



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 296 806**

51 Int. Cl.:  
**C07D 239/46** (2006.01)  
**C07D 403/12** (2006.01)  
**C07D 405/12** (2006.01)  
**C07D 409/12** (2006.01)  
**A61K 31/505** (2006.01)  
**A61P 25/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **01974344 .2**  
86 Fecha de presentación : **10.10.2001**  
87 Número de publicación de la solicitud: **1327630**  
87 Fecha de publicación de la solicitud: **16.07.2003**

54 Título: **Nuevos derivados de cianoril (o cianoheteroaril)-carbonil-piperazinil-pirimidinas, su preparación y su aplicación como medicamentos.**

30 Prioridad: **20.10.2000 ES 200002532**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.05.2008**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.05.2008**

73 Titular/es: **LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A.**  
**Avda. Mare de Deu de Montserrat, 221**  
**08041 Barcelona, ES**

72 Inventor/es: **Corbera-Arjona, Jordi;**  
**Vano-Domenech, David;**  
**Mesquida-Estévez, María Neus y**  
**Frigola-Constansa, Jordi**

74 Agente: **Carpintero López, Francisco**

ES 2 296 806 T3

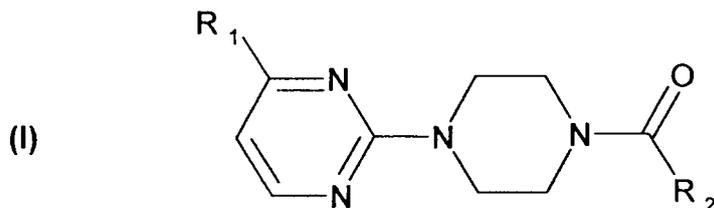
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Nuevos derivados de cianoaril (o cianoheteroaril)-carbonil-piperazinil-pirimidinas, su preparación y su aplicación como medicamentos.

**Campo de la invención**

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



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

**Antecedentes de la invención**

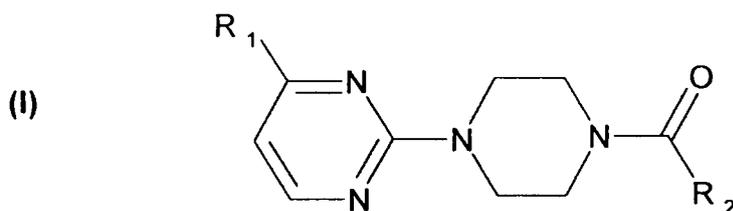
En nuestra solicitud de patente WO 99/05121 hemos descrito diversos derivados de acil-piperazinil-pirimidinas, entre los cuales están comprendidos los compuestos de fórmula general (I), como productos con actividad sedante, anticonvulsiva, hipnótica y anestésica general. En dicha patente se describen derivados de fórmula general (I) en la que  $R_2$  representa, entre otros, un radical arilo y un radical heteroarilo. El término "arilo" representa un radical fenilo, no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes iguales o diferentes tales como fluoro, cloro, bromo, amino, acetamido, nitro, metilo, trifluorometilo o metoxi. El término "heteroarilo" representa un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros sustituido o no sustituido o sistemas heteroaromáticos condensados de 9 a 10 miembros sustituidos o no sustituidos que comprenden 1 ó 2 heteroátomos tales como nitrógeno, oxígeno o azufre, siendo los sustituyentes grupos tales como fluoro, cloro, bromo, amino, acetamido, nitro, metilo, trifluorometilo o metoxi.

Los inventores han descubierto ahora que la introducción de un agrupamiento ciano ( $-C\equiv N$ ) en los radicales arilo o heteroarilo da lugar a nuevos compuestos de fórmula general (I) más potentes que los descritos anteriormente, que tienen propiedades biológicas interesantes que los hacen particularmente adecuados 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. Específicamente, los nuevos compuestos son útiles como sedantes, anticonvulsivos, hipnóticos y anestésicos generales.

**Descripción detallada de la invención**

La presente invención proporciona nuevos compuestos con actividad sedante, anticonvulsiva, analgésica, relajante muscular, antitusiva, ansiolítica, antipsicótica, antidepressiva, antiisquémica cerebral, antimigraña, 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, actuando como agentes hipnóticos y agentes capaces de inducir o mantener anestesia general, dependiendo de la dosis y la vía de administración.

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



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

## ES 2 296 806 T3

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 derivado de un hidrocarburo saturado, de cadena lineal o ramificada, de 1 a 4 átomos de carbono), tal como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, *sec*-butoxi o *terc*-butoxi.

5 El término "cianoarilo" representa un radical fenilo sustituido, al menos, por un radical ciano ( $-C\equiv N$ ).

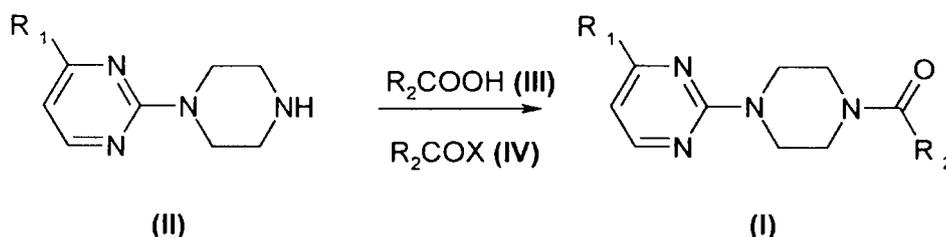
El término "cianoheteroarilo" representa un radical de un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros o un radical de sistemas heteroaromáticos condensados de 9 o 10 miembros sustituidos o no sustituidos que comprenden 1 ó 2 heteroátomos tales como nitrógeno, oxígeno o azufre, todos ellos sustituidos, al menos, por un radical ciano ( $-C\equiv N$ ), 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 también a las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de fórmula general (I), en particular a las sales de adición de ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácidos orgánicos tales como ácido *p*-toluenosulfónico o ácido metano-sulfónico.

Los nuevos derivados de fórmula general (I) pueden prepararse por los procedimientos A-G que se indican a continuación:

### Procedimiento A

25 Los compuestos de fórmula general (I) pueden prepararse por reacción de la amina de fórmula general (II), en la que  $R_1$  es como se ha descrito anteriormente, con un ácido carboxílico de fórmula general  $R_2COOH$  (III), en la que  $R_2$  tiene el significado descrito anteriormente, o con una sal de este ácido o con un derivado reactivo  $R_2COX$  (IV), (Diagrama 1).



**Diagrama 1**

45 Los ejemplos de estas sales incluyen las sales de metales alcalinos, tales como sal sódica y sal potásica, sales alcalinotérreas, tales como sal cálcica y sal magnésica, la sal amónica, y sales de bases orgánicas tales como trietilamina, trimetilamina, piridina y picolina.

50 Los ejemplos de derivados reactivos de fórmula general  $R_2COX$  (IV) incluyen aquellos en los que X es un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de cloro o de bromo, un grupo azido ( $-N_3$ ), un grupo 1-imidazolilo, un grupo  $O-CO-R_4$ , en la que  $R_4$  puede ser un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o un radical arilo, opcionalmente sustituidos con uno o varios átomos de halógeno, o un grupo  $OR_5$  donde  $R_5$  representa un grupo aromático de uno o dos anillos sustituidos con uno o varios átomos de halógeno o radicales nitro, preferiblemente con los grupos 4-nitrofenilo, 2,4-dinitrofenilo, pentaclorofenilo, pentafluorofenilo, 1-benzotriazolilo o N-succinimida. Igualmente, en lugar de utilizar los derivados reactivos mencionados anteriormente, los compuestos de fórmula general (I) pueden prepararse directamente por reacción de la amina (II) con un ácido carboxílico de fórmula general  $R_2COOH$  (III), en cuyo caso es preferible que la reacción transcurra en presencia de reactivos de activación de grupos carbonilo tales como N,N'-diciclohexilcarbodiimida, N,N'-diisopropilcarbodiimida o 3-(3-dimetilamino)propil-1-etilcarbodiimida. Esta reacción puede tener lugar también utilizando las carbodiimidias mencionadas anteriormente 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'-carbonildiimidazol o del anhídrido del ácido propanofosfónico.

65 La reacción tiene lugar 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, tetrahydrofurano 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, preferiblemente trietilamina o N-metilmorfolina y se agita a una temperatura entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente durante un período entre diez minutos y veinticuatro horas, siendo las condiciones preferidas entre treinta minutos y cinco horas.

5

#### Procedimiento B

Los nuevos derivados de fórmula general (I), en la que  $R_1$  es como se ha descrito anteriormente y  $R_2$  representa un radical cianoarilo, pueden prepararse de acuerdo con el procedimiento representado en el Diagrama 2:

10

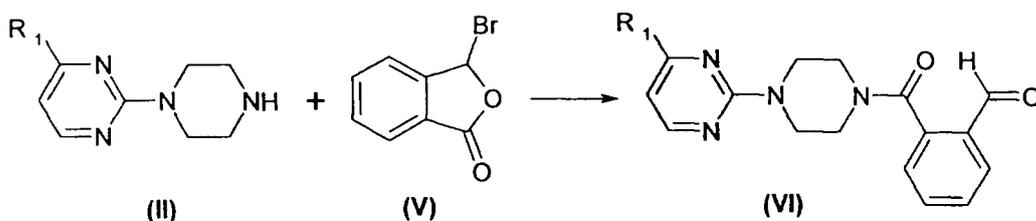
Por reacción de la amina de fórmula general (II), en la que  $R_1$  es como se ha descrito anteriormente, con 3-bromoftalida (V) se obtiene el aldehído de fórmula general (VI), en la que  $R_1$  es como se ha descrito anteriormente (Alonso, R., Castedo, L., Domínguez, D., J. Org. Chem. 1989, 54 (2), 424).

15

La reacción tiene lugar 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, 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, preferiblemente trietilamina o N-metilmorfolina y se agita a una temperatura entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente durante un período entre diez minutos y veinticuatro horas, siendo las condiciones preferidas entre treinta minutos y cinco horas.

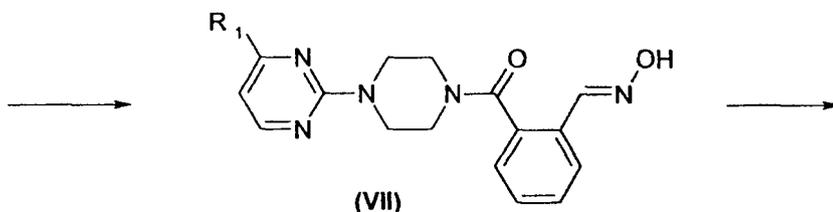
25

30



35

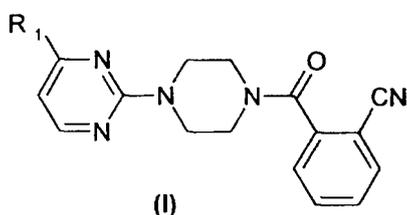
40



45

50

55



**Diagrama 2**

60

65

La oxima de fórmula general (VII) en la que  $R_1$  es como se ha descrito anteriormente se obtiene por reacción del aldehído de fórmula general (VI) con hidroxilamina o una sal de hidroxilamina. La reacción tiene lugar 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, preferiblemente piridina, trietilamina o N-metilmorfolina y se agita a una temperatura entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente durante un período entre una hora y veinticuatro horas.

## ES 2 296 806 T3

La transformación de la oxima de fórmula general (VII), en la que  $R_1$  es como se ha descrito anteriormente, en el derivado ciano de fórmula general (I), en la que  $R_1$  es como se ha descrito anteriormente se obtiene por reacción de la oxima (VII) con diferentes reactivos de deshidratación tales como  $(PhO)_2PHO$ ,  $p-ClC_6H_4OC(=S)Cl$ ,  $N,N'$ -carbonil-diimidazol, así como en presencia de iones  $Cu(II)$  tal como  $Cu(AcO)_2$ , 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 tiene lugar a un temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente durante un período entre una hora y 4 días.

10

### Procedimiento C

Los nuevos derivados de fórmula general (I), en la que  $R_1$  es como se ha descrito anteriormente y  $R_2$  representa un radical cianoarilo o cianopiridilo, pueden prepararse de acuerdo con el procedimiento representado en el Diagrama 3:

15

20

25

30

35

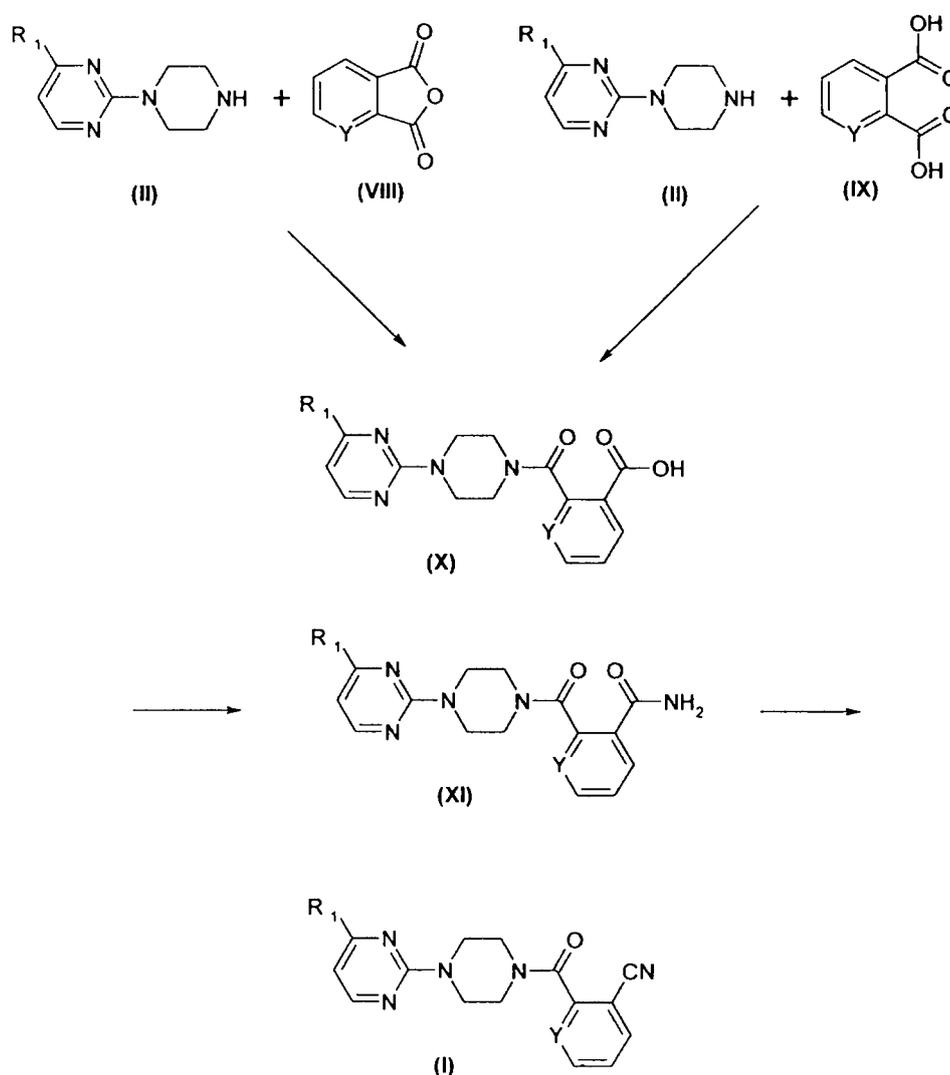
40

45

50

55

60



**Diagrama 3**

65

Por reacción de la amina de fórmula general (II), en la que  $R_1$  es como se ha descrito anteriormente, con un anhídrido de fórmula general (VIII), en la que 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  $R_1$  es como se ha descrito anteriormente, con un ácido de fórmula general (IX), en la que Y representa un átomo de nitrógeno (N) o un

## ES 2 296 806 T3

átomo de carbono aromático unido a un átomo de hidrógeno (CH) se obtiene el ácido de fórmula general (X), en la que  $R_1$  e Y son como se ha descrito 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 cloroformo, un éter lineal o cíclico como 1,2-dimetoxietano, tetrahydrofurano 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, preferiblemente trietilamina o N-metilmorfolina y se agita a una temperatura entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente durante un período entre diez minutos y veinticuatro horas, siendo las condiciones preferidas entre treinta minutos y cinco horas.

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'-diclohexilcarbodiimida, N,N'-diisopropilcarbodiimida o 3-(3-dimetilamino)propil-1-etilcarbodiimida. Esta reacción puede tener lugar también usando dichas carbodiimidas en presencia de 1-benzotriazol o N-hidroxisuccinimida o por reacción del ácido (IX) con reactivos tales como cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, cloroformiato de etilo, cloroformiato de pivaloilo o cloruro de metanosulfonilo. 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 tiene lugar en un disolvente orgánico tal como cloruro de metileno, cloroformo, piridina o cualquier otro disolvente adecuado. La reacción transcurre en presencia de una base tal como hidróxido sódico, carbonato sódico o acetato sódico una amina alifática, preferiblemente piridina, trietilamina o N-metilmorfolina y se agita a una temperatura entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente durante un período entre una hora y veinticuatro horas.

La amida de fórmula general (XI) en la que  $R_1$  e Y son como se ha descrito anteriormente se obtiene por reacción del ácido de fórmula general (X) con reactivos de activación de grupos carbonilo y posterior tratamiento con amoniaco. 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, cloroformiato de pivaloilo o cloruro de metanosulfonilo. La reacción del ácido (X) con amoniaco también puede efectuarse en presencia de reactivos de activación de grupos carbonilo tales como N,N'-diclohexilcarbodiimida, N,N'-diisopropilcarbodiimida o 3-(3-dimetilamino)propil-1-etilcarbodiimida. Esta reacción puede tener lugar también utilizando las carbodiimidas mencionadas anteriormente en presencia de 1-benzotriazol o N-hidroxisuccinimida. El ácido de fórmula general (X) y el amoniaco también reaccionan directamente en presencia de N,N'-carbonildiimidazol. La reacción tiene lugar en un disolvente orgánico tal como cloruro de metileno, cloroformo, piridina o cualquier otro disolvente adecuado. La reacción transcurre en presencia de una base tal como hidróxido sódico, carbonato sódico o acetato sódico, una amina alifática, preferiblemente piridina, trietilamina o N-metilmorfolina y se agita a una temperatura entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente durante un período entre una hora y veinticuatro horas.

La transformación de la amida de fórmula general (XI), en la que  $R_1$  e Y son como se ha descrito anteriormente, en el derivado ciano de fórmula general (I), en la que  $R_1$  e Y son como se ha descrito anteriormente se obtiene por deshidratación de la amida (XI) con diferentes reactivos tales como cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, anhídrido trifluoroacético,  $Bu_2SnO$  catalítico o preferiblemente cloruro de metanosulfonilo (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 transcurre 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 período entre una hora y veinticuatro horas.

### Procedimiento D

Los nuevos derivados de fórmula general (I), donde  $R_1$  es como se ha descrito anteriormente y  $R_2$  representa un radical cianoarilo o cianopiridilo, pueden prepararse de acuerdo con el procedimiento representado en el Diagrama 4.

Por reacción de la amina de fórmula general (II), en la que  $R_1$  es como se ha descrito anteriormente, con un ácido carboxílico de fórmula general (XII), donde  $R_6$  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 que  $R_1$ ,  $R_6$  e Y son como se ha descrito anteriormente.

La reacción se realiza 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 metanosulfonilo. La reacción del ácido (XII) con la amina de fórmula general (II) también puede efectuarse en presencia de reactivos de activación de grupos carbonilo tales como N,N'-diclohexilcarbodiimida, N,N'-diisopropilcarbodiimida o 3-(3-dimetilamino)propil-1-etilcarbodiimida. Esta reacción puede tener lugar también utilizando las carbodiimidas mencionadas anteriormente en presencia de 1-benzotriazol o N-hidroxisuccinimida. El ácido de fórmula general (XII) y la amina (II) también reaccionan directamente en presencia de N,N'-carbonildiimidazol o del anhídrido del ácido propanofosfónico. La reacción tiene

lugar en un disolvente orgánico tal como cloruro de metileno, cloroformo o piridina o cualquier otro disolvente adecuado. La reacción transcurre en presencia de una base tal como hidróxido sódico, carbonato sódico, acetato sódico o una amina alifática, preferiblemente piridina, trietilamina o N-metilmorfolina y se agita a una temperatura entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente durante un período entre una hora y veinticuatro horas.

La hidrólisis del grupo éster de la amida de fórmula general (XIII) en la que  $R_1$ ,  $R_6$  e Y son como se ha descrito anteriormente conduce a la formación del ácido de fórmula general (XIV), en la que  $R_1$  e Y son como se ha descrito anteriormente. La hidrólisis se efectúa mediante procedimientos 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 tiene lugar 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 período entre una hora y veinticuatro horas.

La amida de fórmula general (XV) en la que  $R_1$  e Y son como se ha descrito 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 metanosulfonilo. La reacción del ácido (XIV) 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. Esta reacción puede tener lugar también utilizando las carbodiimidadas mencionadas anteriormente 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'-carbonildiimidazol. La reacción tiene lugar en un disolvente orgánico tal como cloruro de metileno, cloroformo o piridina o cualquier otro disolvente adecuado. La reacción transcurre en presencia de una base tal como hidróxido sódico, carbonato sódico, acetato sódico o una amina alifática, preferiblemente piridina, trietilamina o N-metilmorfolina y se agita a una temperatura entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente durante un período entre una hora y veinticuatro horas.

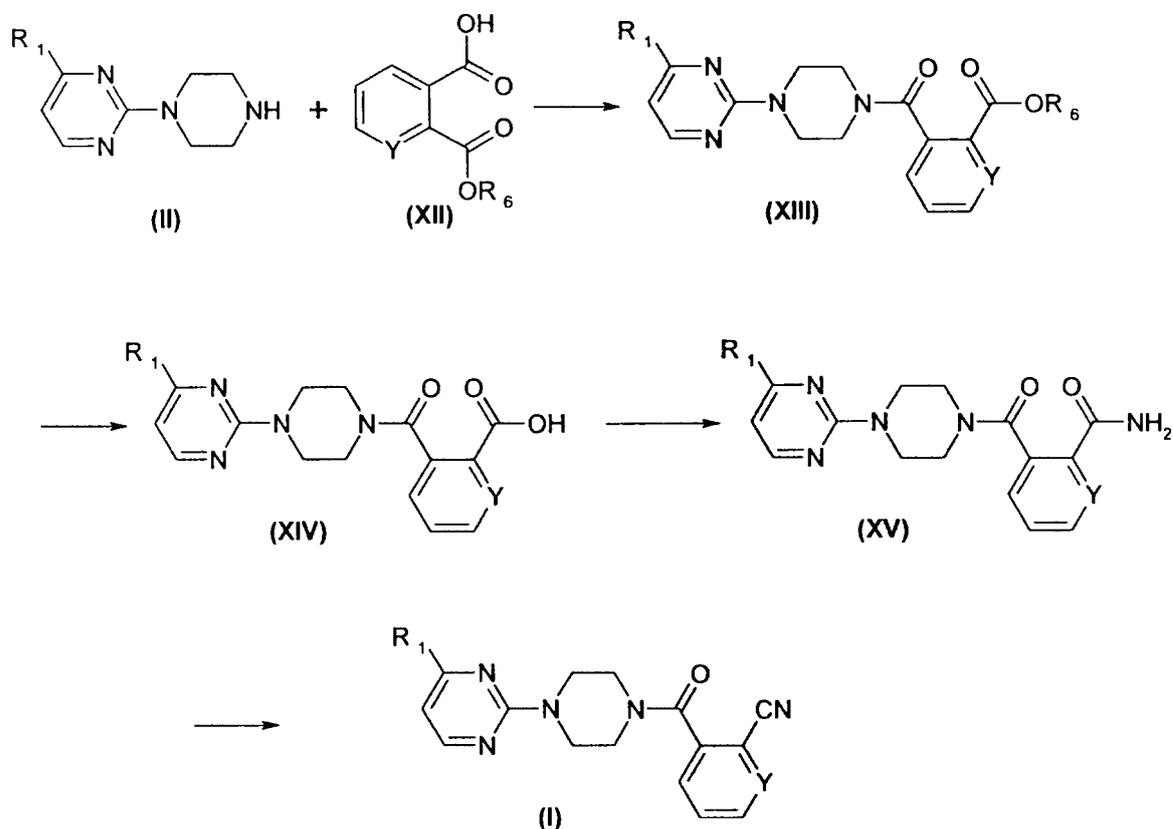


Diagrama 4

La transformación de la amida de fórmula general (XV), en la que  $R_1$  e Y son como se ha descrito anteriormente, en el derivado ciano de fórmula general (I), donde  $R_1$  e Y son como se ha descrito anteriormente, se obtiene por deshidratación de la amida (XV) con diferentes reactivos tales como cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, anhídrido trifluoroacético,  $Bu_2SnO$  catalítico o preferiblemente cloruro de metanosulfonilo (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 transcurre 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  $0^\circ C$  y la temperatura de ebullición del disolvente durante un período entre una hora y veinticuatro horas.

#### Procedimiento E

Los nuevos derivados de fórmula general (I), donde  $R_1$  es como se ha descrito anteriormente y  $R_2$  representa un radical cianotienilo o cianofurilo, pueden prepararse de acuerdo con el procedimiento representado en el Diagrama 5:

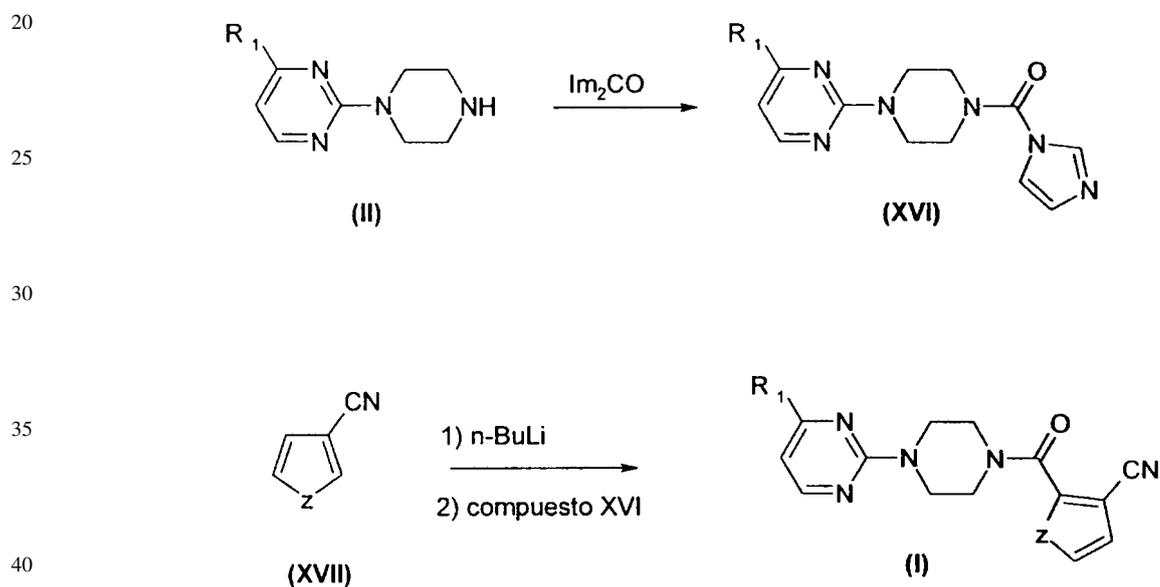


Diagrama 5

Por reacción de la amina de fórmula general (II), en la que  $R_1$  es como se ha descrito anteriormente, con  $N,N'$ -carbonildiimidazol se obtiene el compuesto de fórmula general (XVI). La reacción tiene lugar en un disolvente orgánico anhidro como por ejemplo tetrahidrofurano o dimetilformamida, a una temperatura que oscila entre  $0^\circ C$  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  $-78^\circ C$  y posterior adición del compuesto (XVI) se obtiene el derivado ciano de fórmula general (I) en la que  $R_1$  y Z tienen el significado descrito anteriormente.

#### Procedimiento F

Los nuevos derivados de fórmula general (I), en la que  $R_1$  y  $R_2$  tienen el significado descrito anteriormente, pueden prepararse por reacción del derivado de cloropirimidina de fórmula general (XVIII), donde  $R_1$  es como se ha descrito anteriormente, con un derivado de piperazina de fórmula general (XIX), donde  $R_2$  tiene el significado descrito anteriormente, de acuerdo con el procedimiento representado en el Diagrama 6:

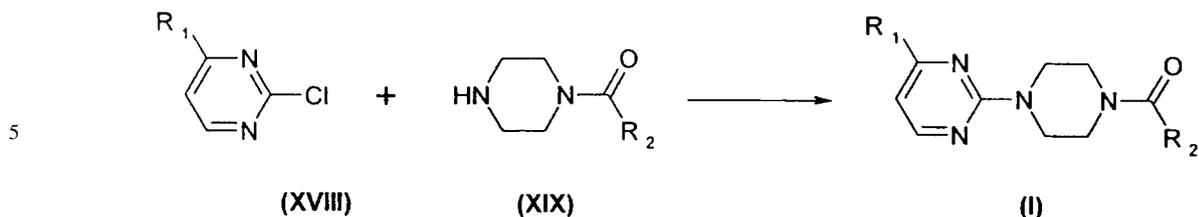


Diagrama 6

10

15 La reacción tiene lugar 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 nucleófila aromática. La reacción puede tener lugar en presencia de una base mineral tal como carbonato sódico o carbonato potásico u orgánica tal como una amina alifática, preferiblemente trietilamina o N-metilmorfolina y se agita a una temperatura entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente durante un período que varía entre diez minutos y veinticuatro horas, siendo las condiciones preferidas el período entre los treinta minutos y las cinco horas.

#### 25 Procedimiento G

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

35 Los ácidos carboxílicos empleados en la preparación de los derivados ciano de fórmula general (I), donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son como se ha descrito anteriormente, de acuerdo con los procedimientos descritos en la presente invención están disponibles en el mercado o se han preparado de acuerdo con diversos procedimientos descritos en la bibliografía científica (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, 6-10; 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 Pastour, Bull. Soc. Chim. Fr., 1976, (3-4, Pt. 2), 628-634; William M. Murray and J. Edward Semple, Synthesis, 1996, 1180-1182; Luc I. M. Spiessens and Marc J. OR. Anteunis, Bull. Soc. Chim. Belg., 1980, 89 (3), 205-231; I. Thunus et M. Dejardin-Duchêne, J. Pharm. Belg., 1969, 51, 3-21; S. Fallab und H. Erlenmeyer, Helv. Chim. Acta, 1951, 34, 488-496).

45 Los siguientes ejemplos describen la preparación de nuevos compuestos de acuerdo con la invención. Se describen también algunos usos típicos en los diversos campos de aplicación, así como formulaciones galénicas aplicables a los compuestos objeto de la invención.

Los procedimientos descritos a continuación se proporcionan únicamente con fines de ilustración y no deben considerarse como una definición de los límites de la invención.

50

#### Procedimiento A

##### Ejemplo 1

55

##### *Preparación de 2-[4-(2-cianobenzoil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina*

60 A una suspensión de 2,0 g (14 mmol) de ácido 2-cianobenzoico en 100 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se le añaden 1,5 ml (17,5 mmol) de cloruro de oxalilo 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 producto bruto que se suspende en 100 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y que se añade 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 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> enfriada a 0°C en un 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 H<sub>2</sub>O, se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se retira el disolvente a presión reducida. El producto bruto 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-cianobenzoil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina de p.f. = 166-168°C.

65

## ES 2 296 806 T3

### Procedimiento B

#### Ejemplo 3

##### 5 Preparación de 2-[4-(2-cianobenzoil)-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 añaden 2,15 g (10 mmol) de 3-bromoftalida y se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. Se filtra el bromhidrato de trietilamina y se lava con THF, y el disolvente se retira a presión reducida  
10 obteniéndose un producto bruto que se purifica por cromatografía sobre gel de sílice utilizando como eluyente acetato de etilo, produciendo 2,45 g (7,20 mmol) de 4-etoxi-2-[4-(2-formilbenzoil)-1-piperazinil]pirimidina de p.f.= 134-136°C.

A una solución de 2,45 g (7,2 mmol) de 4-etoxi-2-[4-(2-formilbenzoil)-1-piperazinil]pirimidina en etanol-H<sub>2</sub>O  
15 (80:20) se le añaden 2,5 g (18,4 mmol) de AcONa·3H<sub>2</sub>O y 0,75 g (8,6 mmol) de clorhidrato de hidroxilamina. La mezcla de reacción se lleva a reflujo y su evolución se sigue por TLC. El disolvente se retira a presión reducida, se diluye en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lava con H<sub>2</sub>O. El disolvente orgánico se evapora a presión reducida obteniéndose un aceite que se cristaliza de éter etílico, produciendo 0,5 g (1,40 mmol) de 4-etoxi-2-[4-[2-(hidroxiiminometil)benzoil]-1-piperazinil]pirimidina de p.f.= 136-140°C.

A una solución de 0,5 g (1,40 mmol) de 4-etoxi-2-[4-[2-(hidroxiiminometil)benzoil]-1-piperazinil]pirimidina en  
20 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.

La oxima acetilada se disuelve en 20 ml de acetonitrilo y se le añade exceso de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y se deja en agitación a temperatura ambiente durante 78 horas. El sólido se filtra, se retira el disolvente a presión reducida, se diluye en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lava con H<sub>2</sub>O. El disolvente se evapora a presión reducida obteniéndose un producto bruto que cristaliza en éter etílico, produciendo 0,2 g (0,60 mmol) de 2-[4-(2-cianobenzoil)-1-piperazinil]-4-etoxipirimidina de p.f. = 151-154°C.

### Procedimiento C

#### Ejemplo 15

##### 35 Preparación de 2-[4-(3-ciano-2-piridilcarbonil)-1-piperazinil]-4-etoxipirimidina

A una suspensión de 0,75 g (5,04 mmol) de anhídrido quinolínico en 25 ml de acetonitrilo se le añaden 1,05 g  
40 (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 producto bruto resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice utilizando como eluyentes CHCl<sub>3</sub>:MeOH 3:2 obteniéndose 0,6 g (1,68 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  
45 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 añaden 0,1 g (0,92 mmol) de cloroformiato de etilo manteniendo la solución a esta temperatura durante 30 minutos. A la mezcla resultante se le burbujea NH<sub>3</sub> (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<sub>2</sub>O, se retira el cloruro de metileno a presión reducida obteniéndose una pasta que solidifica, produciendo 184 mg (0,51 mmol) de 2-[4-(3-carbamoil-2-piridilcarbonil)-1-piperazinil]-4-etoxipirimidina de p.f.= 161-163°C.

A una solución de 84 mg (0,23 mmol) de 2-[4-(3-carbamoil-2-piridilcarbonil)-1-piperazinil]-4-etoxipirimidina en  
55 15 ml de cloruro de metileno se le añaden 0,2 ml de trietilamina y 0,1 ml de cloruro de metanosulfonilo. La mezcla resultante se deja en agitación durante 18 horas a temperatura ambiente. La solución orgánica se lava con una solución de CO<sub>3</sub>Na<sub>2</sub>, se retira el disolvente a presión reducida obteniéndose un producto bruto que se purifica por cromatografía sobre gel de sílice utilizando como eluyente acetato de etilo, produciendo 42 mg (0,12 mmol) de 2-[4-(3-ciano-2-piridilcarbonil)-1-piperazinil]-4-etoxipirimidina de p.f.=137-140°C.

### 60 Procedimiento D

#### Ejemplo 19

##### 65 Preparación de 2-[4-(2-ciano-3-piridilcarbonil)-1-piperazinil]-4-etoxipirimidina

A una solución de 1,33 g (7,45 mmol) de ácido 2-metoxicarbonilnicotínico en 15 ml de DMF enfriada en un baño de hielo se le añaden 1,20 g (7,45 mmol) de N,N'-carbonildiimidazol 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-piperazinil)pirimidina y se deja a temperatu-

## ES 2 296 806 T3

ra ambiente durante dos horas. Posteriormente la solución se diluye con acetato de etilo y se lava con H<sub>2</sub>O, se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se retira el disolvente a presión reducida obteniéndose un aceite que cristaliza en éter etílico, produciendo 1,5 g (4,04 mmol) de 4-etoxi-2-[4-(2-metoxicarbonil-3-piridilcarbonil)-1-piperazinil]pirimidina de p.f.= 126-128°C.

5 A una solución de 1,4 g (3,77 mmol) de 4-etoxi-2-[4-(2-metoxicarbonil-3-piridilcarbonil)-1-piperazinil]pirimidina en 25 ml de THF y 10 ml de MeOH se le añaden 0,158 g (3,77 mmol) de LiOH·H<sub>2</sub>O y se deja en agitación a temperatura ambiente durante dos horas. A la solución se le burbujea SO<sub>2</sub> y se retira el disolvente a presión reducida. El producto bruto 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 añaden 0,3 g (2,76 mmol) de cloroformiato de etilo manteniendo la solución a esta temperatura durante 30 minutos. A la mezcla resultante se le burbujea NH<sub>3</sub> (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<sub>2</sub>O, se retira el cloruro de metileno a presión reducida obteniéndose una pasta que solidifica, produciendo un producto bruto que se cristaliza en acetato de etilo, produciendo 0,12 g (0,34 mmol) de 2-[4-(2-carbamoil-3-piridilcarbonil)-1-piperazinil]-4-etoxipirimidina de p.f.= 152-156°C.

10 A una solución de 100 mg (0,28 mmol) de 2-[4-(2-carbamoil-3-piridilcarbonil)-1-piperazinil]-4-etoxipirimidina en 5 ml de piridina se le añade 1,0 ml de cloruro de metanosulfonilo. 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 NaHCO<sub>3</sub>, se retira el disolvente a presión reducida obteniéndose un producto bruto que se purifica por cromatografía sobre gel de sílice utilizando como eluyente acetato de etilo, produciendo 60 mg (0,18 mmol) de 2-[4-(2-ciano-3-piridilcarbonil)-1-piperazinil]-4-etoxipirimidina de p.f.=177-178°C.

### 25 Procedimiento E

#### Ejemplo 9

##### *Preparación de 2-[4-(3-ciano-2-tienilcarbonil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina*

30 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 H<sub>2</sub>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.

40 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 1,6 M 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 producto bruto que se purifica por cromatografía sobre gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla de acetato de etilo:hexano 7:3, produciendo 1,0 g (3,0 mmol) de 2-[4-(3-ciano-2-tienilcarbonil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina de p.f.= 140-142°C.

### 45 Procedimiento F

#### Ejemplo 1

##### *Preparación de 2-[4-(2-cianobenzoil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina*

50 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-(*terc*-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 producto bruto que solidifica en éter de petróleo, produciendo 1,24 g (3,94 mmol) de 4-(*terc*-butoxicarbonil)-1-(2-cianobenzoil)piperazina de p.f.= 126-128°C.

60 A una solución de 1,2 g (3,81 mmol) de 4-(*terc*-butoxicarbonil)-1-(2-cianobenzoil)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 producto bruto resultante se cristaliza en cloruro de metileno:éter etílico obteniéndose 1,04 g (3,16 mmol) de trifluoroacetato de 1-(2-cianobenzoil)piperazina de p.f.= 136-141°C.

65 Una mezcla de 1,0 g (3,04 mmol) de trifluoroacetato de 1-(2-cianobenzoil)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

## ES 2 296 806 T3

se purifica por cromatografía sobre gel de sílice utilizando como eluyente acetato de etilo, produciendo 0,51 g (1,58 mmol) de 2-[4-(2-cianobenzoil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina.

### 5 Procedimiento G

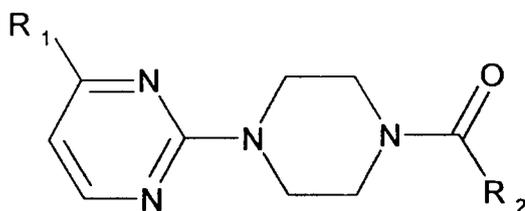
#### Ejemplo 4

#### Preparación de clorhidrato de 2-[4-(2-cianobenzoil)-1-piperazinil]-4-etoxipirimidina

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

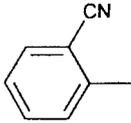
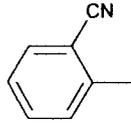
15 En la Tabla 1 se describen algunos compuestos que son ilustrativos de la invención, indicando su procedimiento de obtención, punto de fusión y características espectroscópicas de los mismos.

TABLA 1

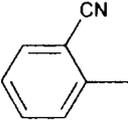
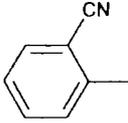


Ej.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Base o Sal	Procedimiento	p.f.(°C)	<sup>1</sup> H RMN (MHz) (Disolvente) δ	IR, cm <sup>-1</sup>
1	CH <sub>3</sub> O-		Base	A, B o F	166-168	(300 MHz) (CDCl <sub>3</sub> ) 3,35 (m, 2H) 3,78-4,02 (a.c., 9H, (δ = 3,85, s)), 6,01 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,66 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 5,7 Hz, 1H).	(KBr) 2226, 163,2, 1598, 1565, 1431, 1259, 987.

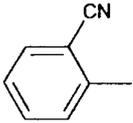
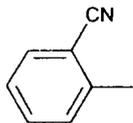
ES 2 296 806 T3

Ej.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Base o Sal	Procedimiento	p.f.(°C)	<sup>1</sup> H RMN (MHz) (Disolvente) δ	IR, cm <sup>-1</sup>
2	CH <sub>3</sub> O-		HCl	G	154-156	(300 MHz) (CDCl <sub>3</sub> ) 3,52 (banda ancha, 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 (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.

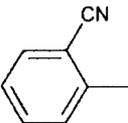
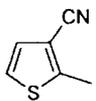
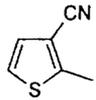
ES 2 296 806 T3

Ej.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Base o Sal	Procedimiento	p.f.(°C)	<sup>1</sup> H RMN (MHz) (Disolvente) δ	IR, cm <sup>-1</sup>
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 (banda ancha, 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 (banda ancha), 2228, 1638, 1605, 1481, 1433, 1254.
5	CH <sub>3</sub> [CH <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> O-		Base	A, B o F	118-121	(300 MHz) (CDCl <sub>3</sub> ) 0,97 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,73 (m, 2H), 3,34 (banda ancha, 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.

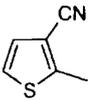
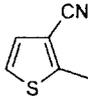
ES 2 296 806 T3

Ej.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Base o Sal	Procedimiento	p.f.(°C)	<sup>1</sup> H RMN (MHz) (Disolvente) δ	IR, cm <sup>-1</sup>
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 (banda ancha, 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 (banda ancha), 2235, 1647, 1601, 1485, 1452, 1283, 1261.
7	CH <sub>3</sub> [CH <sub>2</sub> ] <sub>3</sub> O-		Base	A, B o 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 (singlete ancho, 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.

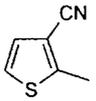
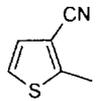
ES 2 296 806 T3

Ej.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Base o Sal	Procedimiento	p.f.(°C)	<sup>1</sup> H RMN (MHz) (Disolvente) δ	IR, cm <sup>-1</sup>
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 (banda ancha, 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 (banda ancha), 1648, 1609, 1483, 1259, 1005.
9	CH <sub>3</sub> O-		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) 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 (singlete ancho, 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 (banda ancha), 2231, 1634, 1612, 1481, 1355, 1259, 1003.

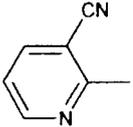
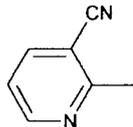
## ES 2 296 806 T3

Ej.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Base o Sal	Procedimiento	p.f.(°C)	<sup>1</sup> H RMN (MHz) (Disolvente) δ	IR, cm <sup>-1</sup>
11	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> O-		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 (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 (banda ancha, 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 (banda ancha), 2228, 1637, 1610, 1462, 1439, 1257.

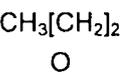
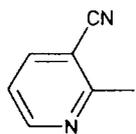
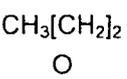
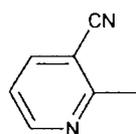
ES 2 296 806 T3

Ej.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Base o Sal	Procedimiento	p.f.(°C)	<sup>1</sup> H RMN (MHz) (Disolvente) δ	IR, cm <sup>-1</sup>
13	CH <sub>3</sub> [CH <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> O-		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	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 = 7,3 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, 1258, 998.

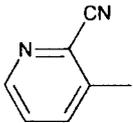
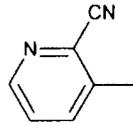
ES 2 296 806 T3

Ej.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Base o Sal	Procedimiento	p.f.(°C)	<sup>1</sup> H RMN (MHz) (Disolvente) δ	IR, cm <sup>-1</sup>
15	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> O-		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	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> O-		HCl	G	170-172	(300 MHz) (CD <sub>3</sub> OD) 1,43 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 3,67 (banda ancha, 2H), 3,93 (banda ancha, 2H), 4,03 (singlete 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), 8,85 (m, 1H).	(KBr) 3200-2300 (banda ancha), 2235, 1638, 1612, 1443, 1260, 1210, 997.

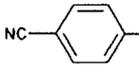
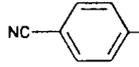
ES 2 296 806 T3

Ej.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Base o Sal	Procedimiento	p.f.(°C)	<sup>1</sup> H RMN (MHz) (Disolvente) δ	IR, cm <sup>-1</sup>
17	$\text{CH}_3[\text{CH}_2]_2$ 		Base	A o 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	$\text{CH}_3[\text{CH}_2]_2$ 		HCl	G	152-155	(300 MHz) (CDCl <sub>3</sub> ) 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 = 6,8 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 (banda ancha), 2239, 1643, 1606, 1442, 1415, 1260, 1210, 999.

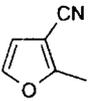
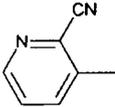
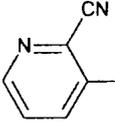
## ES 2 296 806 T3

Ej.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Base o Sal	Procedimiento	p.f.(°C)	<sup>1</sup> H RMN (MHz) (Disolvente) δ	IR, cm <sup>-1</sup>
19	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> O-		Base	A o D	177-178	(300 MHz) (CDCl <sub>3</sub> ) 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), 7,60 (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 (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), 7,62 (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 (banda ancha), 2228, 1637, 1616, 1464, 1437, 1000.

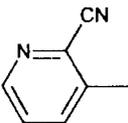
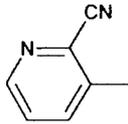
ES 2 296 806 T3

Ej.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Base o Sal	Procedimiento	p.f.(°C)	<sup>1</sup> H RMN (MHz) (Disolvente) δ	IR, cm <sup>-1</sup>
21	CH <sub>3</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>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 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, 1007.
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 = 5,6 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.

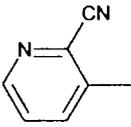
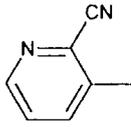
ES 2 296 806 T3

Ej.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Base o Sal	Procedimiento	p.f.(°C)	<sup>1</sup> H RMN (MHz) (Disolvente) δ	IR, cm <sup>-1</sup>
5 10 15 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), 2228, 1629, 1490, 1444, 1267, 1001.
20 25 30 35 25	CH <sub>3</sub> O-		Base	A o 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.
40 45 50 55 60 26	CH <sub>3</sub> O-		HCl	G	152-164	(300 MHz) (CDCl <sub>3</sub> ) 3,56 (singlete ancho, 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'= 4,7Hz, 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 ancha), 2232, 1618, 1498, 1413, 1287.

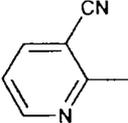
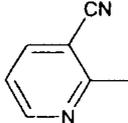
## ES 2 296 806 T3

Ej.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Base o Sal	Procedimiento	p.f.(°C)	<sup>1</sup> H RMN (MHz) (Disolvente) δ	IR, cm <sup>-1</sup>
27	CH <sub>3</sub> [CH <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> O-		Base	A o 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 (banda ancha), 2232, 1637, 1483, 1436, 1267, 1000.

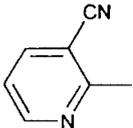
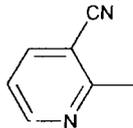
ES 2 296 806 T3

Ej.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Base o Sal	Procedimiento	p.f.(°C)	<sup>1</sup> H RMN (MHz) (Disolvente) δ	IR, cm <sup>-1</sup>
29	CH <sub>3</sub> [CH <sub>2</sub> ] <sub>3</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.
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 (singlete ancho, 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 (banda ancha), 2236, 1640, 1608, 1488, 1437, 1257, 998.

ES 2 296 806 T3

Ej.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Base o Sal	Procedimiento	p.f.(°C)	<sup>1</sup> H RMN (MHz) (Disolvente) δ	IR, cm <sup>-1</sup>
31	CH <sub>3</sub> O-		Base	A o 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 (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.

ES 2 296 806 T3

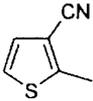
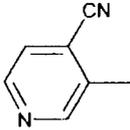
Ej.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Base o Sal	Procedimiento	p.f.(°C)	<sup>1</sup> H RMN (MHz) (Disolvente) δ	IR, cm <sup>-1</sup>
33	CH <sub>3</sub> [CH <sub>2</sub> ] <sub>3</sub> O-		Base	A o C	73-75	(300 MHz) (CDCl <sub>3</sub> ) 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,42 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 3,41 (m, 2H), 3,80-4,01 (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.
34	CH <sub>3</sub> [CH <sub>2</sub> ] <sub>3</sub> O-		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 (singlete ancho, 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 (banda ancha), 2238, 1617, 1480, 1458, 1261, 1217, 1004, 799.

55

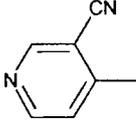
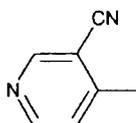
60

65

ES 2 296 806 T3

Ej.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Base o Sal	Procedimiento	p.f.(°C)	<sup>1</sup> H RMN (MHz) (Disolvente) δ	IR, cm <sup>-1</sup>
35	CH <sub>3</sub> [CH <sub>2</sub> ] <sub>3</sub> O-		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	CH <sub>3</sub> [CH <sub>2</sub> ] <sub>3</sub> O-		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), 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.

ES 2 296 806 T3

Ej.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Base o Sal	Procedimiento	p.f.(°C)	<sup>1</sup> H RMN (MHz) (Disolvente) δ	IR, cm <sup>-1</sup>
37	CH <sub>3</sub> [CH <sub>2</sub> ] <sub>3</sub> O-		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), 3,80-4,02 (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.
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 (banda ancha, 1H), 8,08 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,94 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 9,00 (s, 1H).	(KBr) 3600-2300 (banda ancha), 2229, 1637, 1609, 1437, 1288, 1264, 1029, 1003.

*Actividad anestésica general*

Se han realizado estudios en tres especies: ratón, rata y perro, siguiendo los protocolos descritos a continuación:

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 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).

## ES 2 296 806 T3

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 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).

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.	

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*

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).

## ES 2 296 806 T3

TABLA 4

*Actividad anestésica en ratas: infusión i.v. requerida para mantener la anestesia total durante 1 hora*

5  
10  
15

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

### *Actividad anticonvulsiva*

20 Este ensayo estudió la capacidad de los productos para antagonizar las convulsiones inducidas por inyección i.v. de pentametilentetrazol (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 anticonvulsiva mayor que propofol (Tabla 5).

TABLA 5

*Actividad anticonvulsiva en ratón (Convulsiones por cardiazol)*

25  
30  
35  
40

Ejemplo	% Actividad (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
Propofol	100	46	33	-	32,5

### *Actividad sedante*

45 Se estudió 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).

50

TABLA 6

*Actividad sedante en ratón (80 mg/kg, i.p.)*

55  
60  
65

Ejemplo	30'	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	24 h
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

## ES 2 296 806 T3

### Actividad relajante muscular

Se estudió 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 procedimiento 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 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 ensayo 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

### Formulaciones farmacéuticas

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

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

#### 2. Cápsulas

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

#### 3. Comprimidos

##### Fórmula A (compresión directa)

Ejemplo 4	0,5 a 4,0 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,5 mg
Estearato de magnesio	1,0 mg
Croscarmelosa sódica	3,0 mg
Celulosa microcristalina	60 mg
Lactosa c.s.p.	100 mg

## ES 2 296 806 T3

(Continuación)

### Fórmula B (granulación húmeda)

5	Ejemplo 4	0,5 a 4,0 mg
	Dióxido de silicio coloidal	0,5 mg
	Estearato de magnesio	1,0 mg
10	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

35

40

45

50

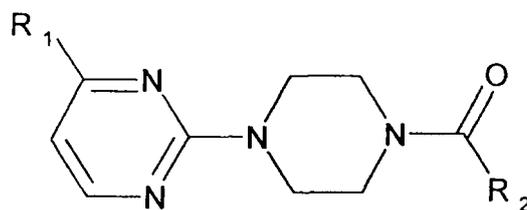
55

60

65

## REIVINDICACIONES

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



(I)

en la que R<sub>1</sub> representa un radical OR<sub>3</sub>, donde R<sub>3</sub> representa un radical derivado 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, al menos, por un radical ciano (-C≡N), o un radical de un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros que comprende 1 ó 2 heteroátomos tales como nitrógeno, oxígeno o azufre, sustituido, al menos, por un radical ciano (-C≡N); y sus sales fisiológicamente aceptables.

2. Un compuesto de fórmula general (I), de acuerdo con la reivindicación 1, elegido entre los siguientes:

- [1] 2-[4-(2-cianobenzoil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina
- [2] Clorhidrato de 2-[4-(2-cianobenzoil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina
- [3] 2-[4-(2-cianobenzoil)-1-piperazinil]-4-etoxipirimidina
- [4] Clorhidrato de 2-[4-(2-cianobenzoil)-1-piperazinil]-4-etoxipirimidina
- [5] 2-[4-(2-cianobenzoil)-1-piperazinil]-4-propoxipirimidina
- [6] Clorhidrato de 2-[4-(2-cianobenzoil)-1-piperazinil]-4-propoxipirimidina
- [7] 4-butoxi-2-[4-(2-cianobenzoil)-1-piperazinil]pirimidina
- [8] Clorhidrato de 4-butoxi-2-[4-(2-cianobenzoil)-1-piperazinil]pirimidina
- [9] 2-[4-(3-ciano-2-tienilcarbonil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina
- [10] Clorhidrato de 2-[4-(3-ciano-2-tienilcarbonil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina
- [11] 2-[4-(3-ciano-2-tienilcarbonil)-1-piperazinil]-4-etoxipirimidina
- [12] Clorhidrato de 2-[4-(3-ciano-2-tienilcarbonil)-1-piperazinil]-4-etoxipirimidina
- [13] 2-[4-(3-ciano-2-tienilcarbonil)-1-piperazinil]-4-propoxipirimidina
- [14] Clorhidrato de 2-[4-(3-ciano-2-tienilcarbonil)-1-piperazinil]-4-propoxipirimidina
- [15] 2-[4-(3-ciano-2-piridilcarbonil)-1-piperazinil]-4-etoxipirimidina
- [16] Monoclorhidrato de 2-[4-(3-ciano-2-piridilcarbonil)-1-piperazinil]-4-etoxipirimidina
- [17] 2-[4-(3-ciano-2-piridilcarbonil)-1-piperazinil]-4-propoxipirimidina
- [18] Monoclorhidrato de 2-[4-(3-ciano-2-piridilcarbonil)-1-piperazinil]-4-propoxipirimidina
- [19] 2-[4-(2-ciano-3-piridilcarbonil)-1-piperazinil]-4-etoxipirimidina
- [20] Monoclorhidrato de 2-[4-(2-ciano-3-piridilcarbonil)-1-piperazinil]-4-etoxipirimidina
- [21] 2-[4-(4-cianobenzoil)-1-piperazinil]-4-etoxipirimidina
- [22] Clorhidrato de 2-[4-(4-cianobenzoil)-1-piperazinil]-4-etoxipirimidina

## ES 2 296 806 T3

[23] 2-[4-(3-ciano-2-furilcarbonil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina

[24] Clorhidrato de 2-[4-(3-ciano-2-furilcarbonil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina

5 [25] 2-[4-(2-ciano-3-piridilcarbonil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina

[26] Monoclorhidrato de 2-[4-(2-ciano-3-piridilcarbonil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina

10 [27] 2-[4-(2-ciano-3-piridilcarbonil)-1-piperazinil]-4-propoxipirimidina

[28] Monoclorhidrato de 2-[4-(2-ciano-3-piridilcarbonil)-1-piperazinil]-4-propoxipirimidina

[29] 4-butoxi-2-[4-(2-ciano-3-piridilcarbonil)-1-piperazinil]pirimidina

15 [30] Monoclorhidrato de 4-butoxi-2-[4-(2-ciano-3-piridilcarbonil)-1-piperazinil]pirimidina

[31] 2-[4-(3-ciano-2-piridilcarbonil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina

20 [32] Monoclorhidrato de 2-[4-(3-ciano-2-piridilcarbonil)-1-piperazinil]-4-metoxipirimidina

[33] 4-butoxi-2-[4-(3-ciano-2-piridilcarbonil)-1-piperazinil]pirimidina

[34] Monoclorhidrato de 4-butoxi-2-[4-(3-ciano-2-piridilcarbonil)-1-piperazinil]pirimidina

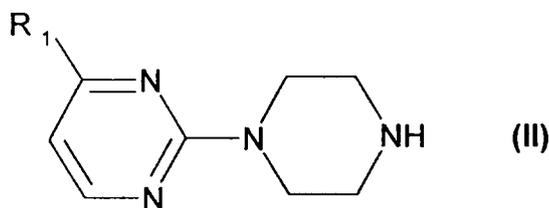
25 [35] 4-butoxi-2-[4-(3-ciano-2-tienilcarbonil)-1-piperazinil]pirimidina

[36] 4-butoxi-2-[4-(4-ciano-3-piridilcarbonil)-1-piperazinil]pirimidina

30 [37] 4-butoxi-2-[4-(3-ciano-4-piridilcarbonil)-1-piperazinil]pirimidina

[38] Monoclorhidrato de 4-butoxi-2-[4-(3-ciano-4-piridilcarbonil)-1-piperazinil]pirimidina

35 3. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula general (I), de acuerdo con la reivindicación 1, que implica hacer reaccionar una amina de fórmula general (II)

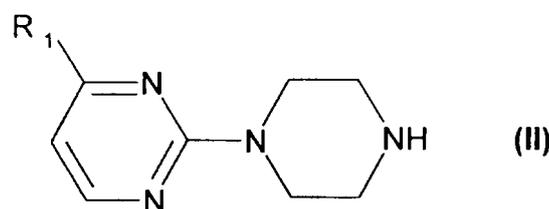


50 en la que  $R_1$  representa un radical  $OR_3$ , donde  $R_3$  representa un radical derivado de un hidrocarburo saturado, de cadena lineal o ramificada, de 1 a 4 átomos de carbono; con un ácido carboxílico de fórmula general (III) o con una sal de este ácido,



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

60 4. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula general (I), de acuerdo con la reivindicación 1, que implica hacer reaccionar una amina de fórmula general (II)



## ES 2 296 806 T3

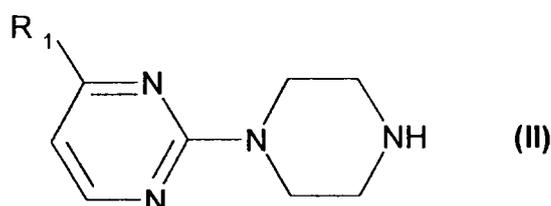
en la que  $R_1$  representa un radical  $OR_3$ , donde  $R_3$  representa un radical derivado de un hidrocarburo saturado, de cadena lineal o ramificada, de 1 a 4 átomos de carbono; con un derivado del ácido carboxílico de fórmula general (IV)



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

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 con uno o varios átomos de halógeno, o un grupo  $OR_5$  donde  $R_5$  representa un grupo aromático de uno o dos anillos sustituidos con uno o varios átomos de halógeno o radicales nitro, o N-succinimida.

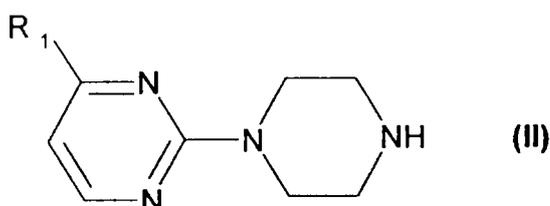
5. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula general (I), de acuerdo con la reivindicación 1, en la que  $R_2$  representa un radical fenilo sustituido, al menos, por un radical ciano ( $-C\equiv N$ ), que comprende hacer reaccionar una amina de fórmula general (II)



en la que  $R_1$  representa un radical  $OR_3$ , donde  $R_3$  representa un radical derivado de un hidrocarburo saturado, de cadena lineal o ramificada, de 1 a 4 átomos de carbono;

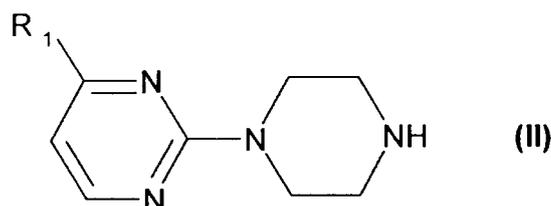
con 3-bromoftalida para obtener un aldehído que se hace reaccionar con hidroxilamina o una sal de hidroxilamina para dar una oxima que (i) se hace reaccionar con un reactivo de deshidratación en presencia de iones  $Cu(II)$ , o (ii) se acila con anhídrido acético o anhídrido trifluoroacético, y se trata con una base orgánica o inorgánica.

6. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula general (I), de acuerdo con la reivindicación 1, en la que  $R_2$  representa un radical fenilo sustituido, al menos, por un radical ciano ( $-C\equiv N$ ), o un radical piridilo sustituido, al menos, por un radical ciano ( $-C\equiv N$ ), que implica hacer reaccionar una amina de fórmula general (II)



en la que  $R_1$  representa un radical  $OR_3$ , donde  $R_3$  representa un radical derivado 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. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula general (I), de acuerdo con la reivindicación 1, en la que  $R_2$  representa un radical fenilo sustituido, al menos, por un radical ciano ( $-C\equiv N$ ), o un radical piridilo sustituido, al menos, por un radical ciano ( $-C\equiv N$ ), que comprende hacer reaccionar una amina de fórmula general (II)

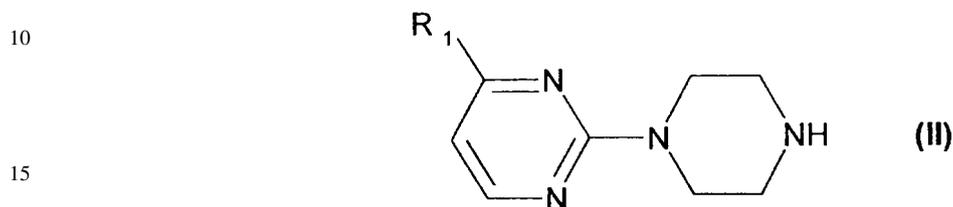


en la que  $R_1$  representa un radical  $OR_3$ , donde  $R_3$  representa un radical derivado de un hidrocarburo saturado, de cadena lineal o ramificada, de 1 a 4 átomos de carbono;

## ES 2 296 806 T3

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 obtener una amida que se hace reaccionar con un reactivo de deshidratación.

- 5 8. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula general (I), de acuerdo con la reivindicación 1, en la que  $R_2$  representa un radical cianotienilo o cianofurilo, que implica hacer reaccionar una amina de fórmula general (II)



en la que  $R_1$  representa un radical  $OR_3$ , donde  $R_3$  representa un radical derivado de un hidrocarburo saturado, de cadena lineal o ramificada, de 1 a 4 átomos de carbono;

- 20 con 1,1'-carbonildiimidazol y el producto obtenido se hace reaccionar con el derivado litiado de 3-cianotiofeno o 3-cianofurano.

- 25 9. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula general (I), de acuerdo con 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 que  $R_1$  representa un radical  $OR_3$ , donde  $R_3$  representa un radical derivado de un hidrocarburo saturado, de cadena lineal o ramificada, de 1 a 4 átomos de carbono, y  $R_2$  representa un radical fenilo sustituido, al menos, por un radical ciano ( $-C\equiv N$ ), o un radical de un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros sustituido, al menos, por un radical ciano ( $-C\equiv N$ ).

- 45 10. Un procedimiento para la preparación de las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de fórmula general (I), de acuerdo con la reivindicación 1, que consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (I) con un ácido mineral o con un ácido orgánico en un disolvente adecuado.

- 50 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, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2.

- 55 12. Uso de un compuesto de fórmula general (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en la preparación de un medicamento con actividad sobre el sistema nervioso central en mamíferos, incluido el hombre.

- 60 13. Uso de un compuesto de fórmula general (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en la preparación de un medicamento con actividad sedante, anticonvulsiva, analgésica, relajante muscular, antitusiva, ansiolítica, antipsicótica, antidepresiva, antiisquémica cerebral, antimigraña, 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.

65