方法に従って、一般式 (XVIII) ( $R_1$  は前記と同様である) のクロロピリジン誘導体と一般式 (XIX) ( $R_2$  は前記と同様である) のピペラジン誘導体との反応によって得ることができる:

## 【化 16】



図式 6

## 【0037】

反応は有機溶媒、例えばジクロロメタンまたはクロロホルムのような塩素化有機炭化水素、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフランまたはジオキサンのような線状または環状エーテル、ピリジン、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミドまたはアセトニトリルのような非プロトン極性溶媒、メタノール、エタノール、イソプロパノールまたは  $n$ -ブタノールのようなプロトン極性溶媒、またはあらゆる他の適切な溶媒中で行われ、

芳香族求核置換反応を達成する。反応は炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウムのような鉱物塩基、または脂肪族アミン、好ましくはトリエチルアミンまたはN - メチルモルホリンのような有機塩基の存在下で行われ、室温から溶媒の沸点の間で、10分から24時間、好ましくは30分から5時間攪拌される。

## 【0038】

方法G：

一般式(I)の化合物の塩は、塩酸、臭素酸、リン酸、硫酸、硝酸のような鉱酸と、またはp - トルエンスルホン酸またはメタンスルホン酸のような有機酸と、メタノール、エタノール、エチルエーテル、酢酸エチルまたはアセトンのような適切な溶媒中で反応して製造し、通常の沈殿法または結晶化技術によって相当する塩が得られる。

10

## 【0039】

本発明に記載の方法に従って一般式(I)(R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は前記と同様である)のシアノ誘導体を製造するときに使用されるカルボン酸類は、商業的に入手可能か、または科学文献に記載の幾つかの方法によって製造した(ケネス・エイ(Kenneth A.)、ホールド・アンド・フィリップ・シャッドボルト(Hold and Phillip Shadbolt, Br. Polym. J., 1983, 15(4), 201-207; キャロル・ケイ・ソワーズ(Carol K. Sauers)およびロバート・ジェイ・コーター(Robert J. Cotter), J. Org. Chem., 1961, 26, 6-10; ルイス・エイ・カプリノ(Louis A. Carpino), J. Am. Chem. Soc., 1962, 84, 2196-2201; エイ・ディー・ダン(A. D. Dunn)、エム・ジェイ・ミルス(M. J. Mills)およびダブリュー・ヘンリー(W. Henry)、Org. Prep. Proced. Int., 1982, 14(6), 396-399; ピエール・ダバス(Pierre Dubus)、ベルナルド・デクロイクス(Bernard Decroix)、ジェーン・モレル(Jean Morel)およびポール・パスター(Paul Pastour), Bull. Soc. Chim. Fr., 1976, (3-4. Pt. 2), 628-634; ウィリアム・エム・ムーレイ(William M. Murray)およびジェイ・エドワード・センプル(J. Edward Semple), Synthesis, 1996, 1180-1182; ラック・アイ・エム・スピーセンス(Luc I. M. Spiessens)およびマーク・ジェイ・オール・アンテウニス(Marc J. OR. Anteunis), Bull. Soc. Chim. Belg., 1980, 89(3), 205-231; アイ・スーナス・エト・エム・デジャーディン・ドゥッテエン(I. Thunus et M. Dejardin-Duchene), J. Pharm. Belg., 1969, 51, 3-21; エス・ファラブ(S. Fallab)およびエイチ・エーレンメーヤー(H. Erlenmeyer), Helv. Chim. Acta, 1951, 34, 488-496)。

20

30

## 【0040】

以下の実施例では本発明の新規化合物の製法について記載している。また、様々な応用分野におけるいくつかの代表的な使用ならびに本発明の化合物に適用可能な医学的処方について記載している。

40

以下に記載の方法は例示のみを目的として記載されているものであり、発明の範囲を定義するために記載されているものではない。

## 【0041】

方法A：

実施例1. 2 - [4 - (2 - シアノベンゾイル) - 1 - ピペラジニル] - 4 - メトキシピリミジンの製造

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 100 ml 中、2 - シアノ安息香酸 2.0 g (14 mmol) の懸濁液に、1.5 ml (17.5 mmol) のオキサリルクロリドおよび触媒量のピリジンを添加する。懸濁液を室温で3時間攪拌させる。溶媒を減圧下で蒸発させ、粗原料を得、これをC

50

H<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 100 ml に懸濁させ、氷浴中 0 に冷却した 4 - メトキシ - 2 - ( 1 - ピペラジニル ) ピリミジン 2 . 45 g ( 12 . 6 mmol ) およびトリエチルアミン 4 ml ( 28 mmol ) の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 50 ml 溶液にゆっくり添加する。溶液を 0 で 1 時間維持し、室温まで到達させる。反応混合物を H<sub>2</sub>O で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去する。得られた粗原料を、溶離液として酢酸エチルを用いてシリカゲルのクロマトグラフィーで精製し、融点 166 - 168 の 2 - [ 4 - ( 2 - シアノベンゾイル ) - 1 - ピペラジニル ] - 4 - メトキシピリミジン 2 . 06 g ( 6 . 4 mmol ) を得る。

【 0042 】

方法 B :

実施例 3 . 2 - [ 4 - ( 2 - シアノベンゾイル ) - 1 - ピペラジニル ] - 4 - エトキシピリミジンの製造

4 - エトキシ - 2 - ( 1 - ピペラジニル ) ピリミジン 2 . 08 g ( 10 mmol ) およびトリエチルアミン 5 ml の乾燥 THF 60 ml 溶液に、3 - ブロモフタリド 2 . 15 g ( 10 mmol ) を添加し、室温で 4 時間継続して攪拌する。トリエチルアミンヒドロブロミドをろ過し、THF で洗浄し、溶媒を減圧下で除去し、粗原料を得、これを、溶離液として酢酸エチルを用いてシリカゲルのクロマトグラフィーで精製し、融点 134 - 136 の 4 - エトキシ - 2 - [ 4 - ( 2 - ホルミルベンゾイル ) - 1 - ピペラジニル ] ピリミジン 2 . 45 g ( 7 . 20 mmol ) を得る。

【 0043 】

4 - エトキシ - 2 - [ 4 - ( 2 - ホルミルベンゾイル ) - 1 - ピペラジニル ] ピリミジン 2 . 45 g ( 7 . 2 mmol ) のエタノール - H<sub>2</sub>O ( 80 : 20 ) 溶液に、AcONa x 3 H<sub>2</sub>O 2 . 5 g ( 18 . 4 mmol ) およびヒドロキシルアミンヒドロクロリド 0 . 75 g ( 8 . 6 mmol ) を添加する。反応混合物を還流し、その進展を TLC で観察する。溶媒を減圧下で除去し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で希釈し、H<sub>2</sub>O で洗浄する。有機溶媒を減圧下で蒸発させ、オイルを得、これをエチルエーテルで結晶化させ、融点 136 - 140 の 4 - エトキシ - 2 - { 4 - [ 2 - ( ヒドロキシイミノメチル ) ベンゾイル ] - 1 - ピペラジニル } ピリミジン 0 . 5 g ( 1 . 40 mmol ) を得る。

【 0044 】

4 - エトキシ - 2 - { 4 - [ 2 - ( ヒドロキシイミノメチル ) ベンゾイル ] - 1 - ピペラジニル } ピリミジン 0 . 5 g ( 1 . 40 mmol ) の酢酸エチル 30 ml 溶液に、無水酢酸 0 . 15 ml を添加し、2 時間還流する。溶媒を減圧下で蒸発させ、アセチル化オキシムを得る。

アセチル化オキシムをアセトニトリル 20 ml に溶解し、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> を過剰に添加し、室温で 78 時間攪拌させる。固形分をろ過し、溶媒を減圧下で除去し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で希釈し、H<sub>2</sub>O で洗浄する。溶媒を減圧下で蒸発させ、粗原料を得、これをエチルエーテルで結晶化し、融点 151 - 154 の 2 - [ 4 - ( 2 - シアノベンゾイル ) - 1 - ピペラジニル ] - 4 - エトキシピリミジン 0 . 2 g ( 0 . 60 mmol ) を得る。

【 0045 】

方法 C :

実施例 15 . 2 - [ 4 - ( 3 - シアノ - 2 - ピリジルカルボニル ) - 1 - ピペラジニル ] - 4 - エトキシピリミジンの製造

アセトニトリル 25 ml 中、キノリン無水物 ( quinolinic anhydride ) 0 . 75 g ( 5 . 04 mmol ) の懸濁液に、4 - エトキシ - 2 - ( 1 - ピペラジニル ) ピリミジン 1 . 05 g ( 5 . 04 mmol ) およびトリエチルアミン 0 . 8 ml ( 5 . 07 mmol ) を添加し、18 時間還流する。溶媒を減圧下で蒸発させ、得られた粗原料を、溶離液として CHCl<sub>3</sub> : MeOH 3 : 2 を用いてシリカゲルのクロマトグラフィーで精製し、融点 186 - 189 の 2 - [ 4 - ( 3 - カルボキシ - 2 - ピリジルカルボニル ) - 1 - ピペラジニル ] - 4 - エトキシピリミジン 0 . 6 g ( 1 . 68 mmol ) を得る。

10

20

30

40

50

## 【0046】

メチレンクロリド20ml中、2-[4-(3-カルボキシ-2-ピリジルカルボニル)-1-ピペラジニル]-4-エトキシピリミジン0.3g(0.8mmol)の懸濁液に、トリエチルアミン0.5ml(3.6mmol)を添加し、0とし、エチルクロロホルミエート0.1g(0.92mmol)を添加し、溶液を該温度で30分間維持する。得られた混合物にNH<sub>3</sub>バブル(気体)を1分間通し、温度を0で2時間維持する。溶液を室温まで到達させ、H<sub>2</sub>Oで洗浄し、メチレンクロリドを減圧下で除去し、ペーストを得、これを凝固させ、融点161-163の2-[4-(3-カルバモイル-2-ピリジルカルボニル)-1-ピペラジニル]-4-エトキシピリミジン184mg(0.51mmol)を得る。

10

## 【0047】

2-[4-(3-カルバモイル-2-ピリジルカルボニル)-1-ピペラジニル]-4-エトキシピリミジン84mg(0.23mmol)のメチレンクロリド15ml溶液に、トリエチルアミン0.2mlおよびメタンシルホニルクロリド0.1mlを添加する。得られた混合物を室温で18時間攪拌させる。有機溶液をCO<sub>3</sub>Na<sub>2</sub>の溶液で洗浄し、溶媒を減圧下で除去し、粗原料を得、これを、溶離液として酢酸エチルを用いてシリカゲルのクロマトグラフィーで精製し、融点137-140の2-[4-(3-シアノ-2-ピリジルカルボニル)-1-ピペラジニル]-4-エトキシピリミジン42mg(0.12mmol)を得る。

20

## 【0048】

方法D:

実施例19. 2-[4-(2-シアノ-3-ピリジルカルボニル)-1-ピペラジニル]-4-エトキシピリミジンの製造

氷浴中で冷却した2-メトキシカルボニルニコチン酸1.33g(7.45mmol)のDMF15ml溶液に、N,N'-カルボニルジイミダゾール1.20g(7.45mmol)を添加し、40分間攪拌する。反応混合物に、4-エトキシ-2-(1-ピペラジニル)ピリミジン1.53g(7.45mmol)を添加し、室温で2時間放置する。その後、溶液を酢酸エチルで希釈し、H<sub>2</sub>Oで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、溶媒を減圧下で除去し、オイルを得、これをエチルエーテルで結晶化し、融点126-128の4-エトキシ-2-[4-(2-メトキシカルボニル-3-ピリジルカルボニル)-1-ピペラジニル]ピリミジン1.5g(4.04mmol)を得る。

30

## 【0049】

4-エトキシ-2-[4-(2-メトキシカルボニル-3-ピリジルカルボニル)-1-ピペラジニル]ピリミジン1.4g(3.77mmol)のTHF25mlおよびMeOH10ml溶液に、LiOHxH<sub>2</sub>O0.158g(3.77mmol)を添加し、室温で2時間攪拌させる。溶液に、SO<sub>2</sub>バブルを通し、溶媒を減圧下で除去する。得られた粗原料をメチレンクロリド30mlに懸濁し、トリエチルアミン0.45ml(3.3mmol)を添加し、これを0とし、エチルクロロホルミエート0.3g(2.76mmol)を添加し、溶液をこの温度で30分間維持する。得られた混合物に、NH<sub>3</sub>バブル(気体)を1分間通し、温度を0で2時間維持する。溶液を室温まで到達させ、H<sub>2</sub>Oで洗浄する。メチレンクロリドを減圧下で除去し、ペーストを得、これを粗原料に凝固させ、これを酢酸エチルで結晶化し、融点152-156の2-[4-(2-カルバモイル-3-ピリジルカルボニル)-1-ピペラジニル]-4-エトキシピリミジン0.12g(0.34mmol)を得る。

40

## 【0050】

2-[4-(2-カルバモイル-3-ピリジルカルボニル)-1-ピペラジニル]-4-エトキシピリミジン100mg(0.28mmol)のピリジン5ml溶液に、メタンシルホニルクロリド1.0mlを添加する。得られた混合物を室温で24時間攪拌する。溶媒を蒸発させ乾燥し、メチレンクロリドおよび水で分配し、NaHCO<sub>3</sub>で洗浄し、溶媒を減圧下で除去し、粗原料を得、これを、溶離液として酢酸エチルを用いてシリカゲルの

50

クロマトグラフィーで精製し、融点 177 - 178 の 2 - [ 4 - ( 2 - シアノ - 3 - ピリジルカルボニル ) - 1 - ピペラジニル ] - 4 - エトキシピリミジン 60 mg ( 0.18 mmol ) を得る。

【 0051 】

方法 E :

実施例 9 . 2 - [ 4 - ( 3 - シアノ - 2 - チエニルカルボニル ) - 1 - ピペラジニル ] - 4 - メトキシピリミジンの製造

0 に冷却した 4 - メトキシ - 2 - ( 1 - ピペラジニル ) ピリミジン 1.5 g ( 7.7 mmol ) の THF 20 ml 溶液に、N, N' - カルボニルジイミダゾール 1.25 g ( 7.7 mmol ) を添加する。混合物を室温で 3 時間攪拌させる。溶媒を減圧下で除去し、H<sub>2</sub>O を添加し、沈殿物を形成し、これをろ過し、融点 125 - 126 の 2 - [ 4 - ( 1 - イミダゾリルカルボニル ) - 1 - ピペラジニル ] - 4 - メトキシピリミジン 1.8 g ( 6.24 mmol ) を得る。

10

【 0052 】

アルゴン雰囲気下で - 78 に冷却した 3 - シアノチオフェン 0.62 ml ( 6.8 mmol ) の無水 THF 25 ml 溶液に、n - BuLi 1.6 M ヘキサン 4.26 ml ( 6.8 mmol ) をゆっくり添加する。混合物を - 78 で 30 分間維持し、その後 2 - [ 4 - ( 1 - イミダゾリルカルボニル ) - 1 - ピペラジニル ] - 4 - メトキシピリミジン 1.8 g ( 6.2 mmol ) の無水 THF 25 ml 溶液をゆっくり添加する。混合物を室温までゆっくり到達させ、これをその温度で 2 時間維持する。溶液を水に流し込み、酢酸エチルで抽出し、粗原料を得、これを、溶離液として酢酸エチル : ヘキサン 7 : 3 の混合物を用いてシリカゲルのクロマトグラフィーで精製し、融点 140 - 142 の 2 - [ 4 - ( 3 - シアノ - 2 - チエニルカルボニル ) - 1 - ピペラジニル ] - 4 - メトキシピリミジン 1.0 g ( 3.0 mmol ) を得る。

20

【 0053 】

方法 F :

実施例 1 . 2 - [ 4 - ( 2 - シアノベンゾイル ) - 1 - ピペラジニル ] - 4 - メトキシピリミジンの製造

0 に冷却した 2 - シアノ安息香酸 1.0 g ( 6.8 mmol ) の無水 DMF 20 ml 溶液に、N, N' - カルボニルジイミダゾール 1.1 g ( 6.8 mmol ) を添加し、40 分間継続して攪拌する。その後、1 - ( tert - ブトキシカルボニル ) ピペラジン 1.26 g ( 6.8 mmol ) を添加し、室温で 2 時間放置する。これを水に流し込み、エチルエーテルで抽出する。有機相を乾燥し、減圧下で蒸発させ、粗原料を得、これを石油エーテルで凝固させ、融点 126 - 128 の 4 - ( tert - ブトキシカルボニル ) - 1 - ( 2 - シアノベンゾイル ) ピペラジン 1.24 g ( 3.94 mmol ) を得る。

30

【 0054 】

0 に冷却した 4 - ( tert - ブトキシカルボニル ) - 1 - ( 2 - シアノベンゾイル ) ピペラジン 1.2 g ( 3.81 mmol ) のメチレンクロリド 10 ml 溶液に、トリフルオロ酢酸 10 ml を添加し、室温で 2 時間攪拌させる。反応混合物を蒸発させ乾燥し、得られた粗原料をメチレンクロリド : エチルエーテルで結晶化し、融点 136 - 141 の 1 - ( 2 - シアノベンゾイル ) ピペラジントリフルオロアセテート 1.04 g ( 3.16 mmol ) を得る。

40

【 0055 】

1 - ( 2 - シアノベンゾイル ) ピペラジントリフルオロアセテート 1.0 g ( 3.04 mmol )、2 - クロロ - 4 - メトキシピリミジン 0.5 g ( 3.35 mmol ) および炭酸カリウム 1.0 g ( 6.68 mmol ) の DMF 20 ml 中の混合物を 100 に 1 時間加熱する。溶媒を減圧下で除去し、水を添加する。得られた固形分をろ過し、水で洗浄し、溶離液として酢酸エチルを用いてシリカゲルのクロマトグラフィーで精製し、2 - [ 4 - ( 2 - シアノベンゾイル ) - 1 - ピペラジニル ] - 4 - メトキシピリミジン 0.51 g ( 1.58 mmol ) を得る。

50

## 【0056】

方法 G :

実施例 4 . 2 - [ 4 - ( 2 - シアノベンゾイル ) - 1 - ピペラジニル ] - 4 - エトキシ  
ピリミジンヒドロクロリドの製造

2 - [ 4 - ( 2 - シアノベンゾイル ) - 1 - ピペラジニル ] - 4 - エトキシピリミジン 4  
. 76 g ( 14 . 12 mmol ) をアセトンに溶解し、エチルエーテル / HCl の数滴お  
よびエチルエーテルを添加し、沈殿物を形成し、これを濾過し、乾燥して、融点 147 -  
151 の 2 - [ 4 - ( 2 - シアノベンゾイル ) - 1 - ピペラジニル ] - 4 - エトキシピ  
リミジンヒドロクロリド 3 . 85 g ( 10 . 31 mmol ) を得る。

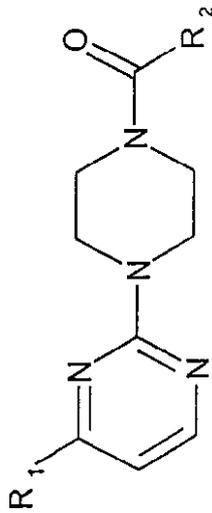
## 【0057】

表 1 に本発明の例示化合物を数種類記載し、それらの製法、融点および分光特性を示す。

## 【0058】

## 【表 1】

表1

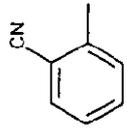
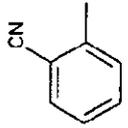
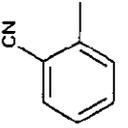
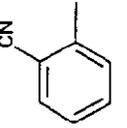


実施例	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	塩基 又は塩	方法	m.p.(°C)	<sup>1</sup> H RMN (MHz) (溶媒) δ	IR, cm <sup>-1</sup>
1	CH <sub>3</sub> O-		塩基	A, B又はF	166-168	(300 MHz) (CDCl <sub>3</sub> ) 3.35 (m, 2H) 3.78-4.02 (a.c., 9H, (δ = 3.85. s)), 6.01 (d, J= 5.7 Hz, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.66 (t, J= 7.5 Hz, 1H), 7.72 (d, J= 7.5 Hz, 1H), 8.03 (d, J= 5.7 Hz, 1H).	(KBr) 2226. 1632. 1598. 1565. 1431. 1259. 987.
2	CH <sub>3</sub> O-		HCl	G	154-156	(300 MHz) (CDCl <sub>3</sub> ) 3.52 (ブロードバンド, 2H), 3.85-4.38 (a.c., 9H, (δ= 4.05. s)), 6.28 (d, J= 6.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 7.56 (t, J= 7.6 Hz, 1H), 7.71 (m, 2H), 8.70 (d, J= 6.8 Hz, 1H).	(KBr) 3700-2300 (ブロードバンド), 2228. 1644. 1609. 1485. 1257.
3	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> O-		塩基	A, B又はF	151-154	(300 MHz) (CDCl <sub>3</sub> ) 1.34 (t, J= 7.1 Hz, 3H), 3.34 (m, 2H), 3.77-3.99 (a.c., 6H), 4.29 (q, J= 7.1 Hz, 2H), 5.99 (d, J= 5.8 Hz, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.66 (t, J= 7.7 Hz, 1H), 7.72 (m, 1H), 8.03 (d, J= 5.8 Hz, 1H).	(KBr) 2220. 1632. 1560. 1491. 1432. 1256. 1002.

