

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 395 049**

51 Int. Cl.:

C07D 295/192 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.10.2006 E 06826616 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **06.08.2008 EP 1951699**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de derivados de ciclopropilamida**

30 Prioridad:

31.10.2005 US 731725 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

07.02.2013

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA NV (100.0%)
TURNHOUTSEWEG 30
2340 BEERSE, BE**

72 Inventor/es:

**MANI, NEELAKANDHA, S.;
PALMER, DAVID, C.;
PANDIT, CHENNAGIRI, R.;
REYES, MAYRA, B.;
XIAO, TONG y
CESCO-CANCIAN, SERGIO**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 395 049 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

Procedimiento para la preparación de derivados de ciclopropilamida

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a procedimientos para la preparación de derivados de ciclopropilamina, útiles para el tratamiento de trastornos y afecciones mediadas por el receptor de histamina.

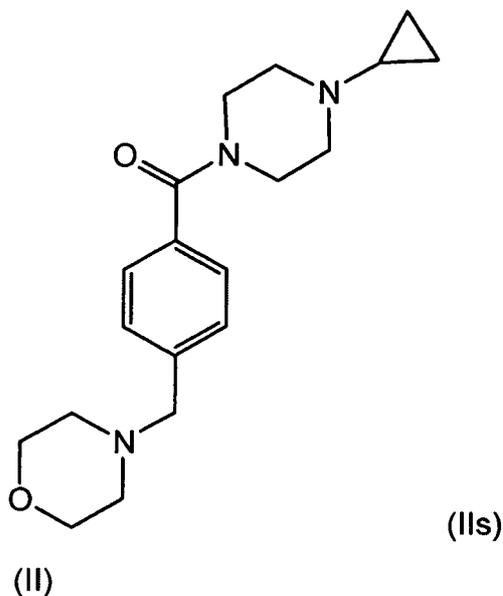
Antecedentes de la invención

10 La publicación de solicitud de patente de Estados Unidos 2004-0110746 A1, publicada el 21 de abril de 2005 (también publicada como publicación PCT WO 04/037801, 6 de mayo de 2004) divulga nuevos derivados de piperazinil y diazepanil benzamida útiles para el tratamiento de trastornos mediados por el receptor de histamina. Más específicamente, los compuestos son útiles para el tratamiento de trastornos y afecciones mediadas por el receptor de H3. Más particularmente, los compuestos son útiles para tratar o prevenir trastornos neurológicos incluyendo trastornos del dormir/despertar y la alerta/vigilia (por ejemplo, insomnio y desadaptación horaria), trastornos de hiperactividad con déficit de atención (THDA), trastornos del aprendizaje y la memoria, disfunción cognitiva, migraña, inflamación neurogénica, demencia, alteración cognitiva leve (pre-demencia), enfermedad de
15 Alzheimer, epilepsia, narcolepsia, trastornos de la alimentación, obesidad, mareo, vértigo, esquizofrenia, abuso de sustancias, trastornos bipolares, trastornos maníacos y depresión, así como otros trastornos mediados por el receptor de histamina H3 tales como respuesta alérgica en las vías respiratorias superiores, asma, prurito, congestión nasal y rinitis alérgica en un sujeto que lo necesite. Por ejemplo, procedimientos para prevenir, inhibir el progreso de, o tratar la respuesta alérgica de las vías respiratorias superiores, asma, prurito, congestión nasal y rinitis alérgica.
20

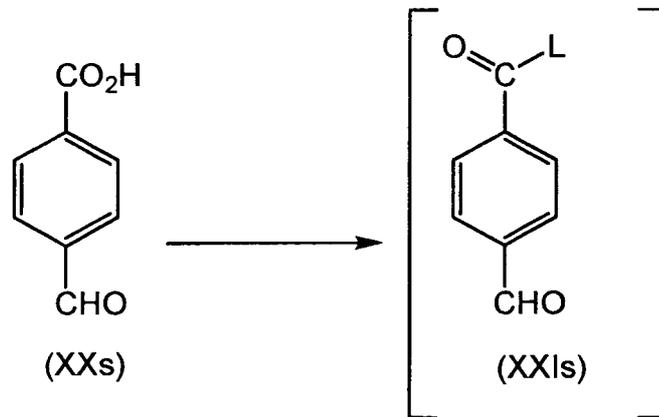
25 La publicación de solicitud de patente de Estados Unidos 2004-0110746 A1, publicada el 21 de abril de 2005 (también publicada como publicación PCT WO 04/037801, 6 de mayo de 2004) divulga un procedimiento para la preparación de las piperazinil y diazepanil benzamidas. Sigue existiendo una necesidad de procedimientos para la preparación de derivados de piperazinil y diazepanil benzamida que sean adecuados para aplicaciones a gran escala/comerciales.

Resumen de la invención

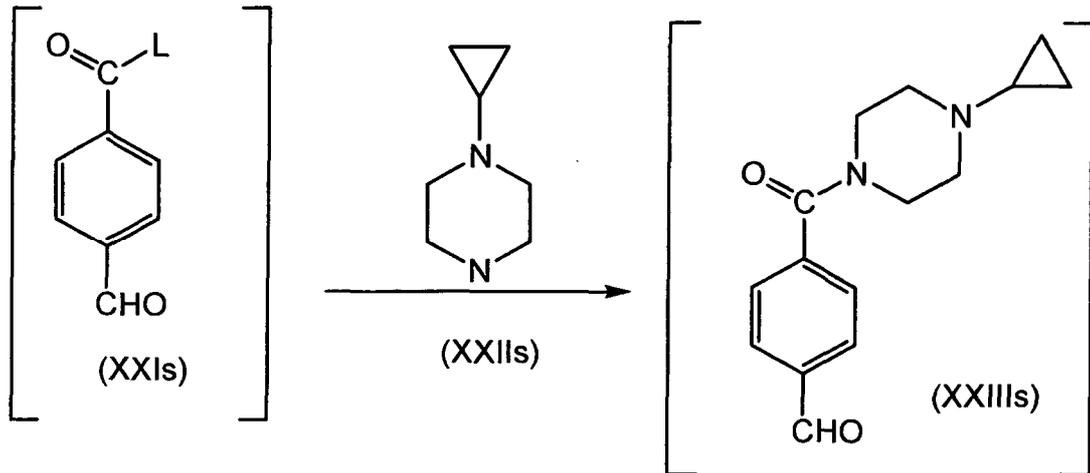
La presente invención se refiere adicionalmente a un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (IIs)



30 e hidratos, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; que comprende

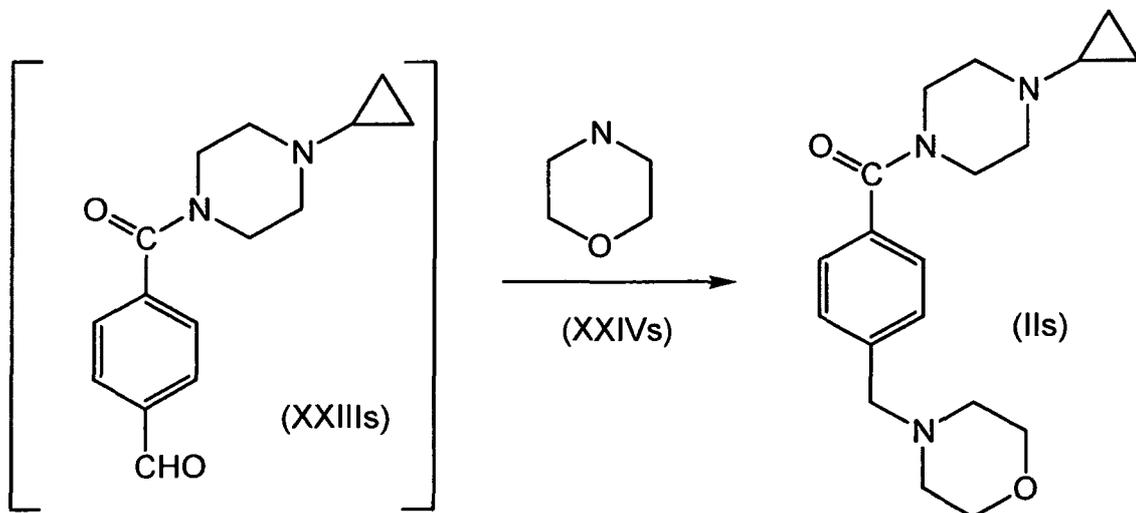


hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XXs); en un primer disolvente orgánico; para dar el compuesto correspondiente de fórmula (XXIs), en la que L es un grupo saliente; y en la que el compuesto de fórmula (XXIs) no está aislado;



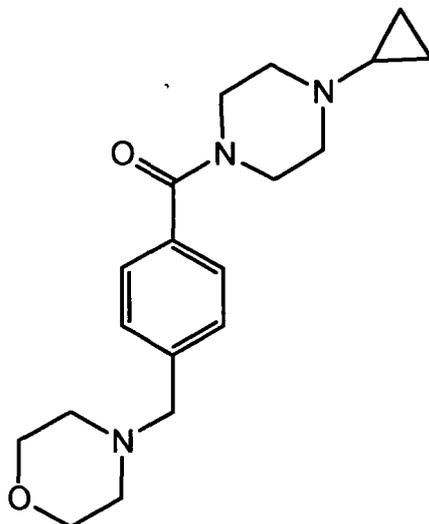
5

hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XXIIs) con un compuesto de fórmula (XXIIIs); en presencia de una base orgánica o inorgánica; en un segundo disolvente orgánico; para dar el compuesto correspondiente de fórmula (IIs); en la que el compuesto de fórmula (XXIIIs) no está aislado;



y hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XXIII) con un compuesto de fórmula (XXIV); en presencia de un agente reductor; en un tercer disolvente orgánico; para dar el compuesto correspondiente de fórmula (II).

En una realización, la presente invención se refiere a procedimientos para la preparación de un compuesto de fórmula (II)



(II)

5

también conocido como (4-ciclopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preferentemente la sal diclorhidrato.

10

Además, en el presente documento se desvela una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un producto preparado de acuerdo con cualquiera de los procedimientos descritos en el presente documento. También se desvela en el presente documento una composición farmacéutica fabricada mediante la mezcla de un producto preparado de acuerdo con cualquiera de los procedimientos descritos en el presente documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Además, en el presente documento se desvela un procedimiento para fabricar una composición farmacéutica que comprende mezclar un producto preparado de acuerdo con cualquiera de los procedimientos descritos en el presente documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15

20

En el presente documento también se desvelan procedimientos para tratar un trastorno mediado por histamina, preferiblemente, el receptor de H3 histamina, (seleccionado entre el grupo que consiste en trastornos neurológicos incluyendo trastornos del dormir/despertar y la alerta/vigilia (por ejemplo, insomnio y desadaptación horaria), trastornos de hiperactividad con déficit de atención (THDA), trastornos del aprendizaje y la memoria, disfunción cognitiva, migraña, inflamación neurogénica, demencia, alteración cognitiva leve (pre-demencia), enfermedad de Alzheimer, epilepsia, narcolepsia, trastornos de la alimentación, obesidad, mareo, vértigo, esquizofrenia, abuso de sustancias, trastornos bipolares, trastornos maniacos y depresión, así como otros trastornos mediados por el receptor de histamina H3 tales como respuesta alérgica de las vías respiratorias superiores, asma, prurito, congestión nasal y rinitis alérgica) que comprende administrar a un sujeto que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de un producto preparado de acuerdo con cualquiera de los procedimientos descritos en este documento o una composición farmacéutica como se ha descrito anteriormente.

25

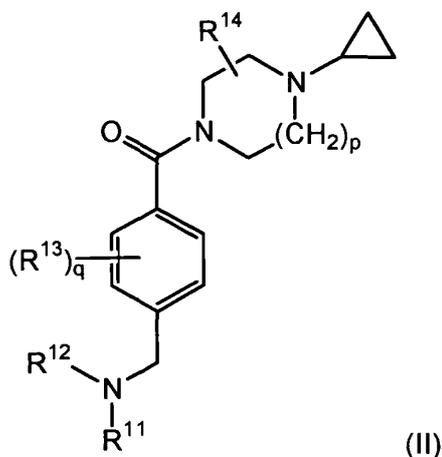
30

También se desvela en el presente documento el uso de un producto preparado de acuerdo con cualquiera de los procedimientos descritos en este documento en la preparación de un medicamento para tratar: (a) un trastorno del dormir/despertar, (b) un trastorno de la alerta/vigilia, (c) insomnio, (d) desadaptación horaria, (e) trastornos de hiperactividad con déficit de atención (THDA), (f) un trastorno del aprendizaje, (g) un trastorno de la memoria, (h) disfunción cognitiva, (i) migraña, (j) inflamación neurogénica, (k) demencia, (l) alteración cognitiva leve (pre-demencia), (m) enfermedad de Alzheimer, (n) epilepsia, (o) narcolepsia, (p) un trastorno de la alimentación, (q) obesidad, (r) mareo, (s) vértigo, (t) esquizofrenia, (u) abuso de sustancias, (v) trastorno bipolar, (w) trastorno maniaco, (x) depresión, (y) respuesta alérgica de las vías respiratorias superiores, (z) asma, (aa) prurito, (bb) congestión nasal o (cc) rinitis alérgica, en un sujeto que lo necesite.

35

Descripción detallada de la invención

En el presente documento se desvelan procedimientos para la preparación de compuestos de fórmula (II)



en la que p, R¹⁴, c, R¹³, R¹¹ y R¹² son como se definen en el presente documento, útiles para el tratamiento de trastornos y afecciones moduladas por un receptor de histamina.

5 Como se usa en el presente documento, los términos "**que incluye**", "**que contiene**" y "**que comprende**" se usan en el presente documento en su sentido abierto y no limitante.

El término "**alquilo**" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquilo ejemplares incluyen metilo (Me, que también puede representarse estructuralmente por "/"), etilo (Et), n-propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo (tBu), pentilo, isopentilo, terc-pentilo, hexilo, isohexilo, y similares.

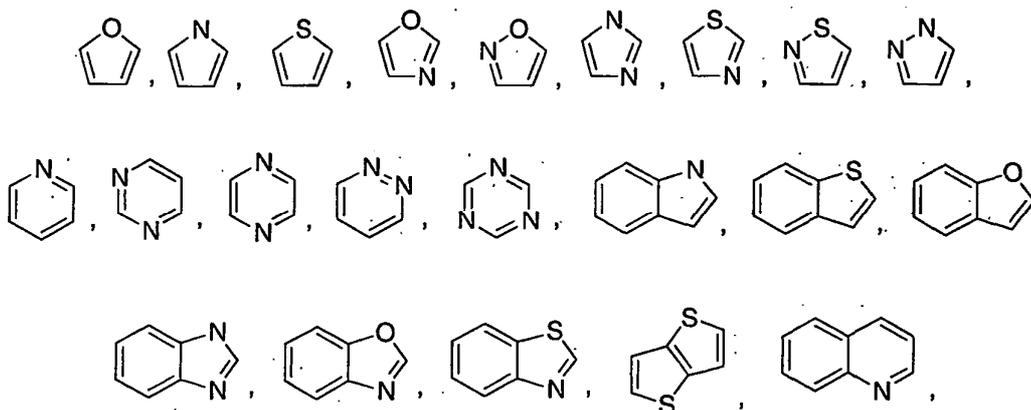
10 El término "**alquileo**" se refiere a un grupo alquilo divalente de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquileo ejemplares incluyen metileno, etileno, propileno, y similares.

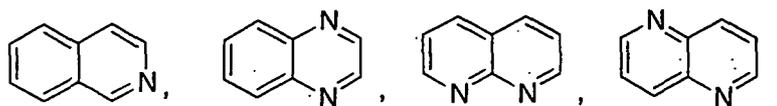
15 El término "alqueniilo" se refiere a un grupo alqueniilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 12 átomos de carbono en la cadena. (El doble enlace del grupo alqueniilo está formado por dos átomos de carbono sp² hibridados). Los grupos alqueniilo ilustrativos incluyen prop-2-enilo, but-2-enilo, but-3-enilo, 2-metilprop-2-enilo, hex-2-enilo, y similares.

El término "alquinilo" se refiere a un grupo alquinilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 12 átomos de carbono en la cadena. (El triple enlace del grupo alquinilo está formado por dos átomos de carbono sp hibridados). Los grupos alquinilo ilustrativos incluyen prop-2-inilo, but-2-inilo, but-3-inilo, 2-metilbut-2-inilo, hex-2-inilo, y similares.

20 El término "arilo" se refiere a un carbociclo monocíclico, o policíclico condensado o espiro aromático (teniendo la estructura de anillos átomos en el anillo que son todos carbono) que tiene de 3 a 12 átomos en el anillo por anillo. (Los átomos de carbono en los grupos arilo están sp² hibridados). Los ejemplos ilustrativos de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, antracenoilo; fenantrenilo, y similares.

25 El término "heteroarilo" se refiere a un heterociclo monocíclico, o bicíclico o policíclico condensado aromático (teniendo la estructura de anillos átomos en el anillo seleccionados entre átomos de carbono, así como heteroátomos de nitrógeno, oxígeno y azufre) que tiene de 3 a 12 átomos en el anillo por anillo. Los ejemplos ilustrativos de grupos heteroarilo incluyen los siguientes restos:

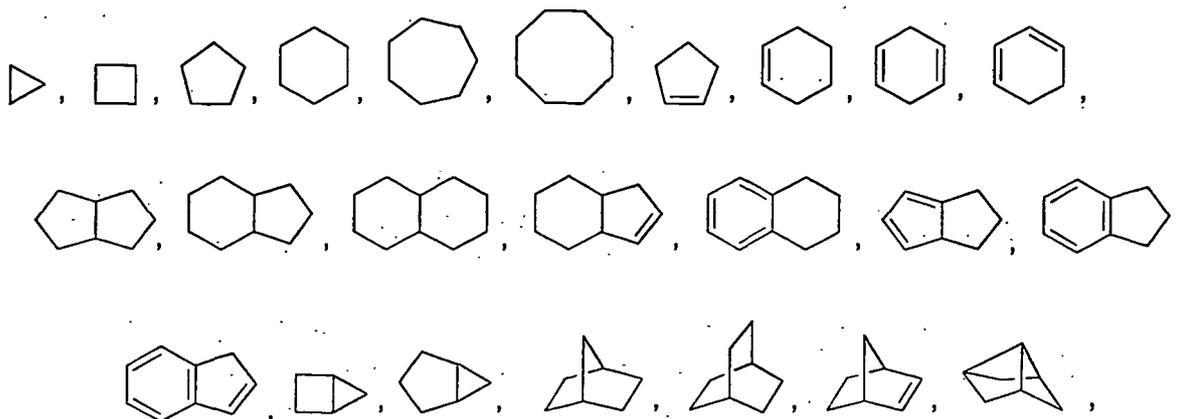




y similares.

El término "cicloalquilo" se refiere a un carbociclo saturado o parcialmente saturado, monocíclico o condensado o espiro policíclico, que tiene de 3 a 12 átomos en el anillo por anillo. Los ejemplos ilustrativos de grupos cicloalquilo incluyen los siguientes restos:

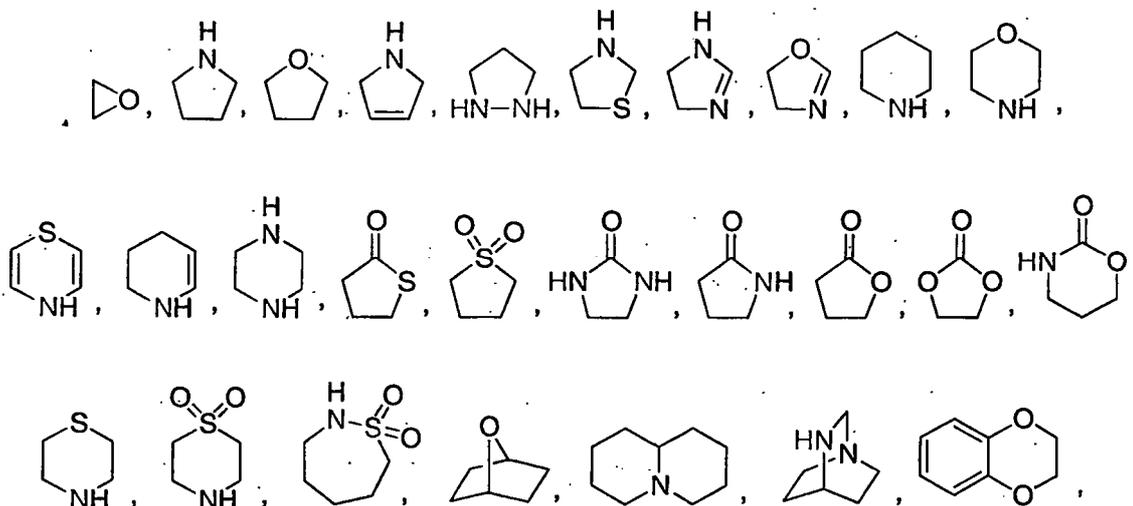
5



y similares.

Un "heterocicloalquilo" se refiere a una estructura de anillos monocíclica, o condensada o espiro policíclica, que está saturada o parcialmente saturada y tiene de 3 a 12 átomos en el anillo seleccionados entre átomos de C y heteroátomos de N, O y S. Los ejemplos ilustrativos de grupos heterocicloalquilo incluyen:

10



y similares.

El término "**halógeno**" representa cloro, flúor, bromo o yodo. El término "halo" representa cloro, flúor, bromo o yodo.

15 El término "**sustituido**" significa que el grupo o resto especificado tiene uno o más sustituyentes. La expresión "**sin sustituir**" significa que el grupo especificado no tiene sustituyentes. La expresión "**opcionalmente sustituido**" significa que el grupo especificado está sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes.

Cuando se usa el término "sustituido" para describir un sistema estructural, la sustitución aparecerá en cualquier posición permitida por la valencia en el sistema.

Las abreviaturas usadas en la memoria descriptiva, particularmente en los Esquemas y los Ejemplos, son como se indican a continuación:

CDI	=	N,N'-Carbonildiimidazol
DCM	=	Diclorometano
DIPEA	=	Diisopropil etil amina
DMF	=	Dimetilformamida
DSC	=	Calorimetría Diferencia de Barrido
DVS	=	Sorción Dinámica de Vapores
EDCI	=	Clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
Et ₂ O	=	Éter dietílico
EtOAc	=	Acetato de etilo
EtOH	=	Etanol
HOBt	=	1-Hidroxibenzotriazol
HPLC	=	Cromatografía Líquida de Alto Rendimiento
MeOH	=	Metanol
MTBE	=	Metil t-Butil Éter
NaBH(OAc) ₃	=	Triacetoxiborohidruro sódico
RMN	=	Resonancia Magnética Nuclear
OBt	=	-O-(1-benzotriazolilo)
HR	=	Humedad Relativa
TEA o Et ₃ N	=	Trietilamina
THF	=	Tetrahidrofurano
TLC	=	Cromatografía de Capa Fina
XRD	=	Difracción de Rayos X

Con referencia a los sustituyentes, el término "**independientemente**" significa que cuando es posible más de uno de dichos sustituyentes, dichos sustituyentes pueden ser el mismo o diferentes entre sí.

- 5 El término "**sujeto**", como se usa en el presente documento, se refiere a un animal, preferentemente un mamífero, mucho más preferentemente un ser humano, que ha sido objeto de tratamiento, observación o experimento.

- 10 La expresión "**cantidad terapéuticamente eficaz**", como se usa en el presente documento, se refiere a la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un sistema tisular, un animal o un ser humano que se espera por un investigador, veterinario, médico u otro especialista, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno que se está tratando.

Como se usa en el presente documento, el término "**composición**" pretende incluir un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que se obtenga, directamente o indirectamente, a partir de combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

- 15 Con el fin de proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas dadas en el presente documento no se califican con el término "**aproximadamente**". Se entenderá que si el término "aproximadamente" se usa de forma explícita o no, cada cantidad dada en el presente documento hará referencia al valor dado real, y también servirá para referirse a la aproximación a tal valor dado que se podría inferir razonablemente en base al experto en la técnica, incluyendo aproximaciones debido a las condiciones experimentales y/o de medición para tal valor dado.

20 Como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, la expresión "**grupo saliente**" se referirá a un átomo o grupo cargado o no cargado que sale durante una reacción de sustitución o de desplazamiento. Los ejemplos adecuados incluyen, pero sin limitación, Br, Cl, imidazolilo, y similares.

- 25 Cuando los compuestos preparados mediante los procedimientos de acuerdo con esta invención tienen al menos un **centro quiral**, por consiguiente, pueden existir en forma de enantiómeros. Cuando los compuestos poseen dos o más centros quirales, pueden existir adicionalmente en forma de diastereómeros. Debe apreciarse que todos estos isómeros y mezclas de los mismos se incluyen dentro del alcance de la presente divulgación. Preferentemente, cuando el compuesto está presente en forma de enantiómero, el enantiómero está presente en un exceso enantiomérico mayor o igual a aproximadamente el 80%, más preferentemente, en un exceso enantiomérico mayor o igual a aproximadamente el 90%, aún más preferentemente, en un exceso enantiomérico mayor o igual a aproximadamente el 95%, aún más preferentemente, en un exceso enantiomérico mayor o igual a aproximadamente el 98%, mucho más preferentemente, en un exceso enantiomérico mayor o igual a aproximadamente el 99%. De forma análoga, cuando el compuesto está presente en forma de diastereómero, el diastereómero está presente en un exceso diastereomérico mayor o igual a aproximadamente el 80%, más preferentemente, en un exceso diastereomérico mayor o igual a aproximadamente el 90%, aún más preferentemente, en un exceso diastereomérico mayor o igual a aproximadamente el 95%, aún más preferentemente, en un exceso diastereomérico mayor o igual a aproximadamente el 98%, mucho más preferentemente, en un exceso diastereomérico mayor o igual a

aproximadamente el 99%.

Además, algunas de las formas cristalinas para los compuestos preparados mediante los procedimientos de la presente invención pueden existir como polimorfos y como tales pretenden incluirse en la presente invención. Además, algunos de los compuestos preparados mediante los procedimientos de la presente invención pueden formar solvatos con agua (es decir, hidratos) o disolventes orgánicos comunes.

Un experto en la técnica reconocerá que cuando una etapa de reacción de la presente invención puede realizarse en una diversidad de disolventes o sistemas de disolventes, dicha etapa de reacción también puede realizarse en una mezcla de disolventes o sistemas de disolventes adecuados.

Cuando los procedimientos para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención dan lugar a mezclas de estereoisómeros, estos isómeros pueden separarse mediante técnicas convencionales, tales como cromatografía preparativa. Los compuestos pueden prepararse en forma racémica, o pueden prepararse individual enantiómeros mediante síntesis enantioespecífica o por resolución. Por ejemplo, los compuestos pueden resolverse en sus enantiómeros de componentes mediante técnicas convencionales, tales como la formación pares diastereoméricos mediante formación de sales con un ácido ópticamente activo, tal como ácido (-)-di-p-toluoil-D-tartárico y/o ácido (+)-di-p-toluoil-L-tartárico seguido de cristalización fraccional y la regeneración de la base libre. Los compuestos también pueden resolverse mediante la formación de ésteres diastereoméricos o amidas seguido de separación cromatográfica y eliminación del auxiliar quiral. Como alternativa, los compuestos pueden resolverse usando una columna de HPLC quiral.

Durante cualquiera de los procedimientos para la preparación de los compuestos de la presente invención, puede ser necesario y/o deseable proteger los grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas de interés. Esto puede conseguirse por medio de grupos protectores convencionales, tales como los descritos en Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991. Los grupos protectores pueden eliminarse en una fase posterior conveniente usando procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, un experto en la técnica reconocerá que en los procedimientos de la presente invención, puede ser necesario y/o deseable proteger grupos de sustituyentes, tales como (alquilcarbonil C₁₋₈)alquilo C₁₋₈.

También se desvelan en el presente documento **profármacos** de los compuestos preparados mediante los procedimientos de esta invención. En general, dichos profármacos serán derivados funcionales de los compuestos que pueden convertirse fácilmente *in vivo* en el compuesto requerido. Por lo tanto, en los procedimientos de tratamiento desvelados en el presente documento, el término "administración" incluirá el tratamiento de los diversos trastornos descritos con el compuesto desvelado específicamente o con un compuesto que puede no desvelarse específicamente, pero que se convierte en el compuesto especificado *in vivo* después de su administración al paciente. Por ejemplo, se describen procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármacos adecuados en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Para su uso en medicina, las sales de los compuestos preparados mediante los procedimientos de esta invención se refieren a "**sales farmacéuticamente aceptables**" no tóxicas. Sin embargo, pueden ser útiles otras sales en la preparación de compuestos de acuerdo con esta invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos incluyen sales de adición de ácidos que, por ejemplo, pueden formarse mezclando una solución del compuesto con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable, tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido fosfórico. Además, cuando los compuestos preparados mediante los procedimientos de la invención llevan un resto ácido, las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los mismos pueden incluir sales de metales alcalinos, por ejemplo, sales sódicas o potásicas; sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo, sales cálcicas o magnésicas; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo, sales de amonio cuaternario. Por lo tanto, las sales farmacéuticamente aceptables representativas incluyen las que se indican a continuación:

acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, edetato cálcico, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicililarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, bromuro de metilo, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, sal de N-metilglucamina amonio, oleato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, sulfato, subacetato, succinato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato, trietyoduro y valerato.

Los ácidos y bases representativos que pueden usarse en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen los que se indican a continuación:

los ácidos incluyen ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, aminoácidos acilados, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido L-aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido (+)-canfórico, ácido canforsulfónico, ácido (+)-(1 S)-canfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido

5 caprílico, ácido cinnámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido D-glucónico, ácido D-glucorónico, ácido L-glutámico, ácido α -oxo-glutárico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido (+)-L-láctico, ácido (\pm)-DL-láctico, ácido lactobiónico, ácido maleico, ácido (-)-L-málico, ácido malónico, ácido (\pm)-DL-mandélico, ácido metanosulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido fosfórico, ácido L-piroglutámico, ácido salicílico, ácido 4-amino-salicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tánico, ácido (+)-L-tartárico, ácido tiocianico, ácido p-toluenosulfónico y ácido undecilénico; y

10 las bases incluyen amoniaco, L-arginina, benetamina, benzatina, hidróxido cálcico, colina, deanol, dietanolamina, dietilamina, 2-(dietilamino)-etanol, etanolamina, etilendiamina, N-metil-glucamina, hidrabamina, 1H-imidazol, L-lisina, hidróxido de magnesio, 4-(2-hidroxietil)-morfolina, piperazina, hidróxido potásico, 1-(2-hidroxietil)-pirrolidina, amina secundaria, hidróxido sódico, trietanolamina, trometamina e hidróxido de cinc.

15 También se desvelan en el presente documento procedimientos para la preparación de compuestos de fórmula (II), o un enantiómero, diastereómero, hidrato, solvato de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable, amida o éster de los mismos, en la que R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , p y q tienen cualquiera de los significados que se han definido anteriormente en el presente documento y equivalentes de los mismos, o al menos uno de las siguientes asignaciones y equivalentes de los mismos. Dichas asignaciones pueden usarse cuando sea apropiado con
20 cualquiera de las definiciones, reivindicaciones o realizaciones definidas en el presente documento:

También se desvelan en el presente documento procedimientos para la preparación de compuestos de fórmula (II), en la que p es 1.

25 También se desvelan en el presente documento procedimientos para la preparación de compuestos de fórmula (II), en la que cada uno de R^{11} y R^{12} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, azetidino, pirrolidino, piperidino, morfolino y tiomorfolino, cada uno opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente.

30 También se desvelan en el presente documento procedimientos para la preparación de compuestos de fórmula (II), en la que R^{11} y R^{12} tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman 2-metilpirrolidino, 3-hidroxipirrolidino, 3-dimetilaminopirrolidino, 2,5-dimetilpirrolidino, 2-trifluorometilpirrolidino, 2-hidroximetilpirrolidino, piperidino, 4-fluoropiperidino, 3,3-difluoropiperidino, 4,4-difluoropiperidino, 3-trifluorometilpiperidino, 4-trifluorometilpiperidino, morfolino, 3-hidroxipiperidino, 4-hidroxipiperidino, 2-hidroximetilpiperidino, 3-hidroximetilpