

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 382 979**

51 Int. Cl.:  
**C07D 241/12** (2006.01)  
**A61K 31/495** (2006.01)  
**A61P 9/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08843800 .7**  
96 Fecha de presentación: **27.10.2008**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2213666**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **04.08.2010**

54 Título: **Derivado éter del ácido aromático de ligustrazina, su método de preparación, composición farmacéutica y aplicación**

30 Prioridad:  
**26.10.2007 CN 200710163477**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**15.06.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**15.06.2012**

73 Titular/es:  
**JIAMING LI**  
**SCHOOL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES**  
**ANHUI UNIVERSITY OF TRADITIONAL CHINESE**  
**MEDIC No. 45 SHIHE ROAD XEFEI**  
**ANHUI 230031, CN y**  
**GUANGWEI HE**

72 Inventor/es:  
**ZHAO, Yonghai;**  
**MA, Fengshi;**  
**HE, Yong;**  
**WU, Qiang y**  
**LI, Feng**

74 Agente/Representante:  
**de Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 382 979 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

Derivado éter del ácido aromático de ligustrazina, su método de preparación, composición farmacéutica y aplicación

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

- 5 La presente invención se refiere a una medicina de un derivado éter ácido aromático de ligustrazina para tratar enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares, a su método de preparación y a sus composiciones; pertenece al campo de la tecnología farmacéutica.

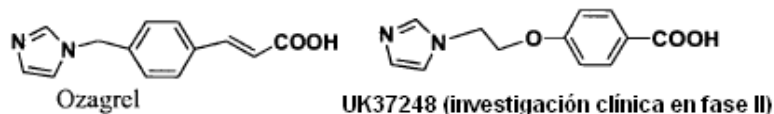
**Descripción de técnicas relacionadas**

- 10 Las enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares son enfermedades comunes y frecuentemente encontradas que dañan gravemente la salud de la gente, y tienen una tasa creciente junto con el envejecimiento de la población. Según las estadísticas, 16 millones de personas mueren de varias enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares cada año, las cuales son la primera causa de muerte que amenaza a la salud humana.

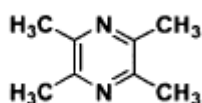
- 15 La tromboembolia es un factor importante que provoca enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares. Las enfermedades de las arterias coronarias y complicaciones isquémicas relacionadas pueden provocar varios síndromes clínicos tales como apoplejía, infarto de miocardio y enfermedad arterial periférica, y la principal razón es que el trombo formado en la arteria bloquea el vaso sanguíneo y provoca isquemia grave. Las enfermedades tromboembólicas, las cuales tienen como núcleo a la trombosis de las arterias coronarias y a la trombosis cerebral, tienen una tasa de incidencia y muerte muy alta en China. Por lo tanto, es el tema de investigación más popular para prevenir el trombo en el campo de la angiocardopatía. Actualmente, existen principalmente tres tipos de
- 20 anticoagulantes, agentes inhibidores de la agregación de las plaquetas y fármacos trombolíticos para tratar las enfermedades trombóticas. Los anticoagulantes son en general fármacos de bajo peso molecular que incluyen fármacos derivados de heparina tales como heparina de sodio, fármacos derivados de cumarina tales como warfarina, fármacos derivados de hirudina genéticamente recombinada tales como lepirudina y bivalirudina, y sulfato de polisacáridos. Los agentes inhibidores de la agregación de las plaquetas pueden limitar el desarrollo y la embolización del trombo en las arterias y en las venas, pero no pueden prevenir la trombosis arterial dirigida por las plaquetas de la sangre. La mayoría de este tipo de fármacos tiene el efecto secundario de retrasar la hemorragia. Los fármacos trombolíticos son en general productos biotécnicos, que incluyen estreptoquinasa, uroquinasa, activador tisular del plasminógeno, duteplasa, moteplasa, etcétera. Este tipo de fármacos pueden disolver el coágulo sanguíneo formado, para proporcionar un método rápido y práctico para eliminar el trombo cardiovascular y
- 25 cerebrovascular, estableciendo la perfusión de la sangre, salvando de la muerte al músculo cardíaco y al tejido cerebral. Sin embargo, este tipo de fármacos tiene una alta necesidad de tecnología de purificación y sus productos pueden tener antigenicidad para inducir una reacción anafiláctica. Algunos productos pueden interferir en la función de coagulación y, por lo tanto, tienen el peligro de provocar hemorragias. Los agentes inhibidores de la agregación de las plaquetas previenen en general la formación y el desarrollo del trombo inhibiendo la agregación de las plaquetas. Los agentes inhibidores de la agregación de las plaquetas pueden clasificarse en antagonistas del factor activante de las plaquetas (PAF), agentes inhibidores de la tromboxano sintasa y antagonistas de los receptores, agentes inhibidores de los sitios activos de la trombina, agentes inhibidores del factor 10A, agentes antagonistas de los receptores de las glicoproteínas IIb/IIIa (GPIIb/IIIa), etcétera. Además de la aspirina, la ticlopidina y el ozagrel, que se usan clínicamente desde hace años, este tipo de fármacos incluyen abciximab, argatrobán y tirofiban, los
- 30 cuales tienen una alta bioactividad y un efecto secundario relativamente menor, pero también tienen el peligro de retrasar la hemorragia. Para superar los inconvenientes de los fármacos precedentes es aún un centro álgido dentro de la investigación sobre fármacos desarrollar nuevos tipos de fármacos muy eficientes y escasamente tóxicos para el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares. China tiene abundantes fuentes naturales de materiales medicinales chinos tradicionales y es de gran significancia teórica y de valiosa aplicación clínica
- 35 separar los componentes que puedan inhibir la agregación de las plaquetas tales como los compuestos originales, y luego diseñar y sintetizar fármacos apropiados derivados de los compuestos originales mediante los modernos principios de la farmacoquímica, para separar fármacos para tratar enfermedades tromboembólicas, los cuales tengan un mejor efecto terapéutico, menos efectos secundarios, mayor biodisponibilidad y una mayor vida media.

El principio de diseño de la presente invención es como sigue:

- 40 Ozagrel y UK37248 son agentes inhibidores muy selectivos de la TXA2 sintetasa y tienen una muy alta actividad antiagregante de las plaquetas, véase Lizuka K., Akahane K., Momose D. et al. Highly selective inhibitors of thromboxane synthetase. 1. Imidazol Derivatives, J. Med. Chem. 1981, 24(10): 1139-1148. Ozagrel y UK37248 pueden inhibir la formación de la trombosis cerebral y el espasmo cerebrovascular, y en general se aplican para tratar el infarto cerebral agudo, la enfermedad coronaria del corazón y la angina de pecho, véase Song Bo, Jiang Congqing, Cao Chuanbin et al. Clinic research on treating angina pectoris with sodium ozagrel. Chinese Journal of
- 55 General Practitioners, 2006, 5(4): 255-256. Y Wu Jinying. Clinical observation of 42 samples on treating acute cerebral infarction with sodium ozagrel. Las estructuras de Ozagrel y UK37248 son como sigue:

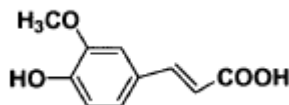


- 5 El rizoma seco de *Ligusticum Wallichii* Franch, que pertenece a la familia Apiaceae, es una clase de hierba medicinal china que mediante la práctica médica china se ha probado tiene un gran efecto terapéutico, tiene la función de promover la circulación de la sangre, eliminar los moretones y aliviar el dolor, y se ha aplicado en el tratamiento de las enfermedades cardiovascular isquémica y cerebrovascular. La ligustrazina (Lig) es el principal componente activo de *Ligusticum Wallichii* Franch y su nombre químico es 2,3,5,6-tetrametilpirazina, tetrametilpirazina (TMP) por brevedad. Su estructura es la siguiente:



- 10 Según la investigación farmacológica, la ligustrazina puede dilatar los vasos sanguíneos, inhibir la agregación de las plaquetas, prevenir la formación del trombo, aliviar la isquemia cerebral, véase He Ping. Pharmacological effect and clinical application of ligustrazine. Beijing medicine, 2005, 23: 31-32, y Wang Yanping, Li Wenlan, Fan Yuqi. Progress of pharmacological effect of Ligustrazine. Drug Evaluation yao pin pingjia, 2006, 3(2): 144-150.

- 15 El ácido ferúlico es el componente activo de la hierba medicinal china que incluye *Angelica* y *Ligusticum Wallichii* Franch. Su estructura es como sigue:

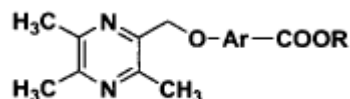


- 20 Según la investigación farmacológica, el ácido ferúlico tiene la función de inhibir la agregación de las plaquetas, inhibir la liberación de 5-hidroxitriptamina de las plaquetas, prevenir la formación del trombo en el baipás de las venas, resistir la aterosclerosis, de antioxidante y de potenciar la función inmunológica, véase Ou Shiyi, Bao Huiyan, Lan Zhidong. Progress of pharmacological effect of Ferulic acid and its derivatives. Journal of Chinese Medicinal Materials, 2001, 24 (3): 220-221.

- 25 Para buscar un compuesto más efectivo derivado de ligustrazina, la presente invención usa ligustrazina y ácido ferúlico como compuestos originales, usa Ozagrel y UK37248 como compuestos modelo según el bioisosterismo en farmacología, diseña y sintetiza el derivado éter ácido aromático de ligustrazina según la presente invención, el cual se ha encontrado que es muy eficiente, escasamente tóxico y muy selectivo.

### Sumario de la presente invención

Un objeto de la presente invención es proporcionar un compuesto éter ácido aromático de ligustrazina o una de sus sales medicinalmente aceptables:

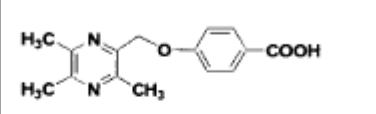
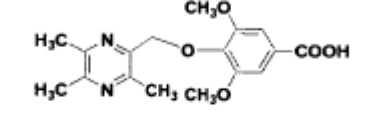
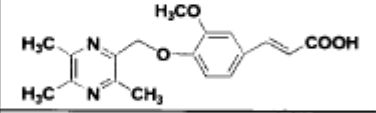
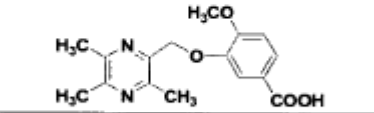
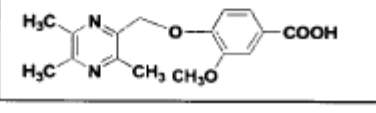
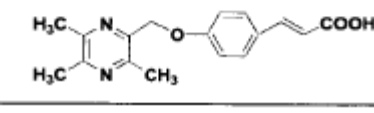


- 30 En la que Ar se selecciona del grupo que consiste en fenilo, 3,5-dimetoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, estirilo y 3-metoxiestirilo, en la que la parte vinilo del grupo estirilo se une al grupo COOR de fórmula I, y R es H.

Son preferidos los siguientes compuestos: ácido 4-((3,5,6-trimetilpirazina-2-il)metoxi)benzoico (MC1), ácido (E)-3-(4-((3,5,6-trimetilpirazina-2-il)metoxi)-3-metoxifenil)acrílico (MC2) y ácido 3-((3,5,6-trimetilpirazina-2-il)metoxi)-4-metoxibenzoico (MC5).

- 35 Las fórmulas estructurales de los compuestos típicos son como siguen:

Tabla 1: número y estructura de los derivados éteres ácidos aromáticos de ligustrazina

No.	Estructura	No.	Estructura
MC1		MC4	
MC2		MC5	
MC3		MC6	

5 La sal medicinalmente aceptable del compuesto según la presente invención se selecciona de sales de metales alcalinos o alcalino-térreos, aminoácidos o sales formadas por compuestos alcalinos que contengan grupos amido, o se forman sales medicinalmente aceptables mediante un ácido mineral u orgánico. Preferiblemente, se selecciona del grupo que consiste en sal de potasio, sal de sodio, sal de amonio, sal formada con ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido cítrico o ácido maleico.

10 La presente invención también comprende composiciones médicas que contienen el compuesto o la sal medicinalmente aceptable según la presente invención. Las composiciones según la presente invención contienen los derivados éteres ácidos aromáticos de ligustrazina precedentes y sus sales medicinalmente aceptables. Los derivados éteres ácidos aromáticos de ligustrazina y sus sales medicinalmente aceptables y excipientes se preparan para que sean fármacos de diferentes formas de dosificación.

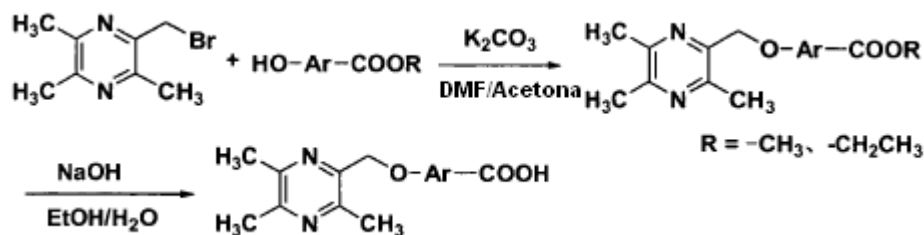
15 La presente invención también incluye el uso de los compuestos o sus sales medicinalmente aceptables según la presente invención para el tratamiento o prevención de enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares, incluyendo la prevención de la agregación de las plaquetas y el tratamiento o prevención de enfermedades tromboembólicas.

Un procedimiento para preparar los compuestos o sus sales medicinales según la presente invención comprende las etapas de:

20 (1) Disolver el éster del ácido hidroxiaromático dado en el esquema de reacción siguiente y 2-bromometil-3,5,6-trimetilpirazina en un disolvente orgánico, preferiblemente DMF o acetona; añadir una base inorgánica u orgánica, preferiblemente  $K_2CO_3$ ,  $Na_2CO_3$ ,  $Et_3N$ ; calentar hasta 80-95°C, agitar para hacer reaccionar durante 6-12 h, filtrar, añadir agua al filtrado directamente o después de que el disolvente se haya separado por destilación a presión reducida, extraer con un disolvente orgánico, secar, reciclar el disolvente orgánico separándolo por evaporación a presión reducida para obtener una materia oleosa, separar y purificar la materia oleosa para obtener un derivado éter ácido aromático de ligustrazina, disolver el derivado éter ácido aromático de ligustrazina obtenido en alcohol o un disolvente mixto de metanol y agua, añadir una base inorgánica para hidrolizar, preferiblemente NaOH o KOH, destilar el alcohol o el metanol a presión reducida después de hidrolizar, neutralizar a pH 4-5 con ácido clorhídrico diluido mientras se mantiene fría la fase acuosa, separar el sólido, procesar por filtración a vacío, lavar el sólido con agua fría, recristalizar en alcohol anhidro después del filtrado a vacío para obtener un derivado éter ácido aromático de ligustrazina;

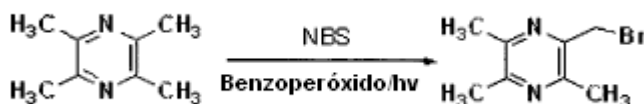
25

30

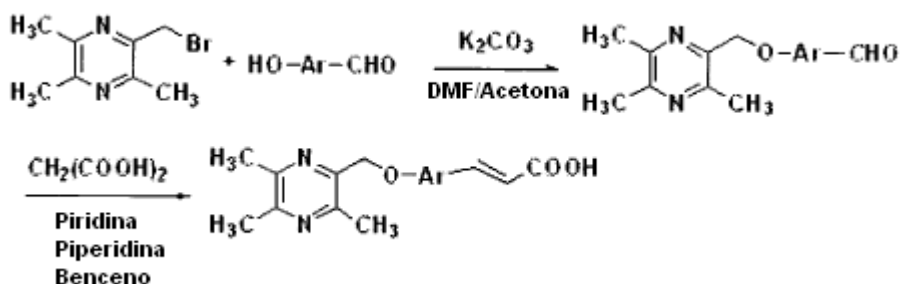


(2) Hacer reaccionar el compuesto con una base o un ácido para obtener una sal.

El compuesto intermedio 2-bromometil-3,5,6-trimetilpirazina se prepara mediante el siguiente procedimiento: se disuelven ligustrazina anhidra, NBS y benzoperóxido en CCl<sub>4</sub> con irradiación de una lámpara incandescente, se calientan, se hacen reaccionar durante 10 h con circumfluencia hasta que la disolución de reacción se torna púrpura después de que la reacción haya finalizado, se separa por filtración la succinimida generada para obtener un filtrado púrpura, se recicla el CCl<sub>4</sub> por destilación a presión reducida para obtener un líquido viscoso púrpura, se destila a presión reducida, se recoge una fracción de corte a 99-101°C / 2 mm de Hg para obtener un líquido incoloro de 2-bromometil-3,5,6-trimetilpirazina (p.f. 41,2-44°C).



Quando Ar es estirilo o 3-metoxiestirilo, el procedimiento para preparar los compuestos según la presente invención comprende las etapas de: disolver un aldehído hidroxiaromático sustituido y 2-bromometil-3,5,6-trimetilpirazina en una disolvente orgánico, preferiblemente DMF o acetona; añadir una base inorgánica u orgánica, preferiblemente K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Et<sub>3</sub>N; calentar hasta 80-95°C, agitar para hacer reaccionar durante 6-12 h, filtrar, añadir agua al filtrado directamente o después de que el disolvente se haya separado por destilación a presión reducida, extraer con un disolvente orgánico, secar, reciclar el disolvente orgánico separándolo por evaporación a presión reducida para obtener una materia oleosa, separar y purificar la materia oleosa para obtener un derivado éter aldehído aromático de ligustrazina, añadir el derivado éter aldehído aromático de ligustrazina obtenido, ácido malónico, piridina, benceno y piperidina en cantidad catalítica a un reactor, agitar, calentar, hacer reaccionar con circumfluencia, separar el agua durante la reacción con un separador aceite-agua, enfriar a 80°C después que la reacción haya finalizado, añadir una disolución de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 30%, agitar durante 30 min, enfriar la disolución de reacción a temperatura ambiente, separar la capa de benceno, ajustar la fase acuosa a un pH de aproximadamente 4-5 con ácido clorhídrico, separar el sólido, lavar el sólido con agua fría, procesar por filtración a vacío, recristalizar en alcohol anhidro para obtener un derivado éter ácido aromático de ligustrazina;



Los efectos beneficiosos de los compuestos según la presente invención se ilustran mediante los siguientes datos experimentales.

Experimentos de resistencia a la agregación de las plaquetas con los derivados éteres ácidos aromáticos de ligustrazina: anestesiar intravenosamente un conejo con pentobarbital de sodio al 3%, separar la arteria carótida común y extraer sangre insertando un conducto usando una disolución de citrato de sodio al 3,8% (disolver 3,8 g de citrato de sodio en agua destilada, hasta 100 mL, filtrar, embotellar, esterilizar a 121°C y alta presión durante 15 min) como anticoagulante (1:9), centrifugar durante 5 min a 1000 rpm/min para preparar plasma enriquecido en plaquetas (PRP), centrifugar durante 15 min a 3000 rpm/min para preparar plasma pobre en plaquetas (PPP). Cultivar el PRP a 37°C en una cubeta de cuarzo durante 5 min, medir la absorbancia (A) a 600 nm, ajustar la absorbancia del PRP a

0,6-0,7 con el PPP, añadir 1,7 mL de PRP ajustado en otra cubeta de cuarzo, añadir 200  $\mu$ L del fármaco a ensayar, medir la absorbancia a 600 nm antes de añadir colágeno, añadir entonces 100  $\mu$ L de ADP (concentración final de 4  $\mu$ mol/L), medir respectivamente la absorbancia cuando hayan transcurrido 2 y 5 min después de la adición de ADP, calcular la tasa de agregación (AR) mediante la siguiente fórmula:  $AR = (A \text{ antes de añadir ADP} - A \text{ después de añadir ADP}) \times 100 / A \text{ antes de añadir ADP} (\%)$ . Al mismo tiempo, calcular la tasa de inhibición de la agregación (AIR) de las plaquetas del fármaco a ensayar:  $AIR = [1 - (\text{porcentaje de agregación en el tubo administrado} / \text{porcentaje de agregación en el tubo contraste})] \times 100$ . Calcular la concentración inhibidora del 50% ( $IC_{50}$ ) del fármaco a ensayar con referencia a la tabla 2.

10

Tabla 2. Efecto de los derivados éteres ácidos aromáticos de ligustrazina sobre la agregación de las plaquetas

Compuesto	$IC_{50}$ (mmol/L)	Compuesto	$IC_{50}$ (mmol/L)
MC <sub>1</sub>	1,36	MC <sub>4</sub>	-*
MC <sub>2</sub>	0,28	MC <sub>5</sub>	1,00
MC <sub>3</sub>	-*	MC <sub>6</sub>	-*
Ozagrel (contraste)	1,60		

-\*: El compuesto no tiene actividad antiagregante de las plaquetas

El experimento de resistencia a la agregación de las plaquetas con los derivados éteres ácidos aromáticos de ligustrazina muestra que las actividades antiagregantes de las plaquetas de MC<sub>1</sub>, MC<sub>2</sub> y MC<sub>5</sub> son todas más fuertes que la del fármaco positivo ozagrel, mostrando que el polímero de ligustrazina y ácido ferúlico tiene una alta actividad antiagregante de las plaquetas.

El experimento muestra que los derivados éteres ácidos aromáticos de ligustrazina según la presente invención tienen mayor eficiencia, menor toxicidad y mayor selectividad en comparación con la técnica anterior.

## 20 Descripción detallada de la realización preferida

Instrumentos: Cromatógrafo de líquidos - espectrógrafo de masas (LC-MS) LCQ ADVANTAGE MAX, FINNIGAN corporation; espectrómetro de infrarrojos Nicolet Avatar 370DTGS, Therm-Electron Corporation; espectrómetro RMN Bruker 300 MHz con magneto superconductor, en el que un patrón interno es TMS, el disolvente es  $CDCl_3$ ,  $DMSO-d_6$ ; detector del punto de fusión WRS-1B, SHANGAI PRECISION & SCIENTIFIC INSTRUMENT CO., LTD.; microaparato para determinar el punto de fusión SGW X-4, SHANGAI PRECISION & SCIENTIFIC INSTRUMENT CO., LTD., en el que la temperatura no ha sido corregida.

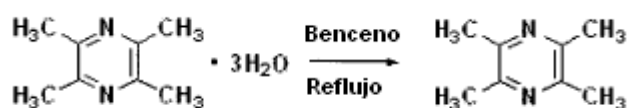
### Ejemplo 1: Síntesis de 2-bromometil-3,5,6-trimetilpirazina

#### 1.1. Neutralización de hidrocloreto de ligustrazina

Se pesan 50 g de sal hidrocloreto de ligustrazina y se disuelven en 125 mL de agua, en la que la disolución es clara y transparente y el pH es 3-4. Se pesan 13,1 g de NaOH y se disuelven en 65 mL de agua, se neutraliza la sal hidrocloreto de ligustrazina con la disolución de NaOH al 20% antes preparada, se mantiene la agitación, se mide el pH, se separa continuamente un sólido blanco, se neutraliza hasta que el pH es aproximadamente 8, se procesa con filtración a vacío para obtener una gran cantidad de sólido blanco, se seca en un horno y se obtienen 33,6 g de ligustrazina trihidrato sólido semejante a agujas con un rendimiento de 61,1%.

#### 35 1.2. Preparación de ligustrazina anhidra

Ecuación:



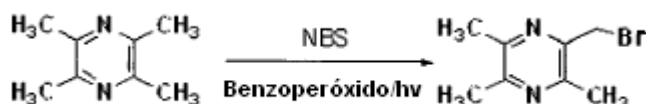
Etapas de reacción:

Se pesan 33,6 g de ligustrazina trihidrato y se añaden a un matraz de 250 mL, se miden 85 mL de benceno y se añaden al mismo calentando a 150°C con un baño de aceite, se procesa con agitación durante 8 horas, se para la reacción, se separan aproximadamente 4,8 mL de agua, se elimina el benceno en un destilador rotatorio en el que se obtiene un sólido blanco, se introduce en un horno para secar y se obtienen 20 g de ligustrazina anhidra con un rendimiento de 83,3%, p.f. 85-87°C.

5

### 1.3. Síntesis de 2-bromometil-3,5,6-trimetilpirazina

Ecuación:



Etapas de reacción:

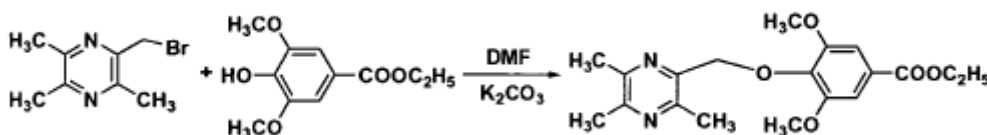
Se añaden sucesivamente materia prima de ligustrazina (20 g, 0,147 mol), NBS (26,75 g, 0,15 mol), benzoperóxido (0,05 g, 0,0002 mol) y CCl<sub>4</sub> (75 mL) a una botella de tres bocas de 250 mL, en la que la disolución se muestra naranja y turbia, se irradia con una lámpara incandescente, se calienta a 75°C con un baño de aceite, se procesa con agitación durante 10 horas, en la que la detección por TLC [V(éter de petróleo):V(acetato de etilo) = 2:1 como eluyente] muestra que la reacción ha finalizado (R<sub>f</sub> de la materia prima = 0,4, R<sub>f</sub> del producto = 0,6) y la disolución de reacción es de color púrpura, se separa por filtración la succinimida formada para obtener un filtrado púrpura, se recicla el CCl<sub>4</sub> por evaporación a presión reducida para obtener un líquido viscoso púrpura, se destila a presión reducida, se recoge una fracción de corte a 99-101°C / 2 mm de Hg para obtener 23 g de un líquido incoloro de 2-bromometil-3,5,6-trimetilpirazina, que solidifica después de enfriar, p.f. 41,2-44°C con un rendimiento de 72,8%.

15

### Ejemplo 2: Síntesis de ácido 4-((3,5,6-trimetilpirazina-2-il)metoxil)-3,5-dimetoxibenzoico

2.1. Síntesis del éster etílico del ácido 4-((3,5,6-trimetilpirazina-2-il)metoxil)-3,5-dimetoxibenzoico

Ecuación:



Etapas de reacción:

Se añaden sucesivamente 2-bromometil-3,5,6-trimetilpirazina (0,44 g, 0,002 mol), éster etílico del ácido síringico (0,54 g, 0,0024 mol), carbonato de potasio anhidro (0,72 g, 0,005 mol) y DMF (20 mL) a una botella de tres bocas de 100 mL, en la que la disolución tiene aspecto naranja y turbia, se irradia con una lámpara incandescente, se calienta a 90°C, se agita para que reaccionen durante 12 horas, en la que la detección por TLC [V(éter de petróleo):V(acetato de etilo) = 3:1 como eluyente] muestra que la reacción ha finalizado (R<sub>f</sub> de la materia prima = 0,7, R<sub>f</sub> del producto = 0,5) y la disolución de reacción es de color amarillo intenso, se filtra para obtener un filtrado amarillo, se añaden 30 mL de agua, se extrae con cloroformo (3 x 30 mL), se incorpora la capa de cloroformo y se lava con agua (2 x 20 mL), se seca con sulfato de sodio anhidro, se recicla el cloroformo por evaporación a presión reducida para obtener una materia aceitosa amarilla clara, se separa con una columna de sílice, en la que el eluyente es V(ciclohexano)/V(acetato de etilo) = 3:1, se recoge el producto, se recicla el disolvente por evaporación a presión reducida para obtener 0,45 g del éster etílico del ácido 4-((3,5,6-trimetilpirazina-2-il)metoxil)-3,5-dimetoxibenzoico con un rendimiento de 61,6%, p.f. 121,7-123,2°C.

25

30

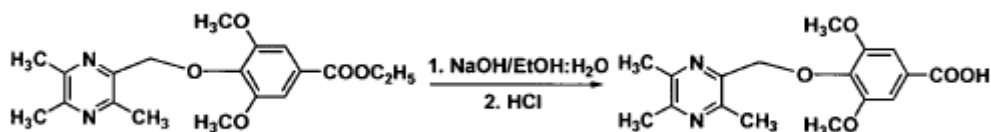
35

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ: 1,40 (t, 3H, J = 7,1 Hz, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2,49 (s, 3H, 5-CH<sub>3</sub>), 2,52 (s, 3H, 6-CH<sub>3</sub>), 2,71 (s, 3H, 3-CH<sub>3</sub>), 3,86 (s, 6H, 2 x -OCH<sub>3</sub>), 4,38 (q, 2H, J = 7,11 Hz, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5,16 (s, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>O-), 7,28 (s, 2H, 2 x Ar-H); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75,5 MHz) δ: 166,3, 153,4, 151,1, 150,7, 148,5, 146,2, 140,6, 126,1, 106,7, 74,0, 61,3, 56,2, 21,7, 21,4, 20,6, 14,5; IR (KBr) υ: 3108,0, 2985,8, 2948,7, 1708,3, 1594,2, 1462,1, 1415,5, 1332,1, 1250,0, 1220,4, 1126,6, 1029,6, 977,7, 761,8; ESI-Masa (<sup>+</sup>c) para C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> m/z (M<sup>+</sup>+H) 361,36.

40

2.2. Síntesis de ácido 4-((3,5,6-trimetilpirazina-2-il)metoxil)-3,5-dimetoxibenzoico

Ecuación:



Etapas de reacción:

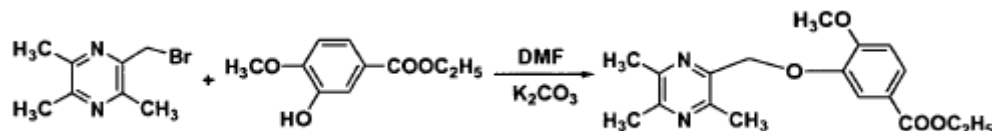
Se añaden agua (20 mL) y NaOH (0,14 g, 3,5 mmol) a un matraz de fondo redondo de 100 mL, se agita para disolver, luego se añaden alcohol al 95% (20 mL), éster etílico del ácido 4-((3,5,6-trimetilpirazina-2-il)metoxil)-3,5-dimetoxibenzoico (1,00 g, 2,8 mmol), se agita a temperatura ambiente para que reaccionen durante 4 horas, la detección por TLC [V(éter de petróleo):V(acetato de etilo)] = 3:1 como eluyente] muestra que la reacción ha finalizado (Rf de la materia prima = 0,5, Rf del producto = 0), el alcohol se separa por destilación a presión reducida, el pH de la disolución de reacción se ajusta a 4-5 con HCl 1,0 M mientras se mantiene la disolución de reacción fría para que se separe un sólido, se filtra, se lava el sólido con agua fría tres veces, se procesa por filtración a vacío, se recristaliza con alcohol anhidro, se seca a 70°C durante 8 horas para obtener 0,88 g de ácido 4-((3,5,6-trimetilpirazina-2-il)metoxil)-3,5-dimetoxibenzoico blanco cristalino con un rendimiento de 95,4%, p.f. > 218°C (descompone).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ: 2,40 (s, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>), 2,44 (s, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>), 2,59 (s, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>), 3,80 (s, 6H, 2 x -OCH<sub>3</sub>), 5,04 (s, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>O-), 7,22 (s, 2H, Ar-H); <sup>13</sup>C RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 75,5 MHz) δ: 166,8, 152,9, 150,7, 150,0, 147,8, 145,8, 139,9, 126,4, 106,6, 73,5, 56,0, 21,2, 20,8, 19,9; IR (KBr) ν: 3441,6, 2934,7, 1712,3, 1592,1, 1503,8, 1459,3, 1412,2, 1325,5, 1220,2, 1177,0, 1129,3, 974,8, 852,7, 761,9, 700,6; ESI-Masa (<sup>+</sup>c) para C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> m/z (M<sup>+</sup>-H) 331,26.

### Ejemplo 3: Síntesis de ácido 3-((3,5,6-trimetilpirazina-2-il)metoxil)-4-metoxibenzoico

#### 3.1. Síntesis del éster etílico del ácido 3-((3,5,6-trimetilpirazina-2-il)metoxil)-4-metoxibenzoico

Ecuación:



Etapas de reacción:

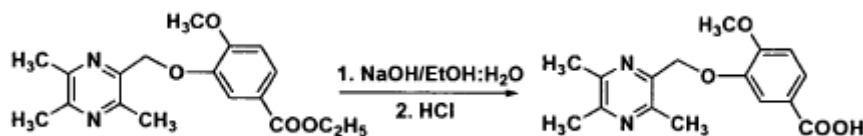
Se añaden sucesivamente 2-bromometil-3,5,6-trimetilpirazina (0,768 g, 0,003 mol), éster etílico del 3-hidroxi-4-metoxibenzoico (0,954 g, 0,005 mol), carbonato de potasio anhidro (1,1 g, 0,008 mol) y DMF (60 mL) a una botella de tres bocas de 100 mL, en la que la disolución tiene aspecto naranja, se calienta a 90°C en un baño de aceite, se agita para que reaccionen durante 12 horas, la detección por TLC [V(éter de petróleo):V(acetato de etilo) = 3:1 como eluyente] muestra que la reacción ha finalizado (Rf de la materia prima = 0,6, Rf del producto = 0,4) y la disolución de reacción es de color naranja, se filtra para obtener un filtrado naranja, se añaden 30 mL de agua, se extrae con cloroformo (3 x 30 mL), se incorpora la capa de cloroformo y se lava con agua (2 x 20 mL), se seca con sulfato de sodio anhidro, se recicla el cloroformo por evaporación a presión reducida para obtener una materia aceitosa amarilla clara, se separa con una columna de sílice, en la que el eluyente es V(éter de petróleo)/V(acetato de etilo) = 3:1, se recoge el producto, se recicla el disolvente por evaporación a presión reducida para obtener 0,71 g del éster etílico del ácido 3-((3,5,6-trimetilpirazina-2-il)metoxil)-4-metoxibenzoico con un rendimiento de 60,7%, p.f. 129,8-130,4°C.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ: 1,39 (t, 3H, J = 7,11 Hz, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2,52 (s, 6H, 5', 6' -CH<sub>3</sub>), 2,62 (s, 3H, 3' -CH<sub>3</sub>), 3,89 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 4,36 (q, 2H, J = 7,11 Hz, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5,24 (s, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>O-), 6,89 (d, 1H, J = 8,37 Hz, Ar-H), 7,71 (d, 1H, J = 8,37 Hz, Ar-H), 7,75 (s, 1H, Ar-H); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75,5 MHz) δ: 166,3, 153,7, 151,3, 150,1, 148,7, 147,6, 145,5, 124,3, 123,0, 115,0, 110,7, 71,0, 60,8, 56,0, 21,7, 21,4, 20,7, 14,5; IR (KBr) ν: 3089,1, 2979,7, 2843,2, 1715,8, 1601,0, 1517,8, 1416,4, 1269,0, 1218,6, 1177,7, 1125,7, 1022,0, 870,0, 837,6, 757,9; ESI-Masa (<sup>+</sup>c) para C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> m/z (M<sup>+</sup>+H) 331,31.

#### 3.2. Síntesis de ácido 3-((3,5,6-trimetilpirazina-2-il)metoxil)-4-metoxibenzoico

Ecuación:





Etapas de reacción:

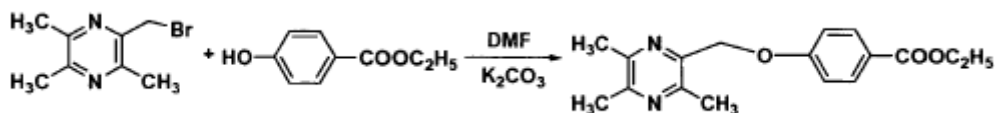
Se añaden agua (20 mL) y NaOH (0,14 g, 3,5 mmol) a un matraz de fondo redondo de 100 mL, se agita para disolver, luego se añaden alcohol al 95% (20 mL), éster etílico del ácido 3-((3,5,6-trimetilpirazina-2-il)metoxil)-4-metoxibenzoico (0,90 g, 2,7 mmol), se agita a temperatura ambiente para que reaccionen durante 4 horas, la detección por TLC [V(éter de petróleo):V(acetato de etilo)] = 3:1 como eluyente] muestra que la reacción ha finalizado (Rf de la materia prima = 0,4, Rf del producto = 0), el alcohol se separa por destilación a presión reducida, el pH de la disolución de reacción se ajusta a 4-5 con HCl 1,0 M mientras se mantiene la disolución de reacción fría para que se separe un sólido, se filtra, se lava el sólido con agua fría tres veces, se procesa por filtración a vacío, se recristaliza en alcohol anhidro, se seca a 70°C durante 8 horas para obtener 0,76 g de ácido 3-((3,5,6-trimetilpirazina-2-il)metoxil)-4-dimetoxibenzoico blanco cristalino con un rendimiento de 92,7%, p.f. 190-192°C.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ: 2,47 (s, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>), 2,48 (s, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>), 2,52 (s, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>), 3,83 (s, 3H, Ar-OCH<sub>3</sub>), 5,19 (s, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>O-), 7,08 (d, 1H, J = 8,52 Hz, Ar-H), 7,61 (d, 1H, J = 8,52 Hz, Ar-H), 7,66 (d, 1H, J = 1,50 Hz, Ar-H), 12,66 (brs, 1H, -COOH); <sup>13</sup>C RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 75,5 MHz) δ: 167,0, 153,0, 151,0, 149,5, 148,2, 147,2, 145,2, 123,8, 122,9, 114,2, 111,3, 70,1, 55,7, 21,2, 20,9, 20,1; IR (KBr) ν: 3425,1, 2943,4, 1681,4, 1598,0, 1517,5, 1443,1, 1305,7, 1271,4, 1228,2, 1136,0, 1022,8, 826,1, 764,1; ESI-Masa (<sup>+</sup>c) para C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> m/z (M<sup>+</sup>+H) 302,33.

#### Ejemplo 4: Síntesis de ácido 4-((3,5,6-trimetilpirazina-2-il)metoxil) benzoico

##### 4.1. Éster etílico del ácido 4-((3,5,6-trimetilpirazina-2-il)metoxil) benzoico

Ecuación:

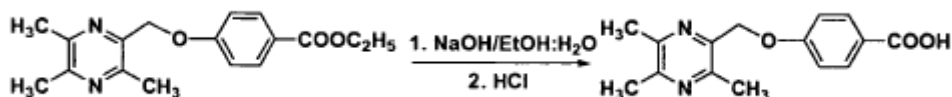


Se añaden sucesivamente 2-bromometil-3,5,6-trimetilpirazina (0,86 g, 0,0040 mol), p-hidroxibenzoato de etilo (0,948 g, 0,0057 mol), carbonato de potasio anhidro (1,38 g, 0,0103 mol) y DMF (60 mL) a una botella de tres bocas de 100 mL, se calienta a 85°C con un baño de aceite, se agita para que reaccionen durante 12 horas, la detección por TLC [V(ciclohexano):V(acetato de etilo)] = 3:1 como eluyente] muestra que la reacción ha finalizado (Rf de la materia prima = 0,5, Rf del producto = 0,4) y la disolución de reacción es de color amarillo, se filtra para obtener un filtrado amarillo, se añaden 30 mL de agua, se extrae con cloroformo (3 x 30 mL), se incorpora la capa de cloroformo y se lava con agua (2 x 20 mL), se seca con sulfato de sodio anhidro, se recicla el cloroformo por evaporación a presión reducida para obtener una materia aceitosa amarilla clara, se separa con una columna de sílice, en la que el eluyente es V(ciclohexano)/V(acetato de etilo) = 3:1, se recoge el producto, se recicla el disolvente por destilación rotatoria para obtener un sólido amarillo claro que se recristaliza en alcohol anhidro para obtener 0,76 g del éster etílico del ácido 4-((3,5,6-trimetilpirazina-2-il)metoxil) benzoico con un rendimiento de 63,3%, p.f. 75,0-75,7°C.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ: 1,38 (t, 3H, J = 7,11 Hz, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2,53 (s, 6H, 5', 6' -CH<sub>3</sub>), 2,59 (s, 3H, 3' -CH<sub>3</sub>), 4,35 (q, 2H, J = 7,11 Hz, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5,21 (s, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>O-), 7,03 (d, 2H, J = 8,75 Hz, Ar-H), 8,00 (d, 2H, J = 8,75 Hz, Ar-H); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75,5 MHz) δ: 166,3, 162,3, 151,6, 150,0, 148,8, 145,2, 131,6, 123,5, 114,5, 70,1, 60,7, 21,8, 21,5, 20,7, 14,5; IR (KBr) ν: 3085,2, 2975,7, 2933,5, 1705,9, 1604,4, 1507,5, 1461,9, 1415,3, 1278,8, 1236,0, 1167,3, 1104,6, 1018,1, 852,1, 766,2; ESI-Masa (<sup>+</sup>c) para C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> m/z (M<sup>+</sup>+H) 301,34.

##### 4.2: Síntesis de ácido 4-((3,5,6-trimetilpirazina-2-il)metoxil)benzoico

Ecuación:



Etapas de reacción:

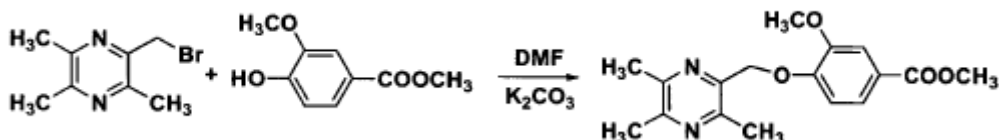
Se añaden agua (20 mL) y NaOH (0,14 g, 3,5 mmol) a un matraz de fondo redondo de 100 mL, se agita para disolver, luego se añaden alcohol al 95% (20 mL), éster etílico del ácido 4-((3,5,6-trimetilpirazina-2-il)metoxil)benzoico (0,90 g, 3,0 mmol), se agita a temperatura ambiente para que reaccionen durante 4 horas, la detección por TLC [V(éter de petróleo):V(acetato de etilo)] = 3:1 como eluyente] muestra que la reacción ha finalizado (Rf de la materia prima = 0,4, Rf del producto = 0), el alcohol se separa por destilación a presión reducida, el pH de la disolución de reacción se ajusta a 4-5 con HCl 6,0 M mientras se mantiene la disolución de reacción fría para que se separe un sólido, se filtra, se lava el sólido con agua fría tres veces, se procesa por filtración a vacío, se recristaliza con alcohol anhidro, se seca a 70°C durante 8 horas para obtener 0,73 g de ácido 4-((3,5,6-trimetilpirazina-2-il)metoxil)benzoico blanco cristalino con un rendimiento de 89,8%, p.f. 179-181°C.

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$ : 2,45 (s, 3H, Ar- $\text{CH}_3$ ), 2,50 (s, 3H, Ar- $\text{CH}_3$ ), 2,56 (s, 3H, Ar- $\text{CH}_3$ ), 5,23 (s, 2H, Ar- $\text{CH}_2\text{O}$ -), 7,12 (d, 2H, J = 8,67 Hz, Ar-H), 7,89 (d, 2H, J = 8,67 Hz, Ar-H), 12,63 (brs, 1H, -COOH);  $^{13}\text{C}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 75,5 MHz)  $\delta$ : 166,9, 161,9, 151,1, 149,3, 148,4, 144,9, 131,3, 123,4, 114,6, 69,4, 21,2, 20,9, 20,1; IR (KBr)  $\nu$ : 2920,0, 1703,2, 1604,1, 1509,5, 1418,7, 1260,3, 1211,0, 1168,7, 1107,2, 1019,3, 851,9, 810,7, 772,7; ESI-Masa ( $^{\dagger}\text{c}$ ) para  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$   $m/z$  ( $\text{M}^{\dagger}+\text{H}$ ) 273,06.

#### Ejemplo 5: Síntesis de ácido 4-((3,5,6-trimetilpirazina-2-il)metoxil)-3-metoxibenzoico

5.1. Éster metílico del ácido 4-((3,5,6-trimetilpirazina-2-il)metoxil)-3-metoxibenzoico

Ecuación:



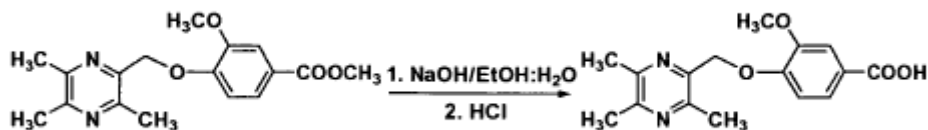
Etapas de reacción:

Se añaden sucesivamente 2-bromometil-3,5,6-trimetilpirazina (0,5 g, 2,33 mmol), vainillato de metilo (0,6 g, 3,30 mmol), carbonato de potasio anhidro (1,0 g, 7,25 mmol) y DMF (60 mL) a una botella de tres bocas de 100 mL, se calienta a 85°C con un baño de aceite, se agita para que reaccionen durante 8 horas, la detección por TLC [V(ciclohexano):V(acetato de etilo)] = 3:1 como eluyente] muestra que la reacción ha finalizado (Rf de la materia prima = 0,6, Rf del producto = 0,35), se filtra para obtener un filtrado, se añaden 30 mL de agua, se extrae con cloroformo (3 x 30 mL), se incorpora la capa de cloroformo y se lava con agua (2 x 20 mL), se seca con sulfato de sodio anhidro, se recicla el cloroformo por evaporación a presión reducida para obtener una materia aceitosa amarilla clara, se separa con una columna de sílice, en la que el eluyente es V(éter de petróleo)/V(acetato de etilo) = 3:1, se recoge el producto, se recicla el disolvente por destilación rotatoria para obtener un sólido, 0,51 g del éster metílico del ácido 4-((3,5,6-trimetilpirazina-2-il)metoxil)-3-metoxibenzoico con un rendimiento de 69,3%, p.f. 129,8-130,4°C.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 2,52 (s, 6H, 5', 6' - $\text{CH}_3$ ), 2,62 (s, 3H, 3' - $\text{CH}_3$ ), 3,89 (s, 6H, - $\text{OCH}_3$ , - $\text{COOCH}_3$ ), 5,27 (s, 2H, Ar- $\text{CH}_2\text{O}$ -), 7,07 (d, 1H, J = 8,46 Hz, Ar-H), 7,55 (s, 1H, Ar-H), 7,65 (d, 2H, J = 8,46 Hz, Ar-H);  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75,5 MHz)  $\delta$ : 166,9, 152,1, 151,5, 150,2, 149,3, 148,7, 145,2, 123,4, 123,3, 112,9, 112,6, 70,9, 56,1, 52,1, 21,8, 21,5, 20,8; IR (KBr)  $\nu$ : 3081,3, 2985,8, 2951,7, 1714,5, 1597,9, 1515,2, 1452,8, 1415,5, 1295,4, 1275,6, 1230,6, 1182,0, 1107,5, 1039,9, 991, 874,0, 836,0, 760,1; ESI-Masa ( $^{\dagger}\text{c}$ ) para  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$   $m/z$  ( $\text{M}^{\dagger}+\text{H}$ ) 317,39.

5.2: Síntesis de ácido 4-((3,5,6-trimetilpirazina-2-il)metoxil)-3-metoxibenzoico

Ecuación:



Etapas de reacción:

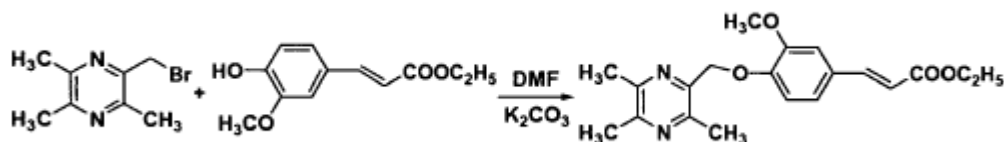
5 Se añaden agua (20 mL) y NaOH (0,14 g, 3,5 mmol) a un matraz de fondo redondo de 100 mL, se agita para disolver, luego se añaden alcohol al 95% (20 mL), éster metílico del ácido 4-((3,5,6-trimetilpirazina-2-il)metoxil)-3-metoxibenzoico (0,89 g, 2,8 mmol), se agita a temperatura ambiente para que reaccionen durante 4 horas, la detección por TLC [V(éter de petróleo):V(acetato de etilo)] = 3:1 como eluyente] muestra que la reacción ha finalizado (Rf de la materia prima = 0,35, Rf del producto = 0), el alcohol se separa por destilación a presión reducida, el pH de la disolución de reacción se ajusta a 4-5 con HCl 6,0 M mientras se mantiene la disolución de reacción fría para que se separe un sólido, se filtra, se lava el sólido con agua fría tres veces, se procesa por filtración a vacío, se recrystaliza en alcohol anhidro, se seca a 70°C durante 8 horas para obtener 0,75 g de ácido 4-((3,5,6-trimetilpirazina-2-il)metoxil)-3-metoxibenzoico blanco cristalino con un rendimiento de 92,6%, p.f. 183-185°C.

10 <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ: 2,46 (s, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>), 2,47 (s, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>), 2,51 (s, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>), 3,80 (s, 3H, Ar-OCH<sub>3</sub>), 5,22 (s, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>O-), 7,22 (d, 1H, J = 8,45 Hz, Ar-H), 7,47 (d, 1H, J = 1,57 Hz, Ar-H), 7,56 (d, 1H, J = 8,45 Hz, Ar-H); <sup>13</sup>C RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 75,5 MHz) δ: 167,2, 151,5, 151,2, 149,5, 148,7, 148,4, 145,0, 123,9, 122,9, 112,7, 112,3, 70,1, 55,6, 21,3, 20,9, 20,1; IR (KBr) ν: 3497,2, 2937,6, 1695,0, 1596,9, 1514,9, 1457,5, 1421,8, 1384,7, 1263,1, 1215,0, 1180,4, 1147,6, 1109,7, 1029,1, 872,9, 767,5, 741,4; ESI-Masa (<sup>+</sup>c) para C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> m/z (M<sup>+</sup>+H) 301,33.

#### Ejemplo 6: Síntesis de ácido E-3-(4-((3,5,6-trimetilpirazina-2-il)metoxi)-3-metoxifenil)acrílico

6.1. Síntesis de éster etílico del ácido (E)-3-(4-((3,5,6-trimetilpirazina-2-il)metoxi)-3-metoxifenil)acrílico

20 Ecuación:



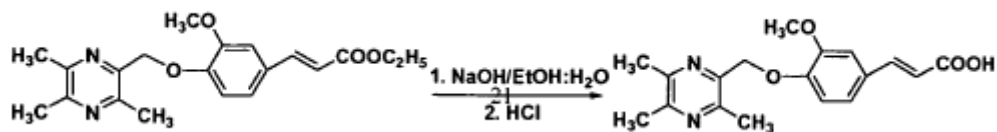
Etapas de reacción:

25 Se añaden sucesivamente 2-bromometil-3,5,6-trimetilpirazina (0,5 g, 2,33 mmol), éster etílico del ácido ferúlico (0,97 g, 4,37 mmol), carbonato de potasio anhidro (1,0 g, 7,25 mmol) y DMF (40 mL) a una botella de tres bocas de 100 mL, se calienta a 85°C con un baño de aceite, se agita para que reaccionen durante 8 horas, la detección por TLC [V(ciclohexano):V(acetato de etilo)] = 3:1 como eluyente] muestra que la reacción ha finalizado (Rf de la materia prima = 0,6, Rf del producto = 0,5), se filtra para obtener un filtrado, se añaden 30 mL de agua, se extrae con cloroformo (3 x 30 mL), se incorpora la capa de cloroformo y se lava con agua (2 x 20 mL), se seca con sulfato de sodio anhidro, se recicla el cloroformo por evaporación a presión reducida para obtener una materia aceitosa amarilla clara, se separa con una columna de sílice, en la que el eluyente es V(éter de petróleo)/V(acetato de etilo) = 3:1, se recoge el producto, se recicla el disolvente por destilación rotatoria para obtener un sólido, 0,75 g del éster etílico del ácido (E)-3-(4-((3,5,6-trimetilpirazina-2-il)metoxi)-3-metoxifenil)acrílico con un rendimiento de 69,7%, p.f. 111,5-111,9°C.

35 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ: 1,34 (t, 3H, J = 7,11 Hz, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2,52 (s, 6H, 5', 6' -CH<sub>3</sub>), 2,65 (s, 3H, 3' -CH<sub>3</sub>), 3,87 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 4,26 (q, 2H, J = 7,11 Hz, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5,24 (s, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>O-), 6,31 (d, 1H, J = 15,9 Hz, =CH-), 7,05 (m, 3H, Ar-H), 7,62 (d, 1H, J = 15,9 Hz, Ar-CH=); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75,5 MHz) δ: 167,1, 151,3, 150,2, 150,1, 149,9, 148,5, 145,4, 144,4, 128,2, 122,3, 116,3, 113,8, 110,3, 70,9, 60,4, 56,0, 55,9, 21,7, 21,4, 20,7, 14,4; IR (KBr) ν: 3079,2, 2995,2, 2932,8, 1703,1, 1635,9, 1590,9, 1508,4, 1460,0, 1416,7, 1305,0, 1260,4, 1179,8, 1138,4, 994,0, 836,9, 806,9; ESI-Masa (<sup>+</sup>c) para C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> m/z (M<sup>+</sup>+H) 357,39.

40 6.2: Síntesis de ácido (E)-3-(4-((3,5,6-trimetilpirazina-2-il)metoxi)-3-metoxifenil)acrílico

Ecuación:



Etapas de reacción:

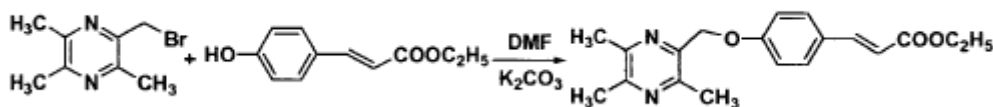
5 Se añaden agua (20 mL) y NaOH (0,14 g, 3,5 mmol) a un matraz de fondo redondo de 100 mL, se agita para disolver, luego se añaden alcohol al 95% (20 mL), éster etílico del ácido E-3-(4-((3,5,6-trimetilpirazina-2-il)metoxi)-3-metoxifenil)acrilico (1,0 g, 2,8 mmol), se agita a temperatura ambiente para que reaccionen durante 4 horas, la detección por TLC [V(éter de petróleo):V(acetato de etilo)] = 3:1 como eluyente] muestra que la reacción ha finalizado (Rf de la materia prima = 0,5, Rf del producto = 0), el alcohol se separa por destilación a presión reducida, el pH de la disolución de reacción se ajusta a 4-5 con HCl 6,0 M mientras se mantiene la disolución de reacción fría para que se separe un sólido, se filtra, se lava el sólido con agua fría tres veces, se procesa por filtración a vacío, se recristaliza en alcohol anhidro, se seca a 70°C durante 8 horas para obtener 0,87 g de ácido (E)-3-(4-((3,5,6-trimetilpirazina-2-il)metoxi)-3-metoxifenil)acrilico blanco cristalino con un rendimiento de 94,6%, p.f. 156-158°C.

10 <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ: 2,45 (s, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>), 2,46 (s, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>), 2,49 (s, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>), 3,79 (s, 3H, Ar-OCH<sub>3</sub>), 5,17 (s, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>O-), 6,46 (d, 1H, J = 15,9 Hz, =CH-), 7,13 (d, 1H, J = 8,28 Hz, Ar-H), 7,21 (d, 1H, J = 8,28 Hz, Ar-H), 7,33 (s, 1H, Ar-H), 7,52 (d, 1H, J = 15,9 Hz, ArCH=), 12,22 (brs, 1H, -COOH); <sup>13</sup>C RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 75,5 MHz) δ: 167,8, 151,1, 149,7, 149,5, 149,3, 148,3, 145,2, 143,9, 127,7, 122,4, 117,1, 113,4, 110,8, 70,1, 55,7, 21,2, 20,9, 20,1; IR (KBr) ν: 3399,8, 2926,3, 1689,0, 1628,8, 1595,0, 1514,0, 1419,1, 1263,8, 1209,0, 1169,2, 1140,8, 1036,0, 983,4, 843,1, 806,1; ESI-Masa (<sup>+</sup>c) para C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> m/z (M<sup>+</sup>-H) 327,28.

### Ejemplo 7: Síntesis de ácido E-3-(4-((3,5,6-trimetilpirazina-2-il)metoxi)-fenil)acrilico

7.1. Síntesis de éster etílico del ácido (E)-3-(4-((3,5,6-trimetilpirazina-2-il)metoxi)-fenil)acrilico

20 Ecuación:



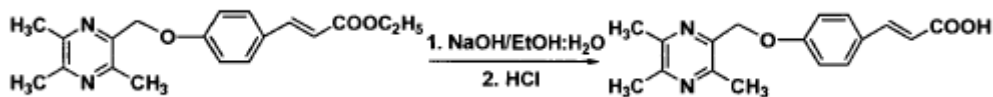
Etapas de reacción:

25 Se añaden sucesivamente 2-bromometil-3,5,6-trimetilpirazina (2,15 g, 0,01 mol), p-hidroxibenzoato de etilo (2,30 g, 0,012 mmol), carbonato de potasio anhidro (2,76 g, 0,02 mol) y DMF (50 mL) a una botella de tres bocas de 100 mL, se calienta a 90°C, se agita para que reaccionen durante 10 horas, la detección por TLC [V(éter de petróleo):V(acetato de etilo)] = 3:1 como eluyente] muestra que la reacción ha finalizado (Rf de la materia prima = 0,6, Rf del producto = 0,5), se filtra para obtener un filtrado, se añaden 40 mL de agua, se extrae con cloroformo (3 x 40 mL), se incorpora la capa de cloroformo y se lava con agua (2 x 30 mL), se seca con sulfato de sodio anhidro, se recicla el cloroformo por evaporación a presión reducida para obtener una materia aceitosa amarilla clara, se separa con una columna de sílice, en la que el eluyente es V(éter de petróleo)/V(acetato de etilo) = 3:1, se recoge el producto, se recicla el disolvente por destilación rotatoria para obtener 2,5 g del éster etílico del ácido (E)-3-(4-((3,5,6-trimetilpirazina-2-il)metoxi)-fenil)acrilico con un rendimiento de 76,7%, p.f. 90-92°C.

35 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ: 1,26 (t, 3H, J = 7,11 Hz, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2,45 (s, 6H, 5', 6' -CH<sub>3</sub>), 2,51 (s, 3H, 3' -CH<sub>3</sub>), 4,18 (q, 2H, J = 7,11 Hz, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5,11 (s, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>O-), 6,24 (d, 1H, J = 16,01 Hz, =CH-), 6,94 (d, 2H, J = 8,69 Hz, Ar-H), 7,40 (d, 2H, J = 8,69 Hz, Ar-H), 7,56 (d, 1H, J = 16,01 Hz, Ar-CH=); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75,5 MHz) δ: 167,2, 160,3, 151,5, 149,9, 148,6, 145,2, 144,1, 129,7, 127,7, 116,1, 115,2, 70,0, 60,3, 21,7, 21,4, 20,6, 14,4; IR (KBr) ν: 3044,6, 2969,5, 1703,4, 1630,6, 1601,0, 1513,0, 1417,0, 1292,8, 1244,5, 1166,8, 1008,9, 980,1, 828,4, 796,4; ESI-Masa (<sup>+</sup>c) para C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> m/z (M<sup>+</sup>+H) 327,17.

7.2: Síntesis de ácido (E)-3-(4-((3,5,6-trimetilpirazina-2-il)metoxi)-fenil)acrilico

40 Ecuación:

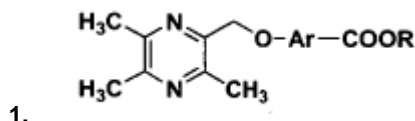


Etapas de reacción:

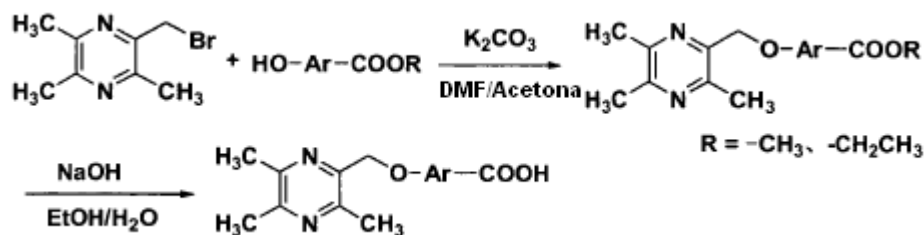
- 5 Se añaden agua (20 mL) y NaOH (0,14 g, 3,5 mmol) a un matraz de fondo redondo de 100 mL, se agita para disolver, luego se añaden alcohol al 95% (20 mL), éster etílico del ácido E-3-(4-((3,5,6-trimetilpirazina-2-il)metoxi)-fenil)acrílico (1,0 g, 3,07 mmol), se agita a temperatura ambiente para que reaccionen durante 4 horas, la detección por TLC [V(éter de petróleo):V(acetato de etilo)] = 3:1 como eluyente] muestra que la reacción ha finalizado (R<sub>f</sub> de la materia prima = 0,5, R<sub>f</sub> del producto = 0), el alcohol se separa por destilación a presión reducida, el pH de la disolución de reacción se ajusta a 4-5 con HCl 6,0 M mientras se mantiene la disolución de reacción fría para que se separe un sólido, se filtra, se lava el sólido con agua fría tres veces, se procesa por filtración a vacío, se recristaliza
- 10 en alcohol anhidro, se seca a 70°C durante 8 horas para obtener 0,85 g de ácido (E)-3-(4-((3,5,6-trimetilpirazina-2-il)metoxi)-fenil)acrílico blanco cristalino con un rendimiento de 93,0%, p.f. 152-154°C.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto éter ácido aromático de ligustrazina o sus sales medicinalmente aceptables, que tiene la fórmula general I:



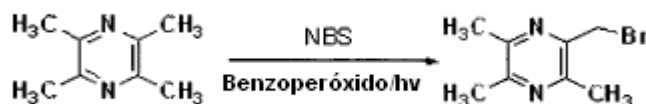
- 5 En la que Ar se selecciona del grupo que consiste en fenilo, 3,5-dimetoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, estirilo y 3-metoxiestirilo, en la que la parte vinilo del grupo estirilo se une al grupo COOR de fórmula I, y R es
- 10 2. El compuesto éter ácido aromático de ligustrazina o sus sales medicinalmente aceptables según la reivindicación 1, el cual se selecciona del grupo que consiste en ácido 4-((3,5,6-trimetilpirazina-2-il)metoxi)benzoico, ácido (E)-3-(4-((3,5,6-trimetilpirazina-2-il)metoxi)-3-metoxifenil)acrílico y ácido 3-((3,5,6-trimetilpirazina-2-il)metoxi)-4-metoxibenzoico.
- 15 3. El compuesto éter ácido aromático de ligustrazina o sus sales medicinalmente aceptables según la reivindicación 1, en el que la sal medicinalmente aceptable se selecciona de sales de metales alcalinos o alcalino-térreos, aminoácidos o sales formadas por compuestos alcalinos que contengan grupos amido, o las sales medicinalmente aceptables se forman mediante un ácido mineral u orgánico.
- 20 4. El compuesto éter ácido aromático de ligustrazina o sus sales medicinalmente aceptables según la reivindicación 3, en el que la sal medicinalmente aceptable se selecciona del grupo que consiste en sal de potasio, sal de sodio, sal de amonio, sal formada con ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido cítrico y ácido maleico.
- 25 5. Una composición medicinal, que comprende un compuesto éter ácido aromático de ligustrazina o sus sales medicinalmente aceptables según la reivindicación 1.
- 30 6. Compuesto éter ácido aromático de ligustrazina o sus sales medicinalmente aceptables según la reivindicación 1, para usar en el tratamiento o prevención de enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares, que incluyen la prevención de la agregación de las plaquetas y el tratamiento o prevención de enfermedades tromboembólicas.
- 35 7. Un procedimiento para preparar un compuesto o sus sales medicinalmente aceptables según la reivindicación 1, comprende las etapas de:
- (1) Disolver el éster del ácido hidroxiaromático dado en el esquema de reacción siguiente y 2-bromometil-3,5,6-trimetilpirazina en un disolvente orgánico, preferiblemente DMF o acetona; añadir una base inorgánica u orgánica, preferiblemente  $K_2CO_3$ ,  $Na_2CO_3$ ,  $Et_3N$ ; calentar hasta 80-95°C, agitar para hacer reaccionar durante 6-12 h, filtrar, añadir agua al filtrado directamente o después de que el disolvente se haya separado por destilación a presión reducida, extraer con un disolvente orgánico, secar, reciclar el disolvente orgánico separándolo por evaporación a presión reducida para obtener una materia oleosa, separar y purificar la materia oleosa para obtener un derivado éter ácido aromático de ligustrazina, disolver el derivado éter ácido aromático de ligustrazina obtenido en alcohol o un disolvente mixto de metanol y agua, añadir una base inorgánica para hidrolizar, preferiblemente NaOH o KOH, destilar el alcohol o el metanol a presión reducida después de hidrolizar, neutralizar a pH 4-5 con ácido clorhídrico diluido mientras se mantiene fría la fase acuosa, separar el sólido, procesar por filtración a vacío, lavar el sólido con agua fría, recristalizar en alcohol anhidro después de la filtración a vacío para obtener un derivado éter ácido aromático de ligustrazina;



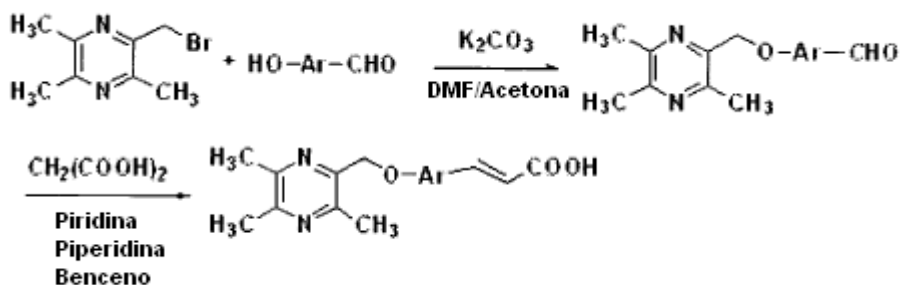
40

- (2) Hacer reaccionar el compuesto con una base o un ácido para obtener una sal.

8. El procedimiento según la reivindicación 7, en el que se prepara 2-bromometil-3,5,6-trimetilpirazina disolviendo ligustrazina anhidra dada en el esquema de reacción siguiente, NBS y benzoperóxido en  $\text{CCl}_4$ , con irradiación de una lámpara incandescente, calentando, haciendo reaccionar durante 10 h con circunfluencia hasta que la disolución de reacción se torna púrpura después de que la reacción haya finalizado, separando por filtración la succinimida generada para obtener un filtrado púrpura, reciclando el  $\text{CCl}_4$  por destilación a presión reducida para obtener un líquido viscoso púrpura, destilando a presión reducida y recogiendo una fracción de corte a 99-101°C / 2 mm de Hg para obtener un líquido incoloro de 2-bromometil-3,5,6-trimetilpirazina que tiene un punto de fusión de 41,2-44°C.



9. Un procedimiento para preparar un compuesto o sus sales medicinalmente aceptables según la reivindicación 1, en el que Ar es estirilo o 3-metoxiestirilo, que comprende las etapas de disolver un aldehído hidroxiaromático sustituido dado en el esquema de reacción siguiente y 2-bromometil-3,5,6-trimetilpirazina en un disolvente orgánico, preferiblemente DMF o acetona; añadir una base inorgánica u orgánica, preferiblemente  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ; calentar hasta 80-95°C, agitar para hacer reaccionar durante 6-12 h, filtrar, añadir agua al filtrado directamente o después de que el disolvente se haya separado por destilación a presión reducida, extraer con un disolvente orgánico, secar, reciclar el disolvente orgánico separándolo por evaporación a presión reducida para obtener una materia oleosa, separar y purificar la materia oleosa para obtener un derivado éter aldehído aromático de ligustrazina, añadir el derivado éter aldehído aromático de ligustrazina obtenido, ácido malónico, piridina, benceno y piperidina en cantidad catalítica a un reactor, agitar, calentar, hacer reaccionar con circunfluencia, separar el agua durante la reacción con un separador aceite-agua, enfriar a 80°C después que la reacción haya finalizado, añadir una disolución de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  al 30%, agitar durante 30 min, enfriar la disolución de reacción a temperatura ambiente, separar la capa de benceno, ajustar la fase acuosa a un pH de aproximadamente 4 con ácido clorhídrico, separar el sólido, lavar el sólido con agua fría, procesar por filtración a vacío, recristalizar en alcohol anhidro para obtener un derivado éter ácido aromático de ligustrazina.



25