【 0 0 5 9 】

【 表 2 】

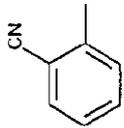
(表1の続き)

4	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> O-		HCl	G	147-151	(300 MHz) (CDCl <sub>3</sub> ) 1.43 (t, J= 7.3 Hz, 3H), 3.52 (ブロードバンド, 2H), 3.85-4.35 (a.c., 6H), 4.48 (q, J= 7.3 Hz, 2H), 6.25 (d, J= 6.7 Hz, 1H), 7.46 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.56 (t, J= 8.0 Hz, 1H), 7.70 (m, 2H), 8.06 (d, J= 6.7 Hz, 1H).	(KBr) 3700-2300 (ブロードバンド), 2228. 1638. 1605. 1481. 1433. 1254.
5	CH <sub>3</sub> [CH <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> O-		塩基	A, B 又は F	118-121	(300 MHz) (CDCl <sub>3</sub> ) 0.97 (t, J= 7.4 Hz, 3H), 1.73 (m, 2H), 3.34 (ブロードバンド, 2H), 3.77-3.98 (a.c., 6H), 4.18 (t, J= 6.7 Hz, 2H), 6.00 (d, J= 5.7 Hz, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.66 (t, J= 8.0 Hz, 1H), 7.71 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 8.02 (d, J= 6.7 Hz, 1H).	(KBr) 2220. 1629. 1586. 1559. 1428. 1240. 1005.
6	CH <sub>3</sub> [CH <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> O-		HCl	G	147-149	(300 MHz) (CDCl <sub>3</sub> ) 1.02 (t, J= 7.0 Hz, 3H), 1.82 (m, 2H), 3.52 (ブロードバンド, 2H), 3.84-4.17 (a.c., 4H), 4.36 (m, 4H), 6.27 (d, J= 6.6 Hz, 1H), 7.45 (d, J= 7.4 Hz, 1H), 7.56 (t, J= 7.5 Hz, 1H), 7.70 (m, 2H), 8.05 (d, J= 6.6 Hz, 1H).	(KBr) 3300-2300 (ブロードバンド), 2235. 1647. 1601. 1485. 1452. 1283. 1261.
7	CH <sub>3</sub> [CH <sub>2</sub> ] <sub>3</sub> O-		塩基	A, B 又は F	71-73	(300 MHz) (CDCl <sub>3</sub> ) 0.93 (t, J= 7.3 Hz, 3H), 1.42 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 3.35 (ブロードバンド, 2H), 3.75-4.00 (a.c., 6H), 4.23 (t, J= 6.5 Hz, 2H), 5.99 (d, J= 5.7 Hz, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.66 (dt, J= 7.7 Hz, J= 1.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J= 7.7 Hz, 1H), 8.02 (d, J= 5.7 Hz, 1H).	(KBr) 2966. 2225. 1632. 1561. 1500. 1464. 1240. 1006.

【 0 0 6 0 】

【 冊 3 】

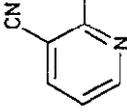
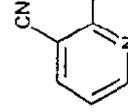
(表1の続き)

8	CH <sub>3</sub> [CH <sub>2</sub> ] <sub>3</sub> O-		HCl	G	137-138	(300 MHz) (CDCl <sub>3</sub> ) 0.97 (t, J= 7.6 Hz, 3H), 1.45 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 3.52 (プロードバンド, 2H), 3.83-4.50 (a.c., 8H), 6.26 (d, J= 7.1 Hz, 1H), 7.46 (d, J= 7.5 Hz, 1H), 7.56 (t, J= 7.6 Hz, 1H), 7.70 (m, 2H), 8.05 (d, J= 7.1 Hz, 1H).	(KBr) 3200-2300 (プロードバンド), 1648. 1609. 1483. 1259. 1005.
9	CH <sub>3</sub> O-		塩基	A又はE	140-142	(300 MHz) (CDCl <sub>3</sub> ) 3.58-4.80 (プロードバンド, 4H), 3.86 (s, 3H), 3.93 (m, 4H), 6.02 (d, J= 5.6 Hz, 1H), 7.25 (d, J= 5.1 Hz, 1H), 7.50 (d, J= 5.1 Hz, 1H), 8.04 (d, J= 5.6 Hz, 1H).	(KBr) 2220. 1626. 1587. 1563. 1511. 1434. 1340. 1259. 988.
10	CH <sub>3</sub> O-		HCl	G	136-138	(300 MHz) (CDCl <sub>3</sub> ) 3.84 (プロードバンド, 4H), 4.00-4.45 (a.c., 7H, (δ= 4.07. s)), 6.30 (d, J= 6.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J= 5.1 Hz, 1H), 7.55 (d, J= 5.1 Hz, 1H), 8.10 (J= 6.8 Hz, 1H).	(KBr) 3200-2300 (プロードバンド), 2231. 1634. 1612. 1481. 1355. 1259. 1003.
11	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> O-		塩基	A又はE	152-155	(300 MHz) (CDCl <sub>3</sub> ) 1.35 (t, J= 7.1 Hz, 3H), 3.71 (プロードバンド, 4H), 3.92 (プロードバンド, 4H), 4.31 (q, J= 7.1 Hz, 2H), 6.00 (d, J= 5.6 Hz, 1H), 7.25 (d, J= 5.1 Hz, 1H), 7.50 (d, J= 5.1 Hz, 1H), 8.04 (d, J= 5.6 Hz, 1H).	(KBr) 2230. 1626. 1436. 1338. 1253. 1002.
12	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> O-		HCl	G	171-174	(300 MHz) (CDCl <sub>3</sub> ) 1.44 (t, J= 7.1 Hz, 3H), 3.83 (プロードバンド, 4H), 4.05 (m, 2H), 4.40 (m, 2H), 4.49 (q, J= 7.1 Hz, 2H), 6.27 (d, J= 6.7 Hz, 1H), 7.28 (d, J= 5.1 Hz, 1H), 7.55 (d, J= 5.1 Hz, 1H), 8.07 (d, J= 6.7 Hz, 1H).	(KBr) 3200-2300 (プロードバンド), 2228. 1637. 1610. 1462. 1439. 1257.

【 0 0 6 1 】

【 表 4 】

(表1の続き)

13	<chem>CH3[CH2]2O-</chem>		塩基	A又はE	106-107	(300 MHz) (CDCl <sub>3</sub> ) 0.96 (t, J= 7.3 Hz, 3H), 1.75 (m, 2H), 3.71 (プロードバンド, 4H), 3.91 (プロードバンド, 4H), 4.20 (t, J= 6.6 Hz, 2H), 6.01 (d, J= 5.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J= 5.1 Hz, 1H), 7.50 (d, J= 5.1 Hz, 1H), 8.05 (d, J= 5.8 Hz, 1H).	(KBr) 2230. 1628. 1582. 1560. 1436. 1255. 1003.
14	<chem>CH3[CH2]2O-</chem>		HCl	G	147-149	(300 MHz) (CDCl <sub>3</sub> ) 1.02 (t, J= 7.3 Hz, 3H), 1.83 (m, 2H), 3.83 (プロードバンド, 4H), 4.06 (プロードバンド, 2H), 4.37 (プロードトリプレット, J= 6.6 Hz, 4H), 6.28 (d, J= 6.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J= 5.1 Hz, 1H), 7.54 (d, J= 5.1 Hz, 1H), 8.07 (d, J= 6.8 Hz, 1H).	(KBr) 3200-2300 (プロードバンド), 2234. 1638. 1606 1483. 1439. 1258. 998.
15	<chem>CH3CH2O-</chem>		塩基	A又はC	137-139	(300 MHz) (CDCl <sub>3</sub> ) 1.34 (t, J= 7.1 Hz, 3H), 3.42 (m, 2H), 3.78-4.00 (a.c., 6H), 4.30 (q, J= 7.1 Hz, 2H), 5.99 (d, J= 5.6 Hz, 1H), 7.48 (dd, J= 7.8 Hz, J'= 4.9 Hz, 1H), 8.03 (d, J= 5.6 Hz, 1H), 8.07 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 8.78 (d, J= 4.9 Hz, 1H).	(KBr) 2230. 1637. 1607. 1558. 1444. 1341. 1316. 1258. 1002.
16	<chem>CH3CH2O-</chem>		HCl	G	170-172	(300 MHz) (CD <sub>3</sub> OD) 1.43 (t, J= 7.2 Hz, 3H), 3.67 (プロードバンド, 2H), 3.93 (プロードバンド, 2H), 4.03 (プロードシンガレット, 4H), 4.55 (q, J= 7.2 Hz, 2H), 6.46 (d, J= 7.0 Hz, 1H), 7.70 (dd, J= 7.8 Hz, J'= 5.0 Hz, 1H), 8.06 (d, J= 7.0 Hz, 1H), 8.35 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 8.85 (m, 1H).	(KBr) 3200-2300 (プロードバンド), 2235. 1638. 1612. 1443. 1260. 1210. 997.

10

20

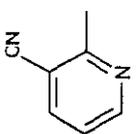
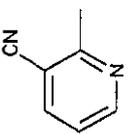
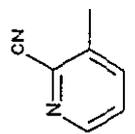
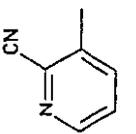
30

40

【 0 0 6 2 】

【 表 5 】

(表1の続き)

17	CH <sub>3</sub> [CH <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> O		塩基	A 又は C	93-95	(300 MHz) (CDCl <sub>3</sub> ) 0.98 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.75 (m, 2H), 3.43 (m, 2H), 3.81-4.01 (a.c., 6H), 4.19 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 6.01 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 7.8 Hz, J' = 5.0 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 7.8 Hz, J' = 1.1 Hz, 1H), 8.79 (dd, J = 5.0 Hz, J' = 1.1 Hz, 1H).	(KBr) 2234. 1640. 1583. 1561. 1441. 1236. 1009.
18	CH <sub>3</sub> [CH <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> O		HCl	G	152-155	(300 MHz) (CDCl <sub>3</sub> ) 1.02 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.80 (m, 2H), 3.63 (プロードバンド, 2H), 3.90-4.20 (a.c., 4H), 4.38 (m, 4H), 6.27 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 7.8 Hz, J' = 4.9 Hz, 1H), 8.09 (m, 2H), 8.78 (d, J = 4.9 Hz, 1H).	(KBr) 3200-2000 (プロードバンド), 2239. 1643. 1606. 1442. 1415. 1260. 1210. 999.
19	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> O-		塩基	A 又は D	177-178	(300 MHz) (CDCl <sub>3</sub> ) 1.34 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 3.37 (プロードバンド, 2H), 3.81-3.99 (a.c., 6H), 4.30 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 6.01 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.0 Hz, J' = 4.8 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 8.0 Hz, J' = 1.5 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.76 (dd, J = 4.8 Hz, J' = 1.5 Hz, 1H).	(KBr) 2235. 1628. 1601. 1544. 1433.
20	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> O-		HCl	G	173-176	(300 MHz) (CDCl <sub>3</sub> ) 1.42 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 3.53 (プロードバンド, 2H), 3.95 (プロードバンド, 2H), 4.11 (プロードバンド, 2H), 4.23 (プロードバンド, 2H), 4.46 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 6.24 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 7.6 Hz, J' = 4.7 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.78 (d, J = 4.7 Hz, 1H).	(KBr) 3600-2300 (プロードバンド), 2228. 1637. 1616. 1464. 1437. 1000.

10

20

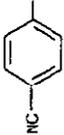
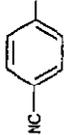
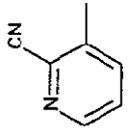
30

40

【 0 0 6 3 】

【 表 6 】

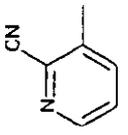
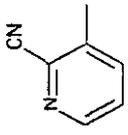
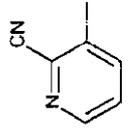
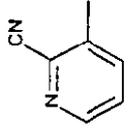
(表1の続き)

21	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> O-		塩基	A	132-134	(300 MHz) (CDCl <sub>3</sub> ) 1.34 (t, J= 7.1 Hz, 3H), 3.40 (m, 2H), 3.65-4.00 (a.c., 6H), 4.29 (q, J= 7.1 Hz, 2H), 6.00 (d, J= 5.9 Hz, 1H), 7.52 and 7.72 (系AB, J <sub>AB</sub> = 8.3 Hz, 4H), 8.04 (d, J= 5.9 Hz, 1H).	(KBr) 2228. 1623. 1554. 1430. 1265.
22	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> O-		HCl	G	167-169	(300 MHz) (CDCl <sub>3</sub> ) 1.44 (t, J= 6.8 Hz, 3H), 3.50-4.35 (a.c., 8H), 4.49 (m, 2H), 7.51 and 7.74 (系AB, J <sub>AB</sub> = 7.8 Hz, 4H), 8.07 (d, J= 6.9 Hz, 1H).	(KBr) 3200-2300 (プロードバンド), 1628. 1483. 1457. 1343. 1262. 1213. 1007.
23	CH <sub>3</sub> O-		塩基	A又はE	139-142	(300 MHz) (CDCl <sub>3</sub> ) 3.80 (m, 4H), 3.87 (s, 3H), 3.91 (m, 4H), 6.03 (d, J= 5.6 Hz, 1H), 6.73 (d, J= 1.7 Hz, 1H), 7.54 (d, J= 1.7 Hz, 1H), 8.05 (d, J= 5.6 Hz, 1H).	(KBr) 2239. 1626. 1650. 1438. 1340. 1306. 1239. 987. 794.
24	CH <sub>3</sub> O-		HCl	G	143-145	(300 MHz) (CDCl <sub>3</sub> ) 3.80-4.45 (a.c., 11H, δ= 4.07. s), 6.31 (d, J=6.8 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 8.11 (d, J= 6.8 Hz, 1H).	(KBr) 3600-2300 (プロードバンド), 2228. 1629. 1490. 1444. 1267. 1001.
25	CH <sub>3</sub> O-		塩基	A又はD	153-156	(300 MHz) (CDCl <sub>3</sub> ) 3.37 (m, 2H), 3.82-4.05 (a.c., 9H, δ= 3.86. s), 6.03 (d, J= 5.6 Hz, 1H), 7.60 (dd, J= 8.0 Hz, J'= 4.8 Hz, 1H), 7.84 (dd, J= 8.0 Hz, J'= 1.5 Hz, 1H), 8.04 (d, J= 5.6 Hz, 1H), 8.76 (dd, J= 4.8 Hz, J'= 1.5 Hz, 1H).	(KBr) 2239. 1628. 1560. 1414. 1265. 1008. 797.

【 0 0 6 4 】

【 表 7 】

(表1の続き)

26	CH <sub>3</sub> O-		HCl	G	152-164	(300 MHz) (CDCl <sub>3</sub> ) 3.56 (ブロードシグナル, 2H), 3.90-4.30 (a.c., 9H, (δ = 4.08. s)), 6.31 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 7.8 Hz, J' = 4.7 Hz, 1H), 7.83 (m, 1H), 8.07 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.80 (dd, J = 4.7 Hz, J' = 1.5 Hz, 1H).	(KBr) 3600-2300 (ブロードバンド), 2232. 1618. 1498. 1413. 1287.
27	CH <sub>3</sub> [CH <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> O-		塩基	A又はD	165-168	(300 MHz) (CDCl <sub>3</sub> ) 0.97 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.74 (m, 2H), 3.37 (m, 2H), 3.80-4.00 (a.c., 6H), 4.19 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 6.01 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.0 Hz, J' = 4.9 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 4.9 Hz, 1H).	(KBr) 2964. 2240. 1627. 1555. 1433. 1037. 1242. 1009. 790.
28	CH <sub>3</sub> [CH <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> O-		HCl	G	168-171	(300 MHz) (CDCl <sub>3</sub> ) 1.02 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.81 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.90-4.42 (a.c., 8H), 6.24 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 7.8 Hz, J' = 4.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.80 (m, 1H).	(KBr) 3600-2300 (ブロードバンド), 2232. 1637. 1483. 1436. 1267. 1000.
29	CH <sub>3</sub> [CH <sub>2</sub> ] <sub>3</sub> O-		塩基	A又はD	163-164	(300 MHz) (CDCl <sub>3</sub> ) 0.93 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.42 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 3.37 (m, 2H), 3.80-4.00 (a.c., 6H), 4.23 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 6.00 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 7.8 Hz, J' = 4.9 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 7.8 Hz, J' = 1.5 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.76 (dd, J = 4.9 Hz, J' = 1.5 Hz, 1H).	(KBr) 2956. 2241. 1627. 1557. 1433. 1009. 791.

10

20

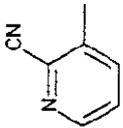
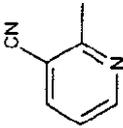
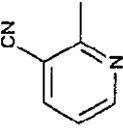
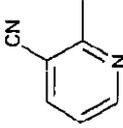
30

40

【 0 0 6 5 】

【 規 8 】

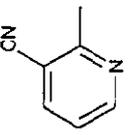
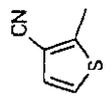
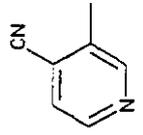
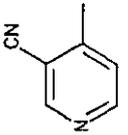
(表1の続き)

30	CH <sub>3</sub> [CH <sub>2</sub> ] <sub>3</sub> O-		HCl	G	141-143	(300 MHz) (CDCl <sub>3</sub> ) 0.95 (t, J= 7.3 Hz, 3H), 1.44 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 3.55 (ブロード シングレット, 2H), 3.80-4.53 (a.c., 8H), 6.27 (d, J= 6.8 Hz, 1H), 7.62 (dd, J= 7.8 Hz, J'= 4.8 Hz, 1H), 7.82 (m, 1H), 8.05 (d, J= 6.8 Hz, 1H), 8.79 (dd, J= 4.8 Hz, J'= 1.5 Hz, 1H).	(KBr) 3700-2300 (ブロードバンド), 2236. 1640. 1608. 1488. 1437. 1257. 998.
31	CH <sub>3</sub> O-		塩基	A 又は C	137-139	(300 MHz) (CDCl <sub>3</sub> ) 3.42 (m, 2H), 3.80-4.06 (a.c., 9H, (δ= 3.86. s)), 6.02 (d, J= 5.6 Hz, 1H), 7.48 (dd, J= 7.8 Hz, J'= 4.9 Hz, 1H), 8.04 (d, J= 5.6 Hz, 1H), 8.08 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 8.79 (d, J= 4.9 Hz, 1H).	(KBr) 2230. 1647. 1560. 1471. 1415. 1288. 1256. 1014. 989.
32	CH <sub>3</sub> O-		HCl	G	170-172	(300 MHz) (CDCl <sub>3</sub> ) 3.65 (m, 2H), 3.98 (m, 2H), 4.08 (ブロード シングレット, 5H), 4.35 (m, 2H), 6.30 (d, J= 6.8 Hz, 1H), 7.54 (dd, J= 8.0 Hz, J'= 4.9 Hz, 1H), 8.10 (m, 2H), 8.79 (m, 2H).	(KBr) 3600-2300 (ブロードバンド), 2231. 1630. 1604. 1482. 1406. 1354. 1265. 1009. 988. 806.
33	CH <sub>3</sub> [CH <sub>2</sub> ] <sub>3</sub> O-		塩基	A 又は C	73-75	(300 MHz) (CDCl <sub>3</sub> ) 0.93 (t, J= 7.3 Hz, 3H), 1.42 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 3.41 (m, 2H), 3.80-4.01 (a.c., 6H), 4.24 (t, J= 6.6 Hz, 2H), 5.99 (d, J= 5.6 Hz, 1H), 7.48 (dd, J= 8.0 Hz, J'= 4.9 Hz, 1H), 8.03 (d, J= 5.6 Hz, 1H), 8.08 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 8.78 (m, 1H).	(KBr) 2957. 2233. 1640. 1560. 1439. 1255. 1008. 793.

【 0 0 6 6 】

【 表 9 】

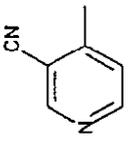
(表1の続き)

34	$\text{CH}_3[\text{CH}_2]_3\text{O}$		HCl	G	129-131	(300 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ) 0.97 (t, J= 7.3 Hz, 3H), 1.46 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 3.64 (ブロード シングレット, 2H), 3.90-4.18 (a.c., 4H), 4.21-4.50 (a.c., 4H), 6.26 (d, J= 6.8 Hz, 1H), 7.53 (dd, J= 7.8 Hz, J'= 4.8 Hz, 1H), 8.09 (m, 2H), 8.78 (d, J= 4.8 Hz, 1H).	(KBr) 3600-2300 (ブロードバンド), 2238. 1617. 1480. 1458. 1261. 1217. 1004. 799.
35	$\text{CH}_3[\text{CH}_2]_3\text{O}$		塩基	A又はE	79-82	(300 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ) 0.94 (t, J= 7.3 Hz, 3H), 1.42 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 3.71 (ブロードバンド, 4H), 3.91 (m, 4H), 4.24 (t, J= 6.6 Hz, 2H), 6.00 (d, J= 5.9 Hz, 1H), 7.25 (d, J= 5.2 Hz, 1H), 7.49 (d, J= 5.2 Hz, 1H), 8.03 (d, J= 5.9 Hz, 1H).	(KBr) 2957. 2231. 1637. 1582. 1438. 1338. 1237. 1001.
36	$\text{CH}_3[\text{CH}_2]_3\text{O}$		塩基	A	97-100	(300 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ) 0.96 (t, J= 7.3 Hz, 3H), 1.44 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 3.39 (ブロードバンド, 2H), 3.80-4.05 (a.c., 6H), 4.25 (t, J= 6.6 Hz, 2H), 6.03 (d, J= 5.7 Hz, 1H), 7.61 (d, J= 4.9 Hz, 1H), 8.05 (d, J= 5.7 Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.85 (d, J= 4.9 Hz, 1H).	(KBr) 2957. 2236. 1627. 1556. 1434. 1307. 1265. 1008. 790.
37	$\text{CH}_3[\text{CH}_2]_3\text{O}$		塩基	A	124-127	(300 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ) 0.95 (t, J= 7.5 Hz, 3H), 1.44 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 3.80-4.02 (a.c., 6H), 4.25 (t, J= 6.6 Hz, 2H), 6.03 (d, J= 5.7 Hz, 1H), 7.43 (d, J= 5.0 Hz, 1H), 8.05 (d, J= 5.7 Hz, 1H), 8.90 (d, J= 5.0 Hz, 1H), 8.96 (s, 1H).	(KBr) 2956. 2238. 1630. 1602. 1556. 1434. 1308. 1265. 1012. 790.

【 0 0 6 7 】

【 表 1 0 】

(表1の続き)

38	CH <sub>3</sub> [CH <sub>2</sub> ] <sub>3</sub> O-		HCl	G	171-173	(300 MHz) (CDCl <sub>3</sub> ) 0.99 (t, J= 7.3 Hz, 3H), 1.47 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 3.54 (m, 2H), 3.80-4.50 (a.c., 8H), 6.30 (d, J= 6.7 Hz, 1H), 7.44 (ブロードバンド, 1H), 8.08 (d, J= 6.7 Hz, 1H), 8.94 (d, J= 4.9 Hz, 1H), 9.00 (s, 1H).	(KBr) 3600-2300 (ブロードバンド), 2229, 1637, 1609, 1437, 1288, 1264, 1029, 1003.
----	--	---	-----	---	---------	--	--

10

20

30

40

## 【0068】

全身麻酔活性 (General anaesthetic activity)

以下に記載の記録に従って、3つの種、マウス、ラットおよびイヌについて検討を行った。

。

a) マウスにおける麻酔活性

検討中の生成物をマウスの尾部静脈に3種類の投与量(15、10および5 mg/kg)

50

で静脈 (IV) 投与した後、麻酔活性を測定した。麻酔がかかった動物の割合を記録し、麻酔の平均時間を算出した。マウスは3つの反射 (reflexes) : ポジショナル・レフレックス (positional reflex)、痛みを伴う刺激 (テイル・ピンチ (tail pinch)) に対するレスポンス・レフレックス (response reflex) およびパルペブラル・レフレックス (palpebral reflex) を喪失したとき、麻酔がかかったものとした。

この試験で得られた結果は、本発明の生成物はヒトの臨床治療の用途で最も広く使用されているもののひとつ、プロポホル (propofol) と比較すると、より効果的な麻酔薬であることを示している (表2)。

【0069】

10

【表11】

表2—マウスにおける麻酔活性

実施例	%麻酔(麻酔時間) 投与量(mg/kg, iv)		
	15	10	5
4	100 (5.8')	100 (2.6')	0
6	100 (9.6')	100 (7.6')	90 (1.2')
8	100 (13.3')	100 (6.8')	60 (0.9')
12	100 (5.4')	100 (1.6')	0
14	100 (8.9')	100 (2.2')	0
18	100 (4.6')	100 (3.9')	0
プロポホル	80 (1.3')	80 (1')	0

20

【0070】

b) イヌにおける麻酔活性

検討中の生成物の生理食塩水溶液を、前足の静脈に挿入したカニューレを通して、5 mg / ml / 分の濃度および速度でかん流ポンプによりかん流させた。動物に十分に麻酔がかかったとき (運動協同 (motor coordination) の喪失、鎮静状態、痛みを伴う刺激に対する応答の喪失 - 前足の指における刺衝 - およびパルペブラル・レフレックスの喪失)、静脈注入を停止し、麻酔剤投与量を測定した (表3)。

【0071】

30

【表12】

表3—イヌにおける麻酔活性  
(静脈注入)

実施例	麻酔投与量 (mg/kg)
4	10.1
6	17.4
8	21.2
18	14
プロポホル	21.6*

40

【0072】

星印; プロポホルで処置した動物はパルペブラルおよびペインレフレックスを持続していたので、眠りに落ちただけであった。

イヌから得られた結果は、本発明の生成物は十分な麻酔を達成していたので、プロポホルより明らかに優れていることを示している。

【0073】

c) ラットにおける麻酔活性

このテストにおいては、検討中の生成物の濃度 10 mg / kg の溶液を、ラットのカニューレを挿入した尾部静脈を経てかん流した。かん流速度を変化させ、ラットに麻酔を1時

50

間かけ続けた。投与された総量を測定したところ、本発明の生成物はプロポホールより活性があることが示された（表4）。

【0074】

【表13】

表4—ラットにおける麻酔活性:

十分な麻酔を1時間持続するのに要する静脈注入

実施例	総投与量 (mg/kg)
4	56.8
6	42.1
8	33.1
18	66.2
プロポホール	67

10

【0075】

抗痙攣活性

このテストでは、マウスの尾部静脈への投与量45mg/kgでのペンタメチレンテトラゾール（カルディアゾール（cardiazol））の静脈注射により誘導される痙攣を相殺する生成物の能力を検討した。この結果は、検討中の生成物はプロポホールより大きな抗痙攣活性を有することを示している（表5）。

20

【0076】

【表14】

表5—マウスにおける抗痙攣活性（カルディアゾールにより誘発される痙攣）

実施例	% 活性 (mg/kg, i.p.)				
	80	40	20	10	ED-50
2	100	73	36	-	26.1
4	87	69	40	-	25.1
6	93	63	69	0	24.1
8	100	70	56	25	25.0
プロポホール	100	46	33	-	32.5

30

【0077】

鎮静活性

投与量80mg/kgの腹腔内（i.p.）投与後の動物の振るまいを観察することにより、鎮静活性を検討した。この観察は様々な時間で実施し、鎮静効果およびその持続時間を知らせた。得られた結果は、検討中の生成物が、ある場合ではゾルピデム（zolpidem）と類似の鎮静効果を有し、他の場合ではより長い持続時間で鎮静効果を有していたことを示している（表6）。

【0078】

【表15】

表6—マウスにおける鎮静活性（80 mg/kg, i.p.）

実施例	30'	1h	2h	3h	4h	5h	24h
4	90	75	75	35	0	0	0
8	98	100	98	27	27	22	0
14	30	33	38	35	20	10	0
16	100	100	20	0	0	0	0
ゾルピデム	100	90	30	0	0	0	0

40

【0079】

筋肉弛緩薬としての活性

50

エス・アーウィン (S. IRWIN) によって記載された方法 (ゴードン・レス・コンフ・オン・メディシナル・ケム (Gordon Res. Conf. on Medicinal Chem. ), 1959, 133頁) にしたがって、ラットのボディー・トーン (body tone) およびアブドミナル・トーン (abdominal tone) への影響を評価することによって、本発明の生成物の筋肉弛緩薬としての活性を検討した。ラットに検討中の生成物を腹腔内投与量 80 mg/kg で投与し、投与後、様々な時間 (1/2, 1, 2, 3, 4 および 5 時間) で筋肉の緊張 (muscle tension) について対照動物と比較してボディー・トーンおよびアブドミナル・トーンを評価した。表 7 の結果は、多くの生成物が筋肉弛緩薬としての顕著な活性を有し、この効果は参照生成物として用いたプロポホールより長く持続することを示している。

10

【0080】

【表16】

表7—ラットにおけるアーウィンテストでの筋肉弛緩活性 (80 mg/kg, i.p.)

実施例	以下の時間経過後の筋肉弛緩%:					
	½ h.	1 h.	2 h.	3 h.	4 h.	5 h.
4	100	100	100	70	33	0
8	100	100	100	0	0	0
16	100	100	100	66	44	0
プロポホール	100	100	70	0	0	0

20

【0081】

## 薬剤の処方

1. 注射用 筋肉内 / 静脈内 (im / iv) :

実施例 4 5 mg  
 塩化ナトリウム 十分量  
 HCl 0.1 N または NaOH 0.1 N 十分量  
 注射用の水 q. s. p. 3 ml

30

2. カプセル

実施例 4 0.5 ~ 4.0 mg  
 コロイド二酸化ケイ素 0.5 mg  
 ステアリン酸マグネシウム 1.0 mg  
 ラクトース q. s. p. 100 mg

【0082】

3. タブレット

処方 A (直接圧縮)

実施例 4 0.5 ~ 4.0 mg  
 コロイド二酸化ケイ素 0.5 mg  
 ステアリン酸マグネシウム 1.0 mg  
 ソジウムクロスカルメロース 3.0 mg  
 (Sodium Croscarmellose)  
 微晶質セルロース 60 mg  
 ラクトース q. s. p. 100 mg

40

処方 B (湿潤粒状化 (wet granulation))

実施例 4 0.5 ~ 4.0 mg  
 コロイド二酸化ケイ素 0.5 mg  
 ステアリン酸マグネシウム 1.0 mg  
 ポビドン K-30 (Povidone K-30) 5.0 mg

50

ソジウムカルボキシメチルスターチ	5 . 0 m g
( S o d i u m c a r b o x y m e t h y l s t a r c h )	
微晶質セルロース	2 0 m g
ラクトース q . s . p .	1 0 0 m g

【国際公開パンフレット】

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual Oficina Internacional



(43) Fecha de publicación internacional 25 de Abril de 2002 (25.04.2002)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional WO 02/32880 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes: C07D 219/46, 483/12, 405/12, 109/12, A61K 31/505, A61P 25/00

FRIGOLA-CONSTANSA, Jordi [ES/ES]; Avda. Mare de Deu de Montserrat, 221, E-08041 Barcelona (ES).

(21) Número de la solicitud internacional: PCT/ES01/00378

(74) Mandatario: CARPINTERO LOPEZ, Francisco; Hertero & Asociados, S.L., Alenid, 35, E-28014 Madrid (ES).

(22) Fecha de presentación internacional: 10 de Octubre de 2001 (10.10.2001)

(81) Estados designados nacionales: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GL, GM, GR, HU, ID, IL, IN, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NZ, NO, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(25) Idioma de presentación: español

(26) Idioma de publicación: español

(30) Datos relativos a la prioridad: P 200002532 20 de Octubre de 2000 (20.10.2000) ES

(71) Solicitante (para todos los Estados designados salvo US): LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A. [ES/ES]; Avda. Mare de Deu de Montserrat, 221, E-08041 Barcelona (ES).

(84) Estados designados (regionales): patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW); patente euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM); patente europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR); patente OAPI (BF, BJ, CE, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

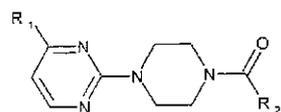
(72) Inventores: e (75) Inventores/Solicitantes (para ES solamente): CORBERA-ARJONA, Jordi [ES/ES]; Avda. Mare de Deu de Montserrat, 221, E-08041 Barcelona (ES); VASÓ-DOMENÉCH, David [ES/ES]; Avda. Mare de Deu de Montserrat, 221, E-08041 Barcelona (ES); MESQUIDA-ESTEVEZ, Maria, Neus [ES/ES]; Avda. Mare de Deu de Montserrat, 221, E-08041 Barcelona (ES).

Publicada: con informe de búsqueda internacional

Para códigos de dos letras y otros abreviaturas, véase la sección "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" que aparece al principio de cada número regular de la Gaceta del PCT.

(54) Title: NEW DERIVATIVES OF CYANO-ARYL (OR CYANO(HETERO)ARYL)-CARBONYL-PIPERAZINYL-PYRIMIDINES, THEIR PREPARATION AND APPLICATION AS MEDICATION

(54) Título: NUEVOS DERIVADOS DE CIANOARIL (O CIANO(HETERO)ARIL)-CARBONIL-PIPERAZINIL-PIRIMIDINAS, SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN COMO MEDICAMENTOS



(57) Abstract: The invention relates to new derivatives of cyano aryl (or cyanoheteroaryl)-carbonyl-piperazinyl-pyrimidines (I), wherein R1 represents an OR3 radical, wherein R2 represents a radical deriving from a saturated hydrocarbon with a linear or branched chain of 1 to 4 carbon atoms and R3 represents a phenyl radical substituted at least by a cyano radical (C≡N), or a radical of a 5 or 6 membered heteroaromatic ring substituted by at least one cyano radical (C≡N). The physiologically acceptable salts of said derivatives can be used in human and/or veterinary therapeutic applications as sedatives, anticonvulsants, hypnotics and general anesthetics.

(57) Resumen: Los nuevos derivados de cianoaril (o ciano(hetero)aril)-carbonil-piperazinil-pirimidinas (I), donde R1 representa un radical OR3, donde R2 representa un radical que deriva de un hidrocarburo saturado, de cadena lineal o ramificada, de 1 a 4 átomos de carbono, y R3 representa un radical fenilo sustituido, como mínimo, por un radical ciano (C≡N), o un radical de un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros sustituido, como mínimo, por un radical ciano (C≡N), y sus sales fisiológicamente aceptables, son útiles para su aplicación en terapéutica humana y/o veterinaria como sedantes, anticonvulsivos, hipnóticos y anestésicos generales.

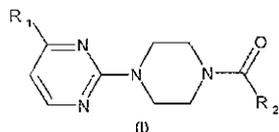
WO 02/32880 A1

**NUEVOS DERIVADOS DE CIANOARIL (O CIANOHETEROARIL)-CARBONIL-  
PIPERAZINIL-PIRIMIDINAS, SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN COMO  
MEDICAMENTOS**

5

**Campo de la invención**

La presente invención se refiere a nuevas cianoaril (o cianoheteroaril)-carbonil-  
piperazinil-pirimidinas, de fórmula general (I), así como a sus sales fisiológicamente  
aceptables, a los procedimientos para su preparación, a su aplicación como  
10 medicamentos en terapéutica humana y/o veterinaria y a las composiciones  
farmacéuticas que los contienen.



Los nuevos compuestos objeto de la presente invención pueden ser utilizados  
en la industria farmacéutica como intermedios y para la preparación de  
15 medicamentos.

**Antecedentes de la invención**

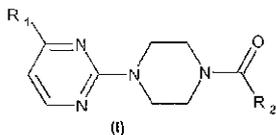
En nuestra solicitud de patente WO 99/05121 hemos descrito diversos  
derivados de acil-piperazinil-pirimidinas, entre los cuales están comprendidos los  
20 compuestos de fórmula general (I), como productos con actividad sedante,  
anticonvulsivante, hipnótica y anestésica general. En dicha patente se describen  
derivados de fórmula general (I) en la cual R<sub>1</sub> representa, entre otros, un radical arilo y  
un radical heteroarilo. El término "arilo" representa un radical fenilo no sustituido o  
sustituido por 1, 2 ó 3 sustituyentes iguales o diferentes tales como flúor, cloro,  
25 bromo, amino, acetamido, nitro, metilo, trifluorometilo o metoxi. El término "heteroarilo"  
representa un anillo heteroaromático sustituido o no sustituido de 5 ó 6 miembros o  
sistemas heteroaromáticos fusionados sustituidos o no sustituidos de 9 a 10  
miembros constituidos por 1 ó 2 heteroátomos tales como nitrógeno, oxígeno o azufre,  
siendo los sustituyentes grupos tales como flúor, cloro, bromo, amino, acetamido,  
30 nitro, metilo, trifluorometilo o metoxi.

Nosotros hemos descubierto ahora que la introducción de un agrupamiento ciano (-C≡N) en los radicales arilo o heteroarilo da lugar a nuevos compuestos de fórmula general (I) más potentes que los descritos anteriormente que presentan unas interesantes propiedades biológicas y que los hacen especialmente útiles para su utilización en terapéutica humana y/o veterinaria. Los compuestos objeto de esta invención son útiles como agentes con actividad en el sistema nervioso central en los mamíferos, incluido el hombre. En particular, los nuevos compuestos son útiles como sedantes, anticonvulsivantes, hipnóticos y anestésicos generales.

#### 10 Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona nuevos compuestos con actividad sedante, anticonvulsivante, analgésica, relajante muscular, antitúrgica, ansiolítica, antipsicótica, antidepressiva, antiisquémica cerebral, antimigrañosa, en los trastornos del sueño, en las enfermedades neurodegenerativas, en los trastornos cognitivos y en la enfermedad de Alzheimer, hipnótica o anestésica general, en mamíferos, incluido el hombre. En particular, los nuevos compuestos de la invención son capaces de provocar sedación consciente, de actuar como agentes hipnóticos y agentes capaces de inducir o mantener anestesia general, atendiendo a la dosis y la vía de administración.

Los compuestos objeto de la presente invención responden a la fórmula general (I)



fórmula en la cual  $R_1$  representa un radical alcoxi y  $R_2$  representa un radical cianoarilo o un radical cianoheteroarilo.

25 En la presente invención el término "alcoxi" representa un radical  $OR_3$ , donde  $R_3$  es alquilo  $C_1-C_4$  (es decir, un radical alquilo que deriva de un hidrocarburo saturado, de cadena lineal o ramificada, de 1 a 4 átomos de carbono), como por ejemplo metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, *sec*-butoxi o *terc*-butoxi.

30 El término "cianoarilo" representa un radical fenilo sustituido, como mínimo, por un radical ciano (-C≡N).

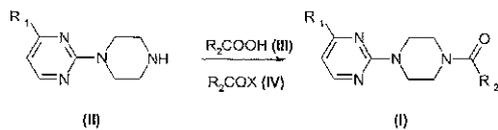
El término "cianoheteroarilo" representa un radical de un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros o de sistemas heteroaromáticos fusionados sustituidos o no sustituidos de 8 a 10 miembros constituidos por 1 ó 2 heteroátomos tales como nitrógeno, oxígeno o azufre, todos ellos sustituidos, como mínimo, por un radical ciano (-C≡N), como por ejemplo, 3-ciano-2-furilo, 3-ciano-2-tienilo, 5-ciano-2-tienilo, 3-ciano-2-pirrolilo, 3-ciano-2-piridilo, 2-ciano-3-piridilo, 2-ciano-4-piridilo, 3-ciano-2-indolilo, 2-ciano-3-indolilo, 3-ciano-2-benzo[b]tienilo o 2-ciano-3-benzo[b]tienilo.

La presente invención se refiere igualmente a las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de fórmula general (I), en particular las sales de adición de ácidos minerales tales como el ácido clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico, nítrico y con ácidos orgánicos tales como el ácido *p*-toluensulfónico o metansulfónico.

Los nuevos derivados de fórmula general (I) pueden ser preparados según los métodos A-G que se indican a continuación:

#### 15 MÉTODO A:

Los compuestos de fórmula general (I) se pueden preparar por reacción de la amina de fórmula general (II) en la que R<sub>1</sub> tiene el significado indicado anteriormente con un ácido carboxílico de fórmula general R<sub>2</sub>COOH (III), en la cual R<sub>2</sub> tiene el significado indicado anteriormente, o bien con una sal de este mismo ácido o también con un derivado reactivo R<sub>2</sub>COX (IV), (Esquema 1).



25 Ejemplos de sales incluyen las sales de metales alcalinos como la sal sódica y la sal potásica, sales alcalinotérreas como la sal cálcica y la sal magnésica, la sal amónica, y sales de bases orgánicas como trietilamina, trimetilamina, piridina y picolina.

Ejemplos de derivados reactivos de fórmula general  $R_2COX$  (IV) incluyen aquellos en los que X es un átomo de halógeno preferentemente un átomo de cloro o un átomo de bromo, un grupo azido ( $-N_3$ ), un grupo 1-imidazolilo, un grupo  $O-CO-R_6$ , pudiendo  $R_6$  ser un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o arilo, opcionalmente substituidos por uno o varios átomos de halógeno, o un grupo  $OR_6$  donde  $R_6$  representa un grupo aromático de uno o dos anillos substituidos por uno o varios átomos de halógeno o radicales nitro, siendo preferentes los grupos 4-nitrofenilo, 2,4-dinitrofenilo, pentaclorofenilo, pentafluorofenilo, 1-benzotriazolilo o N-succinimida. Asimismo, en lugar de utilizar los derivados reactivos mencionados citados anteriormente, los compuestos de fórmula general (I) pueden prepararse directamente por reacción de la amina (II) con el ácido carboxílico de fórmula general  $R_2COOH$  (III), prefiriendo en este caso que la reacción proceda en presencia de reactivos de activación de grupos carbonilo tales como N,N'-diciclohexilcarbodiimida, N,N'-diisopropilcarbodiimida o 3-(3-dimetilamino)propil-1-etilcarbodiimida. También puede efectuarse esta reacción utilizando las carbodiimidias citadas en presencia de 1-benzotriazol o N-hidroxisuccinimida. Los ácidos de fórmula general (III) y la amina de fórmula general (II) también reaccionan directamente en presencia de N,N'-carbonyldiimidazol o del anhídrido del ácido propanofosfónico.

La reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico, como por ejemplo un hidrocarburo orgánico clorado tal como diclorometano o cloroformo, un éter lineal o cíclico como 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano o dioxano, un disolvente polar aprótico tal como piridina, dimetilsulfóxido, acetonitrilo o dimetilformamida o cualquier otro disolvente adecuado. La reacción se puede efectuar en presencia de una base mineral u orgánica tal como una amina alifática, preferentemente trietilamina o N-metilmorfolina y se agita a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente durante un periodo comprendido entre diez minutos y veinticuatro horas, siendo el periodo comprendido entre los treinta minutos y las cinco horas las condiciones preferidas.

#### 30 MÉTODO B:

Los nuevos derivados de fórmula general (I), donde R<sub>1</sub> tiene el significado indicado anteriormente y R<sub>2</sub> representa un radical cianoarilo, pueden ser preparados según el método representado en el esquema 2:

WO 02/32880

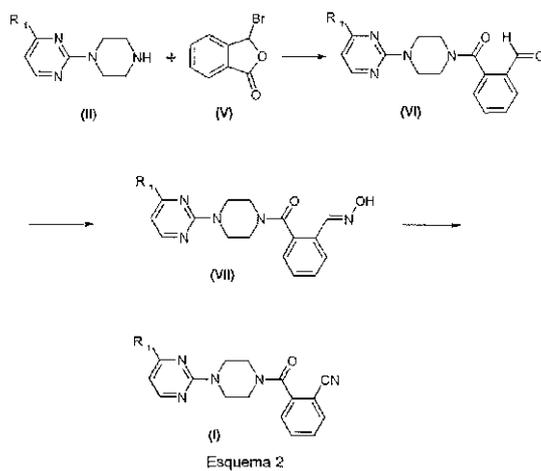
PCT/ES01/00378

5

Por reacción de la amina de fórmula general (II), en la que  $R_1$  tiene el significado indicado anteriormente, con 3-bromofalida (V) se obtiene el aldehído de fórmula general (VI) donde  $R_1$  tiene el significado indicado anteriormente (Alonso, R., Castedo, L., Domínguez, D., J. Org. Chem. 1989, 54 (2), 424).

5 La reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico, como por ejemplo un hidrocarburo orgánico clorado tal como diclorometano o cloroformo, un éter lineal o cíclico como 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano o dioxano, un disolvente polar aprótico tal como piridina, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, dimetilformamida o cualquier otro disolvente adecuado. La reacción se puede efectuar en presencia de una base mineral u orgánica tal como una amina alifática, preferentemente trietilamina o N-metilmorfolina y se agita a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente durante un período comprendido entre diez minutos y veinticuatro horas, siendo el período comprendido entre los treinta minutos y las cinco horas las condiciones preferidas.

15



WO 02/32880

PCT/ES01/00378

6

La oxima de fórmula general (VII) en la que R<sub>1</sub> tiene el significado indicado anteriormente se obtiene por reacción del aldehído de fórmula general (VI) con hidroxilamina o una sal de hidroxilamina. La reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico tal como etanol, o una mezcla de etanol y agua o cualquier otro disolvente adecuado. La reacción se puede efectuar en presencia de una base tal como hidróxido sódico, carbonato sódico o acetato sódico o una amina alifática, preferentemente piridina, trietilamina o N-metilmorfolina y se agita a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente durante un período comprendido entre una hora y veinticuatro horas.

La transformación de la oxima de fórmula general (VII), en la que R<sub>1</sub> tiene el significado indicado anteriormente, en el ciano derivado de fórmula general (I) donde R<sub>2</sub> tiene el significado indicado anteriormente se obtiene por reacción de la oxima (VII) con diferentes reactivos de deshidratación tales como (PhO)<sub>2</sub>PHO, *p*-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OC(=S)Cl, N,N'-carbonildimidazol, así como en presencia de iones Cu(II) tal como Cu(AcO)<sub>2</sub>, o por acilación de la aldoxima con anhídrido acético o anhídrido trifluoroacético y posterior formación del radical ciano con bases tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico, piridina o trietilamina. La reacción se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente durante un período comprendido entre una hora y 4 días.

20

**MÉTODO C:**

Los nuevos derivados de fórmula general (I), donde R<sub>1</sub> tiene el significado indicado anteriormente y R<sub>2</sub> representa un radical cianoarilo o cianopiridilo, pueden ser preparados según el método representado en el esquema 3:

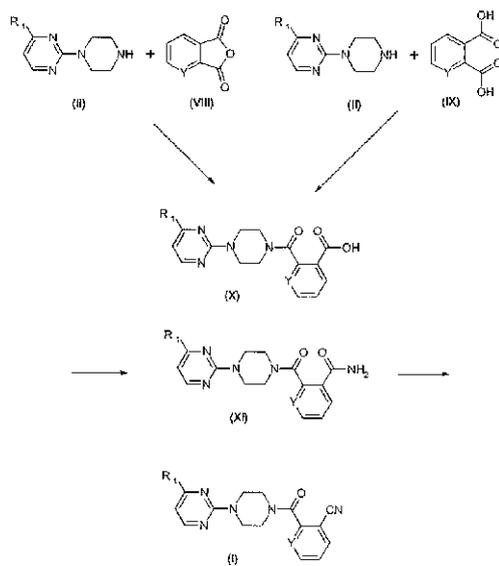
25

30

WO 02/32880

PCT/ES01/00378

7



Esquema 3

Por reacción de la amina de fórmula general (II), en la que R<sub>1</sub> tiene el  
 5 significado indicado anteriormente, con un anhídrido de fórmula general (VIII) donde  
 Y representa un átomo de nitrógeno (N) o un átomo de carbono aromático unido a un  
 átomo de hidrógeno (CH), o por reacción de la amina de fórmula general (II), en la que  
 R<sub>1</sub> tiene el significado indicado anteriormente, con un ácido de fórmula general (IX)  
 donde Y representa un átomo de nitrógeno (N) o un átomo de carbono aromático  
 10 unido a un átomo de hidrógeno (CH) se obtiene el ácido de fórmula general (X) donde  
 R<sub>1</sub> e Y tienen el significado indicado anteriormente.

La reacción con el anhídrido (VIII) se lleva a cabo en un disolvente orgánico,  
 como por ejemplo un hidrocarburo orgánico clorado tal como diclorometano o

- cloroforno, un éter lineal o cíclico como 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano o dioxano, un disolvente polar aprótico tal como piridina, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, acetonitrilo o cualquier otro disolvente adecuado. La reacción se puede efectuar en presencia de una base mineral u orgánica tal como una amina alifática, preferentemente trietilamina o N-metilmorfolina y se agita a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente durante un período comprendido entre diez minutos y veinticuatro horas, siendo el período comprendido entre los treinta minutos y las cinco horas las condiciones preferidas.
- 10 La reacción con el ácido de fórmula general (IX) se lleva a cabo en presencia de reactivos de activación de grupos carbonilo tales como N,N'-diciclohexilcarbodiimida, N,N'-diisopropilcarbodiimida o 3-(3-dimetilamino)propil-1-etilcarbodiimida. También puede efectuarse esta reacción utilizando las carbodiimidas citadas en presencia de 1-benzotriazol o N-hidroxisuccinimida o por reacción del ácido
- 15 (IX) con reactivos tales como cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, cloroformiato de etilo, cloroformiato de pivalcilo o cloruro de metansulfonilo. El ácido de fórmula general (IX) y la amina de fórmula general (II) también reaccionan directamente en presencia de N,N'-carbonildiimidazol o del anhídrido del ácido propanofosfónico. La reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico tal como cloruro de metileno,
- 20 cloroforno, piridina o cualquier otro disolvente adecuado. La reacción se efectúa en presencia de una base tal como hidróxido sódico, carbonato sódico o acetato sódico una amina alifática, preferentemente piridina, trietilamina o N-metilmorfolina y se agita a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente durante un período comprendido entre una hora y veinticuatro horas.
- 25 La amida de fórmula general (XI) en la que R<sub>1</sub> e Y tienen el significado indicado anteriormente se obtiene por reacción del ácido de fórmula general (X) con reactivos de activación de grupos carbonilo y posterior tratamiento con amoníaco. La activación del grupo carbonilo del ácido de fórmula general (X) se lleva a cabo por reacción de (X) con reactivos tales como cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, cloroformiato de etilo,
- 30 cloroformiato de pivalcilo o cloruro de metansulfonilo. La reacción del ácido (X) con amoníaco también puede efectuarse en presencia de reactivos de activación de grupos carbonilo tales como N,N'-diciclohexilcarbodiimida, N,N'-diisopropilcarbodiimida o 3-(3-dimetilamino)propil-1-etilcarbodiimida. También puede efectuarse esta reacción

utilizando las carbodiimidas citadas en presencia de 1-benzotriazol o N-hidroxisuccinimida. El ácido de fórmula general (X) y el amoníaco también reaccionan directamente en presencia de N,N'-carbodiimidazol. La reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico tal como cloruro de metileno, cloroformo, piridina o cualquier otro disolvente adecuado. La reacción se efectúa en presencia de una base tal como hidróxido sódico, carbonato sódico o acetato sódico, una amina alifática, preferentemente piridina, trietilamina o N-metilmorfolina y se agita a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente durante un periodo comprendido entre una hora y veinticuatro horas.

10 La transformación de la amida de fórmula general (XI), en la que R<sub>1</sub> e Y tiene el significado indicado anteriormente, en el ciano derivado de fórmula general (I) donde R<sub>1</sub> e Y tiene el significado indicado anteriormente se obtiene por deshidratación de la amida (XI) con diferentes reactivos tales como cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, anhídrido trifluoroacético, Bu<sub>2</sub>SnO catalítico o preferiblemente cloruro de metansulfonilo (A.D. Dunn, M.J. Mills and W. Henry, Org. Prep. Proced. Int., 1982 Vol. 14(6) 396-399) u otros reactivos de deshidratación. La reacción se efectúa en un disolvente orgánico tal como dimetilformamida, cloruro de metileno, tolueno y en presencia de una base tal como trietilamina o piridina a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de ebullición del disolvente durante un periodo  
20 comprendido entre una hora y veinticuatro horas.

#### MÉTODO D:

Los nuevos derivados de fórmula general (I), donde R<sub>1</sub> tiene el significado indicado anteriormente y R<sub>2</sub> representa un radical cianoarilo o cianopiridilo, pueden ser preparados según el método representado en el esquema 4.

Por reacción de la amina de fórmula general (II), en la que R<sub>1</sub> tiene el significado indicado anteriormente, con un ácido carboxílico de fórmula general (XII), donde R<sub>2</sub> representa un radical alquilo tal como metilo o etilo e Y representa un átomo de nitrógeno (N) o un átomo de carbono aromático unido a un átomo de hidrógeno (CH), se obtiene la amida de fórmula general (XIII) en la cual R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> e Y tienen el significado indicado anteriormente.

La reacción se efectúa por tratamiento del ácido de fórmula general (XII) con reactivos de activación de grupos carbonilo y posterior tratamiento con la amina de

fórmula general (II). La activación del grupo carbonilo del ácido de fórmula general (XII) se lleva a cabo por tratamiento con reactivos tales como cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, cloroformiato de etilo, cloroformiato de pivaloilo o cloruro de metansulfonilo. La reacción del ácido (XII) con la amina de fórmula general (I) también puede efectuarse en presencia de reactivos de activación de grupos carbonilo tales como N,N'-diciclohexilcarbodiimida, N,N'-diisopropilcarbodiimida o 3-(3-dimetilamino)propil-1-etilcarbodiimida. También puede efectuarse esta reacción utilizando las carbodiimidas citadas en presencia de 1-benzotriazol o N-hidroxisuccinimida. El ácido de fórmula general (XII) y la amina (I) también reaccionan directamente en presencia de N,N'-carbonyldiimidazol o del anhídrido del ácido propanofosfónico. La reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico tal como cloruro de metileno, cloroformo o piridina o cualquier otro disolvente adecuado. La reacción se efectúa en presencia de una base tal como hidróxido sódico, carbonato sódico, acetato sódico o una amina alifática, preferentemente piridina, trietilamina o N-metilmorfolina y se agita a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente durante un periodo comprendido entre una hora y veinticuatro horas.

La hidrólisis del grupo éster de la amida de fórmula general (XIII) en la cual  $R_1$ ,  $R_2$  e Y tiene el significado indicado anteriormente conduce a la formación del ácido de fórmula general (XIV) donde  $R_1$  e Y tiene el significado indicado anteriormente. La hidrólisis se efectúa mediante métodos convencionales tales como la saponificación con hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de litio, carbonato sódico o carbonato potásico o por hidrólisis en medio ácido como por ejemplo ácido clorhídrico. La reacción se lleva a cabo en un disolvente tal como metanol, etanol, agua, tetrahidrofurano o una mezcla de los mismos a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de ebullición de la solución durante un periodo comprendido entre una hora y veinticuatro horas.

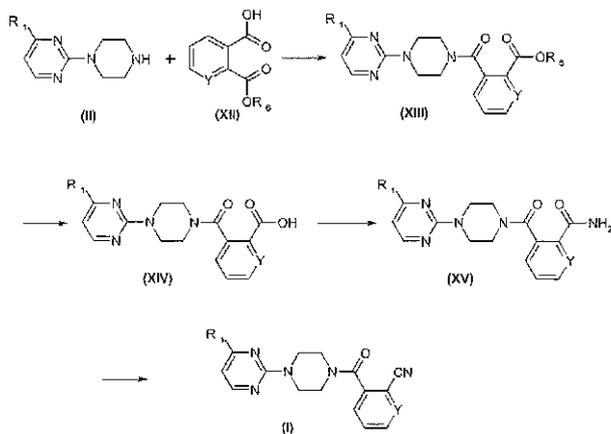
La amida de fórmula general (XV) en la que  $R_1$  e Y tienen el significado indicado anteriormente se obtiene por reacción del ácido de fórmula general (XIV) con reactivos de activación de grupos carbonilo y posterior tratamiento con amoníaco. La activación del grupo carbonilo del ácido de fórmula general (XIV) se lleva a cabo con reactivos tales como cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, cloroformiato de etilo, cloroformiato de pivaloilo o cloruro de metansulfonilo. La reacción del ácido (XIV) con amoníaco también puede efectuarse en presencia de reactivos de activación de

WO 02/32880

PCT/ES01/00378

11

grupos carbonilo tales como N,N'-diciclohexilcarbodiimida, N,N'-dilisopropilcarbodiimida o 3-(3-dimetilamino)propil-1-etilcarbodiimida. También puede efectuarse esta reacción utilizando las carbodiimidias citadas en presencia de 1-benzotriazol o N-hidroxisuccinimida. El ácido de fórmula general (XIV) y el amoníaco también reaccionan directamente en presencia de N,N'-carbonyldiimidazol. La reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico tal como cloruro de metileno, cloroformo o piridina o cualquier otro disolvente adecuado. La reacción se efectúa en presencia de una base tal como hidróxido sódico, carbonato sódico, acetato sódico o una amina alifática, preferentemente piridina, trietilamina o N-metilmorfolina y se agita a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente durante un período comprendido entre una hora y veinticuatro horas.



15

Esquema 4

La transformación de la amida de fórmula general (XV), en la que R<sub>1</sub> e Y tiene el significado indicado anteriormente, en el ciano derivado de fórmula general (I).

WO 02/32880

PCT/ES01/00378

12

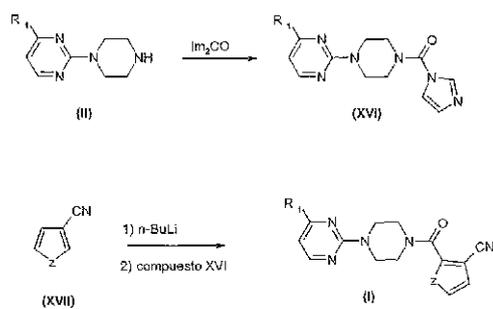
donde R<sub>1</sub> e Y tiene el significado indicado anteriormente, se obtiene por deshidratación de la amida (XV) con diferentes reactivos tales como cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, anhídrido trifluoroacético, Bu<sub>2</sub>SnO catalítico o preferiblemente cloruro de metansulfonilo (A.D. Dunn, M.J. Mills and W. Henry, Org. Prep. Proced. Int., 1982 Vol. 14(8) 396-399) u otros reactivos de deshidratación. La reacción se efectúa en un disolvente orgánico tal como DMF, cloruro de metileno o tolueno y en presencia de una base tal como trietilamina o piridina a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de ebullición del disolvente durante un período comprendido entre una hora y veinticuatro horas.

10

## MÉTODO E:

Los nuevos derivados de fórmula general (I), donde R<sub>1</sub> tiene el significado indicado anteriormente y R<sub>2</sub> representa un radical cianotienilo o cianofurilo, pueden ser preparados según el método representado en el esquema 5:

15



Por reacción de la amina de fórmula general (II), en la que R<sub>1</sub> tiene el significado indicado anteriormente, con N,N'-carbonilimidazol se obtiene el compuesto de fórmula general (XVI). La reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico anhidro como por ejemplo tetrahidrofurano o dimetilformamida, a una

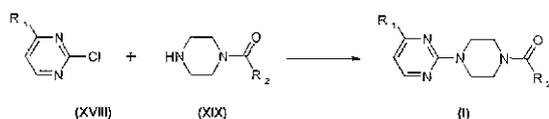
20

temperatura que oscila entre 0°C y la temperatura ambiente y durante un período de tiempo que oscila entre una hora y veinticuatro horas.

- Por metalación de un compuesto de fórmula general (XVII) en la que Z representa un átomo de azufre (S) o un átomo de oxígeno (O) con *n*-BuLi, *sec*-BuLi o *tert*-BuLi en un disolvente anhidro tal como tetrahidrofurano y a una temperatura de -78°C y posterior adición del compuesto (XVI) se obtiene el ciano derivado de fórmula general (I) en la que R<sub>1</sub> y Z tienen el significado indicado anteriormente.

#### MÉTODO F:

- Los nuevos derivados de fórmula general (I), en la cual R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen el significado indicado anteriormente, pueden ser preparados por reacción del derivado de clorimidina de fórmula general (XVIII), donde R<sub>1</sub> tiene el significado indicado anteriormente, con un derivado de piperazina de fórmula general (XIX), donde R<sub>2</sub> tiene el significado indicado anteriormente, según el método representado en el esquema 6:



Esquema 6

- La reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico, como por ejemplo un hidrocarburo orgánico clorado tal como diclorometano o cloroformo, un éter lineal o cíclico tal como 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano o dioxano, un disolvente polar aprótico tal como piridina, dimetilsulfóxido, dimetilformamida o acetonitrilo, un disolvente polar prótico tal como metanol, etanol, isopropanol o *n*-butanol o cualquier otro disolvente adecuado para efectuar una reacción de sustitución nucleofílica aromática. La reacción se puede efectuar en presencia de una base mineral tal como carbonato sódico o carbonato potásico u orgánica tal como una amina alifática, preferentemente trietilamina o *N*-metilmorfolina y se agita a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente durante un período comprendido entre diez minutos y veinticuatro horas, siendo el

WO 02/32880

PCT/ES01/00378

14

período comprendido entre los treinta minutos y las cinco horas las condiciones preferidas.

**MÉTODO G:**

5 Las sales de los compuestos de fórmula general (I) se preparan por reacción con un ácido mineral tal como el ácido clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico, nítrico o un ácido orgánico tal como el ácido *p*-toluensulfónico o metansulfónico en el seno de un disolvente apropiado tal como metanol, etanol, éter etílico, acetato de etilo o acetona obteniéndose con las técnicas habituales de precipitación o cristalización  
10 las sales correspondientes.

Los ácidos carboxílicos empleados en la preparación de los ciano derivados de fórmula general (I), donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen el significado indicado anteriormente, según los métodos descritos en la presente invención están disponibles comercialmente o han sido preparados según diversos procedimientos descritos en la literatura científica  
15 (Kenneth A. Hold and Phillip Shadbolt, Br. Polym. J., 1983, 15 (4), 201-207; Carol K. Sauers and Robert J. Cotter, J. Org. Chem., 1961, 26, 8-10; Louis A. Carpino, J. Am. Chem. Soc., 1962, 84, 2196-2201; A.D. Dunn, M.J. Mills and W. Henry, Org. Prep. Proced. Int., 1982, 14(6), 396-399; Pierre Dubus, Bernard Decroix, Jean Morel et Paul  
20 Pastour, Bull. Soc. Chim. Fr., 1978, (3-4, Pt. 2), 628-634; William M. Murray and J. Edward Semple, Synthesis, 1996, 1180-1182; Luc I. M. Splessens and Marc J. O. Anteunis, Bull. Soc. Chim. Belg., 1980, 89 (3), 205-231; I. Thunus et M. Dejardin-Duchêne, J. Pharm. Belg., 1989, 51, 3-21; S. Fallab und H. Erlenmeyer, Helv. Chim. Acta, 1951, 34, 488-495).

25 En los ejemplos siguientes se indica la preparación de nuevos compuestos de acuerdo con la invención. Se describen también algunas formas de empleo típicas para los diferentes campos de aplicación, así como fórmulas galénicas aplicables a los compuestos objeto de la invención.

30 Los ejemplos que se indican a continuación, dados a simple título de ilustración, no deben de ningún modo limitar la extensión de la invención.

**MÉTODO A:**

Ejemplo 1.- Preparación de 2-[4-(2-cianobenzoi)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina.

A una suspensión de 2,0 g (14 mmol) de ácido 2-cianobenzoico en 100 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se le adicionan 1,5 mL (17,5 mmol) de cloruro de oxalio y una cantidad catalítica de piridina. La suspensión se deja en agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Se evapora el disolvente a presión reducida resultando un crudo que se suspende en 100 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y que se adiciona lentamente sobre una solución de 2,45 g (12,6 mmol) de 4-metoxi-2-(1-piperazinil)pirimidina y 4 mL (28 mmol) de trietilamina en 50 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  enfriada a 0°C en baño de hielo. La solución se mantiene a 0°C durante una hora y se deja subir a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lava con  $\text{H}_2\text{O}$ , se seca con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice utilizando como eluyente acetato de etilo obteniéndose 2,06 g (6,4 mmol) de 2-[4-(2-cianobenzoi)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina de p.f. = 166-168°C.

15

MÉTODO B:

Ejemplo 3: Preparación de 2-[4-(2-cianobenzoi)-1-piperazinil]-4-etoxipirimidina.

A una solución de 2,08 g (10 mmol) de 4-etoxi-2-(1-piperazinil)pirimidina y 5 mL de trietilamina en 60 mL de THF seco se le añade 2,15 g (10 mmol) de 3-bromoitalida y se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. Se filtra el hidrobromuro de trietilamina y se lava con THF, y el disolvente se elimina a presión reducida obteniéndose un crudo que se purifica por cromatografía sobre gel de sílice utilizando como eluyente acetato de etilo rindiendo 2,45 g (7,20 mmol) de 4-etoxi-2-[4-(2-formilbenzoi)-1-piperazinil]pirimidina de p.f.= 134-136°C.

20

A una solución de 2,45 g (7,2 mmol) de 4-etoxi-2-[4-(2-formilbenzoi)-1-piperazinil]pirimidina en etanol- $\text{H}_2\text{O}$  (80:20) se le añaden 2,5 g (18,4 mmol) de  $\text{AcONa} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  y 0,75 g (8,6 mmol) de hidrocloreto de hidroxilamina. La mezcla de reacción se lleva a reflujo y su evolución se sigue por TLC. El disolvente se elimina a presión reducida, se diluye en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se lava con  $\text{H}_2\text{O}$ . El disolvente orgánico se evapora a presión reducida obteniéndose un aceite que se cristaliza de éter etílico rindiendo 0,5 g (1,40 mmol) de 4-etoxi-2-[4-(2-(hidroxilaminometil)benzoi)-1-piperazinil]pirimidina de p.f.= 136-140°C.

25

30

WO 02/32880

PCT/ES01/00378

16

A una solución de 0,5 g (1,40 mmol) de 4-etoxi-2-[4-[2-(hidroxiliminometil)benzoi]-1-piperazinil]pirimidina en 30 mL de acetato de etilo se le añaden 0,15 mL de anhídrido acético y se lleva a reflujo durante 2 horas. Se evapora el disolvente a presión reducida obteniéndose la oxima acetilada.

- 5 La oxima acetilada se disuelve en 20 mL de acetonitrilo y se le añade exceso de  $K_2CO_3$  y se deja en agitación a temperatura ambiente durante 78 horas. El sólido se filtra, se elimina el disolvente a presión reducida, se diluye en  $CH_2Cl_2$  y se lava con  $H_2O$ . El disolvente se evapora a presión reducida obteniéndose un crudo que cristaliza en éter etílico rindiendo 0,2 g (0,60 mmol) de 2-[4-(2-cianobenzoi)-1-piperazinil]-4-etoxipirimidina de p.f. = 151-154°C.
- 10

#### MÉTODO C:

Ejemplo 15.- Preparación de 2-[4-(3-ciano-2-piridilcarbonil)-1-piperazinil]-4-etoxipirimidina.

- 15 A una suspensión de 0,75 g (5,04 mmol) de anhídrido quinolínic en 25 mL de acetonitrilo se le añaden 1,05 g (5,04 mmol) de 4-etoxi-2-(1-piperazinil)pirimidina y 0,8 mL (5,07 mmol) de trietilamina y se lleva a reflujo durante 18 horas. El disolvente se evapora a presión reducida y el crudo resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice utilizando como eluyentes  $CHCl_3:MeOH$  3:2 obteniéndose 0,6 g (1,68
- 20 mmol) de 2-[4-(3-carboxi-2-piridilcarbonil)-1-piperazinil]-4-etoxipirimidina de p.f. = 186-189°C.

- A una suspensión de 0,3 g (0,8 mmol) de 2-[4-(3-carboxi-2-piridilcarbonil)-1-piperazinil]-4-etoxipirimidina en 20 mL de cloruro de metileno se le añaden 0,5 mL (3,6 mmol) de trietilamina, se lleva a 0°C y se le adicionan 0,1 g (0,92 mmol) de cloroforniato de etilo manteniendo la solución a esta temperatura durante 30 minutos.
- 25 A la mezcla resultante se le burbujea  $NH_3$  (gas) durante 1 minuto y se mantiene la temperatura a 0°C durante 2 horas. La solución se deja subir a temperatura ambiente y se lava con  $H_2O$ , se elimina el cloruro de metileno a presión reducida obteniéndose una pasta que solidifica rindiendo 184 mg (0,51 mmol) de 2-[4-(3-carbamoi-2-piridilcarbonil)-1-piperazinil]-4-etoxipirimidina de p.f. = 161-163°C.
- 30

A una solución de 84 mg (0,23 mmol) de 2-[4-(3-carbamoi-2-piridilcarbonil)-1-piperazinil]-4-etoxipirimidina en 15 mL de cloruro de metileno se le añaden 0,2 mL de trietilamina y 0,1 mL de cloruro de metansulfonilo. La mezcla resultante se deja en

WO 02/32880

PCT/ES01/00378

17

agitación durante 18 horas a temperatura ambiente. La solución orgánica se lava con una solución de  $\text{CO}_3\text{Na}_2$ , se elimina el disolvente a presión reducida obteniéndose un crudo que se purifica por cromatografía sobre gel de sílice utilizando como eluyente acetato de etilo rindiendo 42 mg (0,12 mmol) de 2-[4-(3-ciano-2-piridilcarbonil)-1-piperazini]-4-etoxipirimidina de p.f.=137-140°C.

## MÉTODO D:

Ejemplo 19.- Preparación de 2-[4-(2-ciano-3-piridilcarbonil)-1-piperazini]-4-etoxipirimidina.

10 A una solución de 1,33 g (7,45 mmol) de ácido 2-metoxicarbonilnicotínico en 15 mL de DMF enfriada en baño de hielo se le añaden 1,20 g (7,45 mmol) de N,N'-carbonildimidazol y se deja en agitación durante 40 minutos. A la mezcla de reacción se le añaden 1,53 g (7,45 mmol) de 4-etoxi-2-(1-piperazini)pirimidina y se deja a temperatura ambiente durante dos horas. Posteriormente la solución se diluye con acetato de etilo y se lava con  $\text{H}_2\text{O}$ , se seca con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se elimina el disolvente a presión reducida obteniéndose un aceite que cristaliza en éter etílico rindiendo 1,5 g (4,04 mmol) de 4-etoxi-2-[4-(2-metoxicarbonil-3-piridilcarbonil)-1-piperazini]pirimidina de p.f.= 126-128°C.

20 A una solución de 1,4 g (3,77 mmol) de 4-etoxi-2-[4-(2-metoxicarbonil-3-piridilcarbonil)-1-piperazini]pirimidina en 25 mL de THF y 10 mL de MeOH se le añade 0,158 g (3,77 mmol) de  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  y se deja en agitación a temperatura ambiente durante dos horas. A la solución se le burbujea  $\text{SO}_2$  y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo resultante se suspende en 30 mL de cloruro de metileno y se le añaden 0,45 mL (3,3 mmol) de trietilamina y se lleva a 0°C y se le adicionan 0,3 g (2,76 mmol) de cloroformato de etilo manteniendo la solución a esta temperatura durante 30 minutos. A la mezcla resultante se le burbujea  $\text{NH}_3$  (gas) durante 1 minuto y se mantiene la temperatura a 0°C durante 2 horas. La solución se deja subir a temperatura ambiente y se lava con  $\text{H}_2\text{O}$ , se elimina el cloruro de metileno a presión reducida obteniéndose una pasta que solidifica rindiendo un crudo que se cristaliza en acetato de etilo rindiendo 0,12 g (0,34 mmol) de 2-[4-(2-carbamoil-3-piridilcarbonil)-1-piperazini]-4-etoxipirimidina de p.f.= 152-156°C.

30 A una solución de 100 mg (0,28 mmol) de 2-[4-(2-carbamoil-3-piridilcarbonil)-1-piperazini]-4-etoxipirimidina en 5 mL de piridina se le añade 1,0 mL de cloruro de

WO 02/32880

PCT/ES01/00378

18

metansulfonilo. La mezcla resultante se deja en agitación durante 24 horas a temperatura ambiente. El disolvente se evapora a sequedad, se distribuye en cloruro de metileno y agua, se lava con  $\text{NaHCO}_3$ , se elimina el disolvente a presión reducida obteniéndose un crudo que se purifica por cromatografía sobre gel de sílice utilizando como eluyente acetato de etilo rindiendo 60 mg (0,18 mmol) de 2-[4-(2-ciano-3-piridilcarbonil)-1-piperazinil]-4-etoxipirimidina de p.f.=177-178°C.

## MÉTODO E:

10 Ejemplo 9.- Preparación de 2-[4-(3-ciano-2-tienilcarbonil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina.

A una solución de 1,5 g (7,7 mmol) de 4-metoxi-2-(1-piperazinil)pirimidina en 20 mL de THF enfriada a 0°C se le añaden 1,25 g (7,7 mmol) de N,N'-carbonildiimidazol. La mezcla se deja en agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Se elimina el disolvente a presión reducida y se le añade  $\text{H}_2\text{O}$  formándose un precipitado que se filtra obteniéndose 1,8 g (6,24 mmol) de 2-[4-(1-imidazolilcarbonil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina de p.f.= 125-126°C.

15 A una solución de 0,62 mL (6,8 mmol) de 3-cianotiofeno en 25 mL de THF anhidro enfriada a -78°C y bajo atmósfera de argón se le añaden lentamente 4,26 mL (6,8 mmol) de *n*-BULI 1,6M en hexano. La mezcla se mantiene a -78°C durante 30 minutos y posteriormente se le añade lentamente una solución de 1,8 g (6,2 mmol) de 2-[4-(1-imidazolilcarbonil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina en 25 mL de THF anhidro. La mezcla se deja subir lentamente hasta temperatura ambiente y se mantiene a esta temperatura durante 2 horas. La solución se vierte sobre agua y se extrae con acetato de etilo obteniéndose un crudo que se purifica por cromatografía sobre gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla de acetato de etilo:hexano 7:3 rindiendo 1,0 g  
25 (3,0 mmol) de 2-[4-(3-ciano-2-tienilcarbonil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina de p.f.= 140-142°C.

## MÉTODO F:

30 Ejemplo 1.- Preparación de 2-[4-(2-cianobenzoil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina.

A una solución de 1,0 g (6,8 mmol) de ácido 2-cianobenzoico en 20 mL de DMF anhidra enfriada a 0°C se le añaden 1,1 g (6,8 mmol) de N,N'-carbonildiimidazol

y se mantiene en agitación durante 40 minutos. Posteriormente se le añaden 1,26 g (6,8 mmol) de 1-(*tert*-butoxicarbonil)piperazina y se deja a temperatura ambiente durante 2 horas. Se vierte sobre agua y se extrae con éter etílico. La fase orgánica se seca y se evapora a presión reducida obteniéndose un crudo que solidifica en éter de petróleo rindiendo 1,24 g (3,94 mmol) de 4-(*tert*-butoxicarbonil)-1-(2-cianobenzil)piperazina de p.f.= 126-128°C.

A una solución de 1,2 g (3,81 mmol) de 4-(*tert*-butoxicarbonil)-1-(2-cianobenzil)piperazina en 10 mL de cloruro de metileno enfriada a 0°C se le añaden 10 mL de ácido trifluoroacético y se deja en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se evapora a sequedad y el crudo resultante se cristaliza en cloruro de metileno:éter etílico obteniéndose 1,04 g (3,16 mmol) de trifluoroacetato de 1-(2-cianobenzil)piperazina de p.f.= 136-141°C.

Una mezcla de 1,0 g (3,04 mmol) de trifluoroacetato de 1-(2-cianobenzil)piperazina, 0,5 g (3,35 mmol) de 2-cloro-4-metoxipirimidina y 1,0 g (6,68 mmol) de carbonato potásico en 20 mL de DMF se calienta a 100°C durante 1 hora. Se elimina el disolvente a presión reducida y se añade agua. El sólido resultante se filtra, se lava con agua y se purifica por cromatografía sobre gel de sílice utilizando como eluyente acetato de etilo rindiendo 0,51 g (1,58 mmol) de 2-[4-(2-cianobenzil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina.

20

#### MÉTODO G:

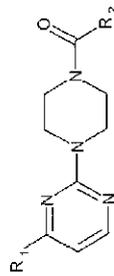
Ejemplo 4.- Preparación del hidrocloreto de 2-[4-(2-cianobenzil)-1-piperazinil]-4-etoxipirimidina.

Se disuelven 4,76 g (14,12 mmol) de 2-[4-(2-cianobenzil)-1-piperazinil]-4-etoxipirimidina en acetona, se le adicionan unas gotas de éter etílico/HCl y éter etílico formándose un precipitado que se filtra y seca, obteniéndose 3,85 g (10,31 mmol) de hidrocloreto de 2-[4-(2-cianobenzil)-1-piperazinil]-4-etoxipirimidina p.f.= 147-151°C.

En la Tabla 1 se describen algunos compuestos ilustrativos de la invención, indicando su método de obtención, punto de fusión y características espectroscópicas de los mismos.

30

TABLA 1



Ejemplo	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Base o Sal	Método	p.f.(°C)	<sup>1</sup> H RMN (MHz) (Disolvente) δ	IR, cm <sup>-1</sup>
1	CH <sub>3</sub> O-		Base	A, B o F	166-168	(300 MHz) (CDCl <sub>3</sub> ) 3,35 (m, 2H) 3,76-4,02 (a.c., 9H, (s = 3,65, s)), 6,01 (d, J= 5,7 Hz, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,66 (t, J= 7,5 Hz, 1H), 7,72 (d, J= 7,5 Hz, 1H), 8,03 (d, J= 5,7 Hz, 1H).	(KBr) 2226, 1632, 1598, 1568, 1451, 1259, 987.
2	CH <sub>3</sub> O-		HCl	G	154-166	(300 MHz) (CDCl <sub>3</sub> ) 3,52 (banda ancha, 2H), 3,65-4,38 (a.c., 9H, (s = 4,05, s)), 6,28 (d, J= 6,8 Hz, 1H), 7,46 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 7,56 (t, J= 7,6 Hz, 1H), 7,71 (m, 2H), 8,70 (d, J= 6,8 Hz, 1H).	(KBr) 3700-2300 (banda ancha), 2228, 1644, 1609, 1485, 1257.
3	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> O-		Base	A, B o F	151-154	(300 MHz) (CDCl <sub>3</sub> ) 1,34 (t, J= 7,1 Hz, 3H), 3,34 (m, 2H), 3,77-3,99 (a.c., 6H), 4,29 (q, J= 7,1 Hz, 2H), 5,99 (d, J= 5,8 Hz, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,66 (t, J= 7,7 Hz, 1H), 7,72 (m, 1H), 8,03 (d, J= 5,8 Hz, 1H).	(KBr) 2220, 1632, 1560, 1491, 1432, 1256, 1002.

4	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-$		HCl	G	147-151	(300 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ) 1.43 (t, J= 7.3 Hz, (KBr) 3700-2300 (banda ancho), 3H), 3.52 (banda ancho, 2H), 3.85-4.95 (banda ancho) (e.c., 6H), 4.48 (q, J= 7.3 Hz, 2H), 6.25 (d, J= 6.7 Hz, 1H), 7.46 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.56 (t, J= 8.0 Hz, 1H), 7.70 (m, 2H), 8.06 (d, J= 6.7 Hz, 1H).
5	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{O}-$		Base	A, B o F	118-121	(300 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ) 0.97 (t, J= 7.4 Hz, (KBr) 2220, 1629 (3H), 1.73 (m, 2H), 3.34 (banda ancho), 1586, 1559, 1428, 2H), 3.77-3.98 (e.c., 6H), 4.18 (t, J= 6.7 Hz, 2H), 6.00 (d, J= 5.7 Hz, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.66 (t, J= 8.0 Hz, 1H), 7.71 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 8.02 (d, J= 6.7 Hz, 1H).
6	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{O}-$		HCl	G	147-149	(300 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ) 1.02 (t, J= 7.0 Hz, (KBr) 3300-2300 (banda ancho), 3H), 1.82 (m, 2H), 3.52 (banda ancho), (banda ancho), 2H), 3.84-4.17 (e.c., 4H), 4.36 (m, 4H), 2235, 1647, 1601, 6.27 (d, J= 6.6 Hz, 1H), 7.45 (d, J= 7.4 Hz, 1H), 7.56 (t, J= 7.5 Hz, 1H), 7.70 (m, 2H), 8.05 (d, J= 6.6 Hz, 1H).
7	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{O}-$		Base	A, B o F	71-73	(300 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ) 0.93 (t, J= 7.3 Hz, (KBr) 2966, 2225 (3H), 1.42 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 3.35 (single ancho, 2H), 3.75-4.00 (e.c., 6H), 4.23 (t, J= 6.5 Hz, 2H), 5.99 (d, J= 5.7 Hz, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.66 (dt, J= 7.7 Hz, J= 1.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J= 7.7 Hz, 1H), 8.02 (d, J= 5.7 Hz, 1H).

WO 02/32880

PCT/ES01/00378

23

8	<chem>CH3CH2O-</chem>		HCl	G	137-138	(300 MHz) (CDCl <sub>3</sub> ) 0,97 (t, J= 7,6 Hz, 3H), 1,45 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 3,52 (banda ancha, 2H), 3,83-4,50 (a.c., 8H), 1643, 1609, 1483, 6,26 (d, J= 7,1 Hz, 1H), 7,46 (d, J= 7,5 Hz, 1H), 7,56 (t, J= 7,6 Hz, 1H), 7,70 (m, 2H), 8,05 (d, J= 7,1 Hz, 1H).	(KBr) 3200-2300 (banda ancha), 1643, 1609, 1483, 1239, 1005.
9	<chem>CH3O-</chem>		Base	A o E	140-142	(300 MHz) (CDCl <sub>3</sub> ) 3,58-4,80 (banda ancha, 4H), 3,86 (s, 3H), 3,93 (m, 4H), 6,02 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 7,25 (d, J= 5,1 Hz, 1H), 7,50 (d, J= 5,1 Hz, 1H), 8,04 (d, J= 5,6 Hz, 1H).	(KBr) 2230, 1626, 1587, 1553, 1511, 1434, 1340, 1269, 888.
10	<chem>CH3O-</chem>		HCl	G	136-138	(300 MHz) (CDCl <sub>3</sub> ) 3,84 (simplete ancho, 4H), 4,00-4,46 (a.c., 7H, (S= 4,07, S)), 6,30 (d, J= 6,9 Hz, 1H), 7,28 (d, J= 5,1 Hz, 1H), 7,55 (d, J= 5,1 Hz, 1H), 8,10 (J= 6,8 Hz, 1H).	(KBr) 3200-2300 (banda ancha), 2231, 1634, 1612, 1481, 1355, 1269, 1003.
11	<chem>CH2CH2O-</chem>		Base	A o E	152-155	(300 MHz) (CDCl <sub>3</sub> ) 1,35 (t, J= 7,1 Hz, 3H), 3,71 (banda ancha, 4H), 3,92 (banda ancha, 4H), 4,31 (d, J= 7,1 Hz, 2H), 5,00 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 7,25 (d, J= 5,1 Hz, 1H), 7,50 (d, J= 5,1 Hz, 1H), 8,04 (d, J= 5,6 Hz, 1H).	(KBr) 2230, 1626, 1436, 1338, 1253, 1002.
12	<chem>CH2CH2O-</chem>		HCl	G	171-174	(300 MHz) (CDCl <sub>3</sub> ) 1,44 (t, J= 7,1 Hz, 3H), 3,83 (banda ancha, 4H), 4,05 (m, 2H), 4,40 (m, 2H), 4,49 (d, J= 7,1 Hz, 2H), 6,27 (d, J= 6,7 Hz, 1H), 7,28 (d, J= 5,1 Hz, 1H), 7,55 (d, J= 5,1 Hz, 1H), 8,07 (d, J= 6,7 Hz, 1H).	(KBr) 3200-2300 (banda ancha), 2238, 1637, 1610, 1462, 1439, 1257.

WO 02/32880

PCT/ES01/00378

23

13	<chem>CH3CH2O-</chem>		Base	A o E	106-107	(300 MHz) (CDCl <sub>3</sub> ) 0.96 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.75 (m, 2H), 3.71 (banda ancha, 4H), 3.91 (banda ancha, 4H), 4.20 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 6.01 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 5.8 Hz, 1H).	(KBr) 2230, 1628, 1582, 1560, 1436, 1255, 1003.
14	<chem>CH3CH2O-</chem>		HCl	G	147-148	(300 MHz) (CDCl <sub>3</sub> ) 1.02 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.83 (m, 2H), 3.83 (banda ancha, 4H), 4.06 (banda ancha, 2H), 4.37 (tripleto ancho, J = 6.6 Hz, 4H), 6.28 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 6.8 Hz, 1H).	(KBr) 3200-2300 (banda ancha), 2234, 1638, 1606, 1483, 1439, 1268, 998.
15	<chem>CH3CH2O-</chem>		Base	A o C	137-139	(300 MHz) (CDCl <sub>3</sub> ) 1.34 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 3.42 (m, 2H), 3.78-4.00 (a.c., 6H), 4.30 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 5.99 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 7.8 Hz, J = 4.9 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.78 (d, J = 4.9 Hz, 1H).	(KBr) 2230, 1637, 1607, 1558, 1444, 1341, 1316, 1258, 1002.
16	<chem>CH3CH2O-</chem>		HCl	G	170-172	(300 MHz) (CD <sub>3</sub> COO) 1.43 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 3.67 (banda ancha, 2H), 3.98 (banda ancha, 2H), 4.03 (singleto ancho, 4H), 4.55 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 6.46 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 7.8 Hz, J = 5.0 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.86 (m, 1H).	(KBr) 3200-2300 (banda ancha), 2235, 1638, 1612, 1443, 1280, 1210, 997.

WO 02/32880

PCT/ES01/00378

24

17	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$		Base	A o C	93-95	(300 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ) 0,98 (t, J= 7,4 Hz, 3H), 1,75 (m, 2H), 3,43 (m, 2H), 3,81-4,01 (a.c., 6H), 4,19 (t, J= 6,7 Hz, 2H), 6,01 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 7,48 (dd, J= 7,8 Hz, J= 5,0 Hz, 1H), 8,03 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 8,08 (dd, J= 7,8 Hz, J= 1,1 Hz, 1H), 8,79 (dd, J= 5,0 Hz, J= 1,1 Hz, 1H).	(KBr) 2234, 1640, 1583, 1561, 1441, 1236, 1009.
18	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$		HCl	G	152-155	(300 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ) 1,02 (t, J= 7,4 Hz, 3H), 1,80 (m, 2H), 3,63 (banda ancha, 2H), 3,90-4,20 (a.c., 4H), 4,38 (m, 4H), 6,27 (d, J= 6,6 Hz, 1H), 7,52 (dd, J= 7,8 Hz, J= 4,9 Hz, 1H), 8,09 (m, 2H), 8,78 (d, J= 4,9 Hz, 1H).	(KBr) 3200-2000 (banda ancha), 2235, 1643, 1606, 1442, 1415, 1260, 1210, 999.
19	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$		Base	A o D	177-178	(300 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ) 1,34 (t, J= 7,1 Hz, 3H), 3,37 (banda ancha, 2H), 3,81-3,99 (a.c., 6H), 4,30 (q, J= 7,1 Hz, 2H), 6,01 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 7,80 (dd, J= 8,0 Hz, J= 4,8 Hz, 1H), 7,84 (dd, J= 8,0 Hz, J= 1,5 Hz, 1H), 8,04 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 8,76 (dd, J= 4,8 Hz, J= 1,5 Hz, 1H).	(KBr) 2235, 1628, 1601, 1544, 1433.
20	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$		HCl	G	173-176	(300 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ) 1,42 (t, J= 7,1 Hz, 3H), 3,53 (singlete ancho, 2H), 3,95 (singlete ancho, 2H), 4,11 (singlete ancho, 2H), 4,23 (singlete ancho, 2H), 4,46 (q, J= 7,1 Hz, 2H), 6,24 (d, J= 6,6 Hz, 1H), 7,52 (dd, J= 7,6 Hz, J= 4,7 Hz, 1H), 7,84 (q, J= 7,6 Hz, 1H), 8,05 (d, J= 6,6 Hz, 1H), 8,78 (d, J= 4,7 Hz, 1H).	(KBr) 3800-2300 (banda ancha), 2228, 1637, 1616, 1464, 1437, 1000.

21	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-		Base	A	132-134	(300 MHz) (CDCl <sub>3</sub> ) 1.34 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 3.40 (m, 2H), 3.65-4.00 (a.c., 6H), 4.29 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 6.00 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.52 y 7.72 (Sistema AB, J <sub>AB</sub> = 8.3 Hz, 4H), 8.04 (d, J = 5.9 Hz, 1H).	(KBr) 2228, 1623, 1554, 1430, 1265.
22	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-		HCl	G	167-169	(300 MHz) (CDCl <sub>3</sub> ) 1.44 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 3.50-4.35 (a.c., 6H), 4.49 (m, 2H), 7.51 y 7.74 (Sistema AB, J <sub>AB</sub> = 7.8 Hz, 4H), 8.07 (d, J = 6.9 Hz, 1H).	(KBr) 3200-2300 (banda ancha), 1628, 1483, 1457, 1343, 1262, 1213, 1037.
23	CH <sub>3</sub> O-		Base	A o E	139-142	(300 MHz) (CDCl <sub>3</sub> ) 3.80 (m, 4H), 3.87 (s, 3H), 3.91 (m, 4H), 6.03 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 5.6 Hz, 1H).	(KBr) 2239, 1626, 1650, 1438, 1340, 1306, 1238, 967, 794.
24	CH <sub>3</sub> O-		HCl	G	143-145	(300 MHz) (CDCl <sub>3</sub> ) 3.80-4.45 (a.c., 11H), (δ = 4.07, s), 6.31 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 8.11 (d, J = 6.8 Hz, 1H).	(KBr) 3600-2300 (banda ancha), 2223, 1629, 1490, 1444, 1267, 1001.
25	CH <sub>3</sub> O-		Base	A o D	153-156	(300 MHz) (CDCl <sub>3</sub> ) 3.37 (m, 2H), 3.62-4.05 (a.c., 9H), (δ = 3.66, s), 6.03 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.60 (qd, J = 6.0 Hz, J = 4.8 Hz, 1H), 7.84 (qd, J = 8.0 Hz, J = 1.5 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.76 (qd, J = 4.8 Hz, J = 1.5 Hz, 1H).	(KBr) 2239, 1628, 1560, 1414, 1265, 1008, 797.

26	CH <sub>3</sub> D-		HCl	G	152-164	(300 MHz) (CDCl <sub>3</sub> ) 3.56 (single ancho, 2H), 3.90-4.30 (a.c., 9H, (δ= 4.08, 6)), 6.31 (d, J= 7.0 Hz, 1H), 7.63 (dd, J= 7.8 Hz, J= 4.7 Hz, 1H), 7.83 (m, 1H), 8.07 (d, J= 7.0 Hz, 1H), 8.80 (dd, J= 4.7 Hz, J= 1.5 Hz, 1H).	(KBr) 3600-2300 (banda ancho), 2232, 1618, 1498, 1413, 1287.
27	CH <sub>3</sub> [CH <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> O-		Base	A o D	185-188	(300 MHz) (CDCl <sub>3</sub> ) 0.97 (t, J= 7.3 Hz, 3H), 1.74 (m, 2H), 3.37 (m, 2H), 3.80-4.00 (a.c., 6H), 4.19 (t, J= 6.9 Hz, 2H), 6.01 (d, J= 5.9 Hz, 1H), 7.60 (dd, J= 8.0 Hz, J= 4.9 Hz, 1H), 7.84 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 8.03 (d, J= 5.9 Hz, 1H), 8.76 (d, J= 4.9 Hz, 1H).	(KBr) 2954, 2240, 1627, 1555, 1433, 1037, 1242, 1009, 790.
28	CH <sub>3</sub> [CH <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> O-		HCl	G	168-171	(300 MHz) (CDCl <sub>3</sub> ) 1.02 (t, J= 7.3 Hz, 3H), 1.81 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.90-4.42 (a.c., 8H), 6.24 (d, J= 6.6 Hz, 1H), 7.62 (dd, J= 7.8 Hz, J= 4.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 8.06 (d, J= 6.6 Hz, 1H), 8.80 (m, 1H).	(KBr) 3600-2300 (banda ancho), 2232, 1637, 1483, 1435, 1287, 1000.
29	CH <sub>3</sub> [CH <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> O-		Base	A o D	163-164	(300 MHz) (CDCl <sub>3</sub> ) 0.93 (t, J= 7.3 Hz, 3H), 1.42 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 3.37 (m, 2H), 3.80-4.00 (a.c., 6H), 4.23 (t, J= 6.6 Hz, 2H), 6.00 (d, J= 5.6 Hz, 1H), 7.60 (dd, J= 7.8 Hz, J= 4.9 Hz, 1H), 7.84 (dd, J= 7.8 Hz, J= 1.5 Hz, 1H), 8.03 (d, J= 5.6 Hz, 1H), 8.76 (dd, J= 4.9 Hz, J= 1.5 Hz, 1H).	(KBr) 2956, 2241, 1627, 1557, 1433, 1009, 791.

WO 02/32880

PCT/ES01/00378

27

30	<chem>CH3(CH2)3O-</chem>		HCl	G	141-143	(300 MHz) (CDCl <sub>3</sub> ) 0,95 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,44 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 3,55 (banda ancha), 3,60-4,53 (a.c., 8H), 2,236, 1640, 1608, 6,27 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 7,8 Hz, J = 4,8 Hz, 1H), 7,82 (m, 1H), 8,05 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 8,79 (dd, J = 4,8 Hz, J = 1,5 Hz, 1H).	(KBr) 3700-2310 (banda ancha), 2236, 1640, 1608, 1486, 1437, 1257, 898.
31	<chem>CH3O-</chem>		Base	A o C	137-139	(300 MHz) (CDCl <sub>3</sub> ) 3,42 (m, 2H), 3,90-4,06 (a.c., 9H, (δ = 3,86, 6)), 6,02 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 7,8 Hz, J = 4,9 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,79 (d, J = 4,9 Hz, 1H).	(KBr) 2230, 1647, 1560, 1471, 1415, 1288, 1256, 1014, 969.
32	<chem>CH3O-</chem>		HCl	G	170-172	(300 MHz) (CDCl <sub>3</sub> ) 3,65 (m, 2H), 3,98 (m, 2H), 4,08 (singlete ancho, 5H), 4,35 (m, 2H), 6,30 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 8,0 Hz, J = 4,9 Hz, 1H), 8,10 (m, 2H), 8,79 (m, 2H).	(KBr) 3600-2300 (banda ancha), 2231, 1630, 1604, 1482, 1406, 1354, 1265, 1009, 988, 806.
33	<chem>CH3(CH2)3O-</chem>		Base	A o C	73-75	(300 MHz) (CDCl <sub>3</sub> ) 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,42 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 3,41 (m, 2H), 3,60-4,01 (a.c., 6H), 4,24 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 5,99 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 8,0 Hz, J = 4,9 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,78 (m, 1H).	(KBr) 2357, 2233, 1640, 1580, 1439, 1255, 1009, 793.

34	<chem>CH3(CH2)3O-</chem>		HCl	G	129-131	(300 MHz) (CDCl <sub>3</sub> ) 0.97 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.46 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 3.64 (banda ancha, (singlete ancho, 2H)), 3.90-4.18 (a.c., 4H), 4.21-4.50 (a.c., 4H), 5.26 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 7.8 Hz, J = 4.8 Hz, 1H), 8.09 (m, 2H), 9.78 (d, J = 4.8 Hz, 1H).	(KBr) 3600-2300 (banda ancha), 2238, 1617, 1480, 1458, 1261, 1217, 1004, 799.
35	<chem>CH3(CH2)3O-</chem>		Base	A o E	79-82	(300 MHz) (CDCl <sub>3</sub> ) 0.94 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.42 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 3.71 (banda ancha, 4H), 3.91 (m, 4H), 4.24 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 6.00 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 5.9 Hz, 1H).	(KBr) 2957, 2231, 1637, 1582, 1438, 1338, 1237, 1001.
36	<chem>CH3(CH2)3O-</chem>		Base	A	97-100	(300 MHz) (CDCl <sub>3</sub> ) 0.96 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.44 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 3.39 (banda ancha, 2H), 3.80-4.05 (a.c., 6H), 4.25 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 5.03 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.85 (d, J = 4.9 Hz, 1H).	(KBr) 2957, 2236, 1627, 1556, 1434, 1307, 1265, 1008, 790.
37	<chem>CH3(CH2)3O-</chem>		Base	A	124-127	(300 MHz) (CDCl <sub>3</sub> ) 0.95 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.44 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 3.60-4.02 (a.c., 6H), 4.25 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 6.03 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.90 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.96 (s, 1H).	(KBr) 2956, 2238, 1630, 1602, 1566, 1434, 1306, 1265, 1012, 790.

WO 02/32880

PCT/ES01/00378

29

38	<chem>CC1=CC=C(C#N)N=C1</chem>	HCl	G	171-173	(300 MHz) (CDCl <sub>3</sub> ) 0.99 (t, J= 7.3 Hz, 3H), 1.47 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 3.54 (m, 2H), 3.80-4.50 (a.c., 3H), 6.30 (d, J= 6.7 Hz, 1H), 7.44 (banda ancha, 1H), 8.08 (d, J= 6.7 Hz, 1H), 8.94 (d, J= 4.9 Hz, 1H), 9.00 (s, 1H).	(KBr) 3500-2300 (banda ancha), 1609, 1637, 2228, 1437, 1286, 1264, 1028, 1003.
----	--------------------------------	-----	---	---------	--	--

Actividad anestésica general

Se ha estudiado en tres especies diferentes: ratón, rata y perro, siguiendo los protocolos que se describen a continuación:

## 5 a) Actividad anestésica en ratón.

Se determinó la actividad anestésica tras la administración intravenosa (i.v.) del producto en estudio a tres dosis diferentes (15, 10, y 5 mg/kg) en la vena caudal del ratón. Se contabilizó el porcentaje de animales anestesiados y se promedió el tiempo de duración de la anestesia. Los ratones se consideraron  
10 anestesiados al perder los 3 reflejos: reflejo de posición, reflejo de respuesta a estímulo doloroso (pellizco en la cola) y reflejo palpebral.

Los resultados obtenidos en esta prueba demuestran que los productos objeto de la invención son potentes anestésicos al compararlos con uno de los anestésicos más utilizados en clínica humana, el propofol (tabla 2).

15

TABLA 2.- Actividad anestésica en ratón

Ejemplo	% anestesiados (tiempo anestesia)		
	Dosis (mg/kg, iv)		
	15	10	5
4	100 (5,8')	100 (2,6')	0
6	100 (9,6')	100 (7,6')	90 (1,2')
8	100 (13,3')	100 (6,8')	60 (0,9')
12	100 (5,4')	100 (1,6')	0
14	100 (8,9')	100 (2,2')	0
18	100 (4,6')	100 (3,9')	0
Propofol	80 (1,3')	80 (1')	0

## b) Actividad anestésica en perro

Se perfundió una solución salina de los productos en estudio a una  
20 concentración y velocidad de 5 mg/ml/minuto, mediante una bomba de perfusión a través de una cánula insertada en una vena de una pata delantera. La infusión i.v. se interrumpió cuando el animal estaba completamente anestesiado (pérdida de coordinación motora, sedación, pérdida de respuesta

a estímulo doloroso - pinchazo en los dedos de la pata anterior - y pérdida del reflejo palpebral) y se determinó la dosis anestésica (Tabla 3).

5 TABLA 3.- Actividad anestésica en perro  
(infusión i.v.)

Ejemplo	Dosis anestésica (mg/kg)
4	10,1
6	17,4
8	21,2
18	14
Propofol	21,6

Los animales tratados con propofol solamente se durmieron, ya que mantenían los reflejos palpebral y al dolor.

10 Los resultados obtenidos en perros demuestran que los productos de la invención son claramente superiores al Propofol puesto que consiguen anestesia total.

c) Actividad anestésica en rata.

15 En esta prueba se perfundió, a través de la venal caudal canulada de la rata, una solución de concentración 10 mg/kg de los productos en estudio, variando la velocidad de perfusión para mantener las ratas anestesiadas durante 1 hora. Se determinó la dosis total administrada, siendo los productos de la invención más activos que el Propofol (Tabla 4).

20 TABLA 4.- Actividad anestésica en rata: Infusión i.v. para mantener la anestesia total durante 1 hora

Ejemplo	Dosis total (mg/kg)
4	56,8
6	42,1
8	33,1
18	66,2
Propofol	67

Actividad anticonvulsivante

- En esta prueba se determinó la capacidad de los productos para antagonizar las convulsiones inducidas por inyección i.v. de pentametilтетразол (cardiazol) a una dosis de 45 mg/kg en la vena caudal de ratón. Los resultados obtenidos demuestran que los productos en estudio tuvieron una actividad anticonvulsivante mayor que propofol (Tabla 5).

TABLA 5.- Actividad anticonvulsivante en ratón (Convulsiones por cardiazol)

Ejemplo	% Actividad (mg/kg, i.p.)					ED-50
	80	40	20	10		
2	100	73	36	-		26.1
4	87	69	40	-		25.1
6	93	63	69	0		24.1
8	100	70	56	25		25.0
Propofol	100	46	33	-		32.5

10 Actividad sedante

- Se ha estudiado la actividad sedante mediante la observación del comportamiento de los animales tras la administración de una dosis de 80 mg/kg por vía intraperitoneal (i.p.). Esta observación se realizó a distintos tiempos, lo que permite conocer el efecto sedante y su duración. Los resultados obtenidos demuestran que los productos en estudio tuvieron efecto sedante, siendo en algunos casos comparable al del zolpidem y en otros casos de mayor duración (Tabla 6).

TABLA 6.- Actividad sedante en ratón (80 mg/kg, i.p.)

Ejemplo	30'	1h	2h	3h	4h	5h	24h
4	90	75	75	35	0	0	0
8	98	100	98	27	27	22	0
14	30	33	38	35	20	10	0
16	100	100	20	0	0	0	0
Zolpidem	100	90	30	0	0	0	0

20 Actividad relajante muscular

- Se ha estudiado la actividad relajante muscular de los productos objeto de la invención, valorando su efecto sobre el tono corporal y el tono abdominal de las ratas, siguiendo el método descrito por S. IRWIN (Gordon Res.Conf. on Medicinal Chem., 1959, p.133). Las ratas recibieron los productos en estudio a la dosis de 80

WO 02/32880

PCT/ES01/00378

33

mg/kg, vía ip, y a diferentes tiempos después de la administración (1/2, 1, 2, 3, 4 y 5 horas) se evaluó el tono corporal y el tono abdominal valorando la tensión muscular en comparación con los animales control. Los resultados reseñados en la tabla 7 demuestran que muchos productos tienen una notable actividad relajante muscular, siendo este efecto de mayor duración que la de propofol, tomado como producto de referencia.

TABLA 7.- Actividad miorelajante en el test de IRWIN en rata (80 mg/kg, ip)

Ejemplo	% de relajación muscular a un tiempo de					
	½ h.	1 h.	2 h.	3 h.	4 h.	5 h.
4	100	100	100	70	33	0
8	100	100	100	0	0	0
16	100	100	100	66	44	0
Propofol	100	100	70	0	0	0

#### 10 Formulaciones farmacéuticas

##### 1. Vía inyectable intramuscular/intravenosa (im/iv):

Ejemplo 4	5 mg
Cloruro sódico	c.s.
15 HCl 0,1 N ó NaOH 0,1 N	c.s.
Agua para inyección c.s.p.	3 mL

##### 2. Cápsulas

20 Ejemplo 4	0,5 a 4,0 mg
Dióxido silicio coloidal	0,5 mg
Estearato magnésico	1,0 mg
Lactosa c.s.p.	100 mg

##### 25 3. Comprimidos

###### Fórmula A (compresión directa)

Ejemplo 4	0,5 a 4,0 mg
Dióxido silicio coloidal	0,5 mg

WO 02/32880

PCT/ES01/00378

34

Estearato magnésico	1,0 mg
Croscarmelosa sódica	3,0 mg
Celulosa microcristalina	60 mg
Lactosa c.s.p.	100 mg

5

Fórmula B (granulación húmeda)

Ejemplo 4	0,5 a 4,0 mg
Dióxido silicio coloidal	0,5 mg
10 Estearato magnésico	1,0 mg
Povidona K-30	5,0 mg
Carboximetilalmidón sódico	5,0 mg
Celulosa microcristalina	20 mg
Lactosa c.s.p.	100 mg

15

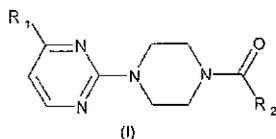
20

25

30

## REVINDICACIONES

1. Un derivado de cianoaril (o cianoheteroaril)-carbonil-piperazinil-pirimidina de fórmula general (I)



5

en la cual R<sub>1</sub> representa un radical OR<sub>3</sub>, donde R<sub>3</sub> representa un radical que deriva de un hidrocarburo saturado, de cadena lineal o ramificada, de 1 a 4 átomos de carbono, y R<sub>2</sub> representa un radical fenilo sustituido, como mínimo, por un radical ciano (-C≡N), o un radical de un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros sustituido, como mínimo, por un radical ciano (-C≡N); y sus sales fisiológicamente aceptables.

2. Un compuesto de fórmula general (I), según la reivindicación 1, seleccionado entre el siguiente grupo:

- 15 [1] 2-[4-(2-cianobenzoyl)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina  
 [2] Hidrocloruro de 2-[4-(2-cianobenzoyl)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina  
 [3] 2-[4-(2-cianobenzoyl)-1-piperazinil]-4-etoxipirimidina  
 [4] Hidrocloruro de 2-[4-(2-cianobenzoyl)-1-piperazinil]-4-etoxipirimidina  
 [5] 2-[4-(2-cianobenzoyl)-1-piperazinil]-4-propoxipirimidina  
 20 [6] Hidrocloruro de 2-[4-(2-cianobenzoyl)-1-piperazinil]-4-propoxipirimidina  
 [7] 4-butoxi-2-[4-(2-cianobenzoyl)-1-piperazinil]pirimidina  
 [8] Hidrocloruro de 4-butoxi-2-[4-(2-cianobenzoyl)-1-piperazinil]pirimidina  
 [9] 2-[4-(3-ciano-2-tienilcarbonil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina  
 [10] Hidrocloruro de 2-[4-(3-ciano-2-tienilcarbonil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina  
 25 [11] 2-[4-(3-ciano-2-tienilcarbonil)-1-piperazinil]-4-etoxipirimidina  
 [12] Hidrocloruro de 2-[4-(3-ciano-2-tienilcarbonil)-1-piperazinil]-4-etoxipirimidina  
 [13] 2-[4-(3-ciano-2-tienilcarbonil)-1-piperazinil]-4-propoxipirimidina  
 [14] Hidrocloruro de 2-[4-(3-ciano-2-tienilcarbonil)-1-piperazinil]-4-propoxipirimidina  
 [15] 2-[4-(3-ciano-2-piridilcarbonil)-1-piperazinil]-4-etoxipirimidina

- [16] Monohidrocloreto de 2-[4-(3-ciano-2-piridilcarbonil)-1-piperazinil]-4-etoxipirimidina
- [17] 2-[4-(3-ciano-2-piridilcarbonil)-1-piperazinil]-4-propoxipirimidina
- [18] Monohidrocloreto de 2-[4-(3-ciano-2-piridilcarbonil)-1-piperazinil]-4-propoxipirimidina
- 5 [19] 2-[4-(2-ciano-3-piridilcarbonil)-1-piperazinil]-4-etoxipirimidina
- [20] Monohidrocloreto de 2-[4-(2-ciano-3-piridilcarbonil)-1-piperazinil]-4-etoxipirimidina
- [21] 2-[4-(4-cianobenzoil)-1-piperazinil]-4-etoxipirimidina
- [22] Hidrocloreto de 2-[4-(4-cianobenzoil)-1-piperazinil]-4-etoxipirimidina
- [23] 2-[4-(3-ciano-2-furilcarbonil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina
- 10 [24] Hidrocloreto de 2-[4-(3-ciano-2-furilcarbonil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina
- [25] 2-[4-(2-ciano-3-piridilcarbonil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina
- [26] Monohidrocloreto de 2-[4-(2-ciano-3-piridilcarbonil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina
- [27] 2-[4-(2-ciano-3-piridilcarbonil)-1-piperazinil]-4-propoxipirimidina
- 15 [28] Monohidrocloreto de 2-[4-(2-ciano-3-piridilcarbonil)-1-piperazinil]-4-propoxipirimidina
- [29] 4-butoxi-2-[4-(2-ciano-3-piridilcarbonil)-1-piperazinil]pirimidina
- [30] Monohidrocloreto de 4-butoxi-2-[4-(2-ciano-3-piridilcarbonil)-1-piperazinil]pirimidina
- 20 [31] 2-[4-(3-ciano-2-piridilcarbonil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina
- [32] Monohidrocloreto de 2-[4-(3-ciano-2-piridilcarbonil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina
- [33] 4-butoxi-2-[4-(3-ciano-2-piridilcarbonil)-1-piperazinil]pirimidina
- [34] Monohidrocloreto de 4-butoxi-2-[4-(3-ciano-2-piridilcarbonil)-1-piperazinil]pirimidina
- 25 [35] 4-butoxi-2-[4-(3-ciano-2-tienilcarbonil)-1-piperazinil]pirimidina
- [36] 4-butoxi-2-[4-(4-ciano-3-piridilcarbonil)-1-piperazinil]pirimidina
- [37] 4-butoxi-2-[4-(3-ciano-4-piridilcarbonil)-1-piperazinil]pirimidina
- [38] Monohidrocloreto de 4-butoxi-2-[4-(3-ciano-4-piridilcarbonil)-1-piperazinil]pirimidina
- 30 [39] 4-butoxi-2-[4-(3-ciano-4-piridilcarbonil)-1-piperazinil]pirimidina

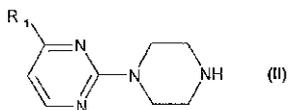
3. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula general (I), según la reivindicación 1, que comprende hacer reaccionar una amina de fórmula

WO 02/32880

PCT/ES01/00378

37

general (II)

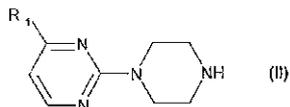


- en la cual  $R_1$  representa un radical  $OR_3$ , donde  $R_3$  representa un radical que deriva de un hidrocarburo saturado, de cadena lineal o ramificada, de 1 a 4 átomos de carbono;
- 5 con un ácido carboxílico de fórmula general (III) o bien con una sal de este mismo ácido,



- 10 en la cual  $R_2$  representa un radical fenilo sustituido, como mínimo, por un radical ciano ( $-C\equiv N$ ), o un radical de un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros sustituido, como mínimo, por un radical ciano ( $-C\equiv N$ ).

4. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula general (I),
- 15 según la reivindicación 1, que comprende hacer reaccionar una amina de fórmula general (II)



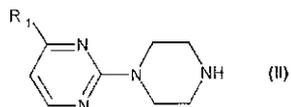
- en la cual  $R_1$  representa un radical  $OR_3$ , donde  $R_3$  representa un radical que deriva de un hidrocarburo saturado, de cadena lineal o ramificada, de 1 a 4 átomos de carbono;
- 20 con un derivado del ácido carboxílico de fórmula general (IV)



en la cual  $R_2$  representa un radical fenilo sustituido, como mínimo, por un radical ciano ( $-C\equiv N$ ), o un radical de un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros sustituido, como mínimo, por un radical ciano ( $-C\equiv N$ ); y

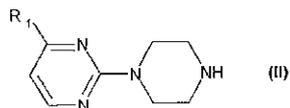
- 5 X representa un átomo de halógeno, un grupo azido ( $-N_3$ ), un grupo 1-imidazolilo, un grupo  $O-CO-R_4$ , donde  $R_4$  representa un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o un radical arilo, opcionalmente sustituidos por uno o varios átomos de halógeno, o un grupo  $OR_5$  donde  $R_5$  representa un grupo aromático de uno o dos anillos sustituidos por uno o varios átomos de halógeno o radicales nitro, o N-succinimida.

- 10 5. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula general (I), según la reivindicación 1, en la cual  $R_2$  representa un radical fenilo sustituido, como mínimo, por un radical ciano ( $-C\equiv N$ ), que comprende hacer reaccionar una amina de fórmula general (II)



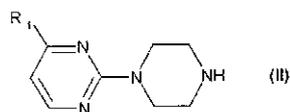
- 15 en la cual  $R_1$  representa un radical  $OR_3$ , donde  $R_3$  representa un radical que deriva de un hidrocarburo saturado, de cadena lineal o ramificada, de 1 a 4 átomos de carbono; con 3-bromofitalda para obtener un aldehído que se hace reaccionar con hidroxilamina o una sal de hidroxilamina para dar una oxima que (i) se hace reaccionar con un reactivo de deshidratación en presencia de iones  $Cu(II)$ , o bien, (ii) se acila con anhidrido acético o anhidrido trifluoroacético, y se trata con una base orgánica o inorgánica.
- 20

6. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula general (I), según la reivindicación 1, en la cual  $R_2$  representa un radical fenilo sustituido, como mínimo, por un radical ciano ( $-C\equiv N$ ), o un radical piridilo sustituido, como mínimo, por un radical ciano ( $-C\equiv N$ ), que comprende hacer reaccionar una amina de fórmula general (II)
- 25



- en la cual  $R_1$  representa un radical  $OR_3$ , donde  $R_3$  representa un radical que deriva de un hidrocarburo saturado, de cadena lineal o ramificada, de 1 a 4 átomos de carbono; con anhídrido ftálico, ácido ftálico, anhídrido 2,3-piridindicarboxílico o ácido 2,3-piridindicarboxílico para obtener un ácido que se hace reaccionar con un reactivo de activación de grupos carbonilo y, posteriormente con amoníaco, para obtener una amida que se hace reaccionar con un reactivo de deshidratación.

7. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula general (I), según la reivindicación 1, en la cual  $R_2$  representa un radical fenilo sustituido, como mínimo, por un radical ciano ( $-C\equiv N$ ), o un radical piridilo sustituido, como mínimo, por un radical ciano ( $-C\equiv N$ ), que comprende hacer reaccionar una amina de fórmula general (II)



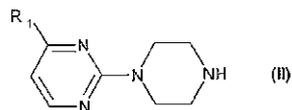
- 15 en la cual  $R_1$  representa un radical  $OR_3$ , donde  $R_3$  representa un radical que deriva de un hidrocarburo saturado, de cadena lineal o ramificada, de 1 a 4 átomos de carbono; con ftalato de monometilo o con ácido 2-metoxicarbonilnicotínico, seguido de hidrólisis del éster previamente formado para obtener un ácido que se hace reaccionar con un reactivo de activación de grupos carbonilo y posteriormente con amoníaco para
- 20 obtener una amida que se hace reaccionar con un reactivo de deshidratación.

8. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula general (I), según la reivindicación 1, en la cual  $R_2$  representa un radical cianofenilo o cianopiridilo, que comprende hacer reaccionar una amina de fórmula general (II)

WO 02/32880

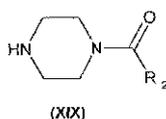
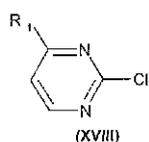
PCT/ES01/00378

40



en la cual  $R_1$  representa un radical  $OR_3$ , donde  $R_3$  representa un radical que deriva de un hidrocarburo saturado, de cadena lineal o ramificada, de 1 a 4 átomos de carbono; con 1,1'-carbonyldiimidazol y el producto obtenido se hace reaccionar con el derivado litiado de 3-cianotofeno o 3-clanofurano.

9. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula general (I), según la reivindicación 1, que comprende hacer reaccionar un derivado de cloropirimidina de fórmula general (XVIII) con un derivado de piperazina de fórmula general (XIX).



en las cuales  $R_1$  representa un radical  $OR_3$ , donde  $R_3$  representa un radical que deriva de un hidrocarburo saturado, de cadena lineal o ramificada, de 1 a 4 átomos de carbono, y  $R_2$  representa un radical fenilo sustituido, como mínimo, por un radical ciano ( $-C\equiv N$ ), o un radical de un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros sustituido, como mínimo, por un radical ciano ( $-C\equiv N$ ).

10. Procedimiento para la preparación de las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de fórmula general (I), según la reivindicación 1, que consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (I) con un ácido mineral o con un ácido orgánico en el seno de un disolvente apropiado.

11. Una composición farmacéutica caracterizada porque contiene, además de un excipiente farmacéuticamente aceptable, al menos un compuesto de fórmula general (I) o una de sus sales fisiológicamente aceptables, según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2.
- 5
12. Empleo de un compuesto de fórmula general (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables, según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en la elaboración de un medicamento con actividad sobre el sistema nervioso central en mamíferos, incluido el hombre.
- 10
13. Empleo de un compuesto de fórmula general (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables, según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en la elaboración de un medicamento con actividad sedante, anticonvulsivante, analgésica, relajante muscular, antitusígena, ansiolítica, antipsicótica, antidepresiva, antiisquémica cerebral, antimigrañosa, en los desórdenes del sueño, en las enfermedades neurodegenerativas, en los desórdenes cognitivos y en la enfermedad de Alzheimer,
- 15
- hipnótica o anestésica general, en mamíferos, incluido el hombre.

20

25

30

## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/ES 01/00378
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D 239/46, C07D 403/12, 405/12 409/12, A61K31/505, A61P 25/00 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) REGISTRY, CAS, EPODOC, CIBEPAT, BEILSTEIN		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 9905121 A (LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A.) 04.02.1999; examples 1-105, claims, abstract	1-13
A	EP 115713 A (SANOFI, S.A.) 15.08.1984; abstract, examples 1-3, page 3 lines 28-33	1-13
A	US 4547505 A (OEPEN, G. y col.) 15.10.1985; example 35	1-13
A	EP 382637 A (LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A.) 16.08.1990; examples, claim 6.	1-13
A	EP 497659 A (LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A.) 05.08.1992; examples, table I, page 19	1-13
A	ES 2034909 A (LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A.) 01.04.1993; the whole document	1-13
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search 02 November 2001 (02.11.01)	Date of mailing of the international search report 13 November 2001 (13.11.01)	
Name and mailing address of the ISA/ S.P.T.O.	Authorized officer	
Facsimile No.	Telephone No.	

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/ES 01/00378
C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 04202185 A (TERUMO CORP.) 22.07.1992 (abstract) HACPLUS [on line] (retrieved on 02.11.2001). Retrieved in STN Internacional, Columbus, Ohio (EE.UU.). access N° 1993:101988; RN 145908-32-3.	1-3

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
 Information on patent family members

 International Application No  
 PCT/ES 01/00378

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9905121 A	04.02.1999	JP 2001510831 T T	07.08.2001
		HU 0002517 A	28.06.2001
		BE 200000037 A	16.10.2000
		BG 104100 A	31.05.2001
		SK 722000 A	14.08.2000
		SI 20269 A	31.12.2000
		PL 338143 A	25.09.2000
		LV 12457 A	20.04.2000
		BR 9810772 A	15.08.2000
		CN 1268124 T T	27.09.2000
		LT 2000004 A	25.07.2000
		EP 1006110 A	07.06.2000
		ZA 9806437 A	07.04.1999
		NO 20000294 A	17.03.2000
		AU 8340398 A	16.02.1999
ES 2125206 A	16.02.1999		
EP 115713 A	15.08.1984	US 4542136 A	17.09.1985
		FR 2535718 A	11.05.1984
		CA 1256248 A	20.06.1989
		JP 59144765 A	18.08.1984
US 4547305 A	15.10.1985	DD 213215 A	05.09.1984
		PT 78304 A	22.04.1986
		FI 841181 A	26.09.1984
		OK 142084 A	26.09.1984
		SU 1297727 A	15.03.1987
		EP 120465 A	31.10.1984
		DE 3410613 A	11.10.1984
		CA 1211435 A	16.09.1986
		AU 2605784 A	27.09.1984
		JP 59205362 A	20.11.1984

INTERNATIONAL SEARCH REPORT Information on patent family members			International Application No PCT/ES 01/00378
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 382637 A	16.08.1990	DK 382637 T	20.09.1993
		PT 93095 A	31.08.1990
		RU 2071474 C	10.01.1997
		US 5128343 A	07.07.1992
		FR 2642759 A	10.08.1990
		KR 2642759 A	02.02.1995
		DE 69002341 T	02.12.1993
		CA 2009480 A	09.08.1990
		AU 4919290 A	16.08.1990
		NO 176880 B	06.03.1995
		JP 3002179 A	08.01.1991
EP 497659 A	05.08.1992	GR 3020437 T	31.10.1996
		DK 497659 T	15.07.1996
		RU 2088582 C	27.08.1997
		US 5382586 A	17.01.1995
		US 5292739 A	08.03.1994
		FR 2672052 A	31.07.1992
		ES 2042385 A	11.08.1994
		DE 69209679 T	10.10.1996
		AU 1047992 A	30.07.1992
		AT 136547 A	15.04.1996
		NO 180539 B	27.10.1997
		JP 4312584 A	04.11.1992

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International Application No  
PCT/ES 01/00378

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
ES 2034909 A	01.04.1993	ZA 9009256 A	30.01.1991
		HU 56093 A	29.07.1991
		NO 905028 A	23.05.1991
		AT 95698 T T	15.10.1993
		DK 429360 T T	13.12.1993
		PT 95949 A	13.09.1991
		US 5162323 A	10.11.1992
		FR 2654621 A	24.05.1991
		RU 2042674 C	27.08.1995
		KR 9507230 B	07.07.1995
		EP 0429360 A	29.05.1991
		DE 69003924 D D	18.11.1993
		CA 2030401 A	23.05.1991
		AU 6676790 A	30.05.1991
JP 3176422 A	31.07.1991		
IP 04202185 A	22.07.1992	NONE	NONE

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL		Solicitud internacional n° PCT/ES 01/00378
<b>A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD</b>		
CIP <sup>7</sup> C07D 239/46, C07D 403/12, 405/12 409/12, A61K31/505, A61P 25/00 De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación racional y la CIP.		
<b>B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA</b>		
Documentación mínima consultada (sistema de clasificación, seguido de los símbolos de clasificación) CIP <sup>7</sup> C07D		
Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos forman parte de los sectores comprendidos por la búsqueda		
Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados) REGISTRY, CAS, EPODOC, CIBEPAT, BEILSTEIN		
<b>C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES</b>		
Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones n°
A	WO 9905121 A (LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A.) 04.02.1999; ejemplos 1-105, reivindicaciones, resumen.	1-13
A	EP 115713 A (SANOFI, S.A.) 15.08.1984; resumen, ejemplos 1-3, página 3 líneas 28-53.	1-15
A	US 4547505 A (OEPEN, G. y col.) 15.10.1985; ejemplo 35.	1-13
A	EP 382637 A (LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A.) 16.08.1990; ejemplos, reivindicación 6.	1-13
A	EP 497659 A (LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A.) 05.08.1992; ejemplos, tabla I, página 19.	1-13
A	ES 2034909 A (LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A.) 01.04.1993; todo el documento.	1-13
<input checked="" type="checkbox"/> En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos <input checked="" type="checkbox"/> Los documentos de familia de patentes se indican en el anexo		
* Categorías especiales de documentos citados:		
"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.	"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.	
"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.	"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento anteriormente considerado.	
"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).	"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se anuncia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulte evidente para un experto en la materia.	
"C" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.	"B" documento que forma parte de la misma familia de patentes.	
"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.		
Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional. 02 noviembre 2001 (02.11.2001)	Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional 13 NOV 2001 (13.11.00)	
Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional C/Panaca 1, 28071 Madrid, España. n° de fax +34 91 3495304	Funcionario autorizado Elena Albarrán n° de teléfono +34 91 34955 95	

INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL		Solicitud internacional nº PCT/ES 01/00378
C (Continuación). DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
A	JP 04202185 A. (TERUMO CORP.) 22.07.1992 (resumen) HCAPLUS [ en línea ] [ recuperado el 02.11.2001]. Recuperado de STN Internacional, Columbus, Ohio (EE.UU.). Nº de acceso 1993:101988; RN 145908-32-3.	1-13

INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL Información relativa a miembros de familias de patentes		Solicitud internacional nº PCT/ES 01/00378	
Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 9905121 A	04.02.1999	JP 2001510831 T T	07.08.2001
		HU 0002517 A	28.06.2001
		EE 200000037 A	16.10.2000
		BG 104100 A	31.05.2001
		SK 722000 A	14.08.2000
		SI 20269 A	31.12.2000
		PL 338143 A	25.09.2000
		LV 12457 A	20.04.2000
		BR 9810772 A	15.08.2000
		CN 1268124 T T	27.09.2000
		LT 2000004 A	25.07.2000
		EP 1006110 A	07.06.2000
		ZA 9806437 A	07.04.1999
		NO 20000294 A	17.03.2000
		AU 8340398 A	16.02.1999
ES 2125206 A	16.02.1999		
EP 115713 A	15.08.1984	US 4542136 A	17.09.1985
		FR 2535718 A	11.05.1984
		CA 1256248 A	20.06.1989
		JP 59144765 A	18.08.1984
US 4547505 A	15.10.1985	DD 213215 A	05.09.1984
		PT 78304 A	22.04.1986
		FI 841181 A	26.09.1984
		OK 142084 A	26.09.1984
		SU 1297727 A	15.03.1987
		EP 120465 A	31.10.1984
		DE 3410613 A	11.10.1984
		CA 1211435 A	16.09.1986
		AU 2605784 A	27.09.1984
		JP 59205362 A	20.11.1984

Formulario PCT/ISA/210 (anexo-familias de patentes) (julio 1998)

INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL información relativa a miembros de familias de patentes		Solicitud internacional nº PCT/ES 01/00378	
Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
EP 382637 A	16.08.1990	DK 382637 T	20.09.1993
		PF 93095 A	31.08.1990
		RU 2071474 C	10.01.1997
		US 5128343 A	07.07.1992
		FR 2642759 A	10.08.1990
		KR 2642759 A	02.02.1995
		DE 69002341 T	02.12.1993
		CA 2009480 A	09.08.1990
		AU 4919290 A	16.08.1990
		NO 176880 B	06.03.1995
		JP 3002179 A	08.01.1991
		EP 497659 A	05.08.1992
DK 497659 T	15.07.1996		
RU 2088582 C	27.08.1997		
US 5382586 A	17.01.1995		
US 5292739 A	08.03.1994		
FR 2672052 A	31.07.1992		
ES 2042385 A	11.08.1994		
DE 69209679 T	10.10.1996		
AU 1047992 A	30.07.1992		
AT 136547 A	15.04.1996		
NO 180539 B	27.10.1997		
JP 4312584 A	04.11.1992		

Formulario PCT/ISA/210 (anexo-familias de patentes) (julio 1998)

INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL Información relativa a miembros de familias de patentes		Solicitud internacional n° PCT/ES 01/00378	
Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
ES 2034909 A	01.04.1993	ZA 9009256 A	30.01.1991
		HU 56093 A	29.07.1991
		NO 905028 A	23.05.1991
		AT 95698 T T	15.10.1993
		DK 429360 T T	13.12.1993
		PT 95949 A	13.09.1991
		US 5162323 A	10.11.1992
		FR 2654621 A	24.05.1991
		RU 2042674 C	27.08.1995
		KR 9507230 B	07.07.1995
		EP 0429360 A	29.05.1991
		DE 69003924 D D	18.11.1993
		CA 2030401 A	23.05.1991
		AU 6676790 A	30.05.1991
		JP 3176422 A	31.07.1991
JP 04202185 A	22.07.1992	NINGUNO	NINGUNO

## フロントページの続き

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 23/00	A 6 1 P 23/00	
A 6 1 P 25/04	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 25/06	A 6 1 P 25/06	
A 6 1 P 25/08	A 6 1 P 25/08	
A 6 1 P 25/18	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/20	A 6 1 P 25/20	
A 6 1 P 25/24	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/28	A 6 1 P 25/28	
C 0 7 D 401/12	C 0 7 D 401/12	
C 0 7 D 405/12	C 0 7 D 405/12	
C 0 7 D 409/12	C 0 7 D 409/12	

(81) 指定国 AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, R O, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW

(72) 発明者 ダビド・バニョ - ドメネチ

スペイン、エ - 0 8 0 4 1 バルセロナ、アベニーダ・マレ・デ・ドゥ・デ・モンセラット 2 2 1 番

(72) 発明者 マリア・ネウス・メスキダ - エステベス

スペイン、エ - 0 8 0 4 1 バルセロナ、アベニーダ・マレ・デ・ドゥ・デ・モンセラット 2 2 1 番

(72) 発明者 ジョルディ・フリゴラ - コンスタンサ

スペイン、エ - 0 8 0 4 1 バルセロナ、アベニーダ・マレ・デ・ドゥ・デ・モンセラット 2 2 1 番

F ターム(参考) 4C063 AA01 BB09 CC29 CC75 CC92 DD12 DD29 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC42 GA02 GA04 GA07 GA08 GA12

MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA04 ZA05 ZA08 ZA12 ZA16 ZA18

ZA36 ZA62 ZA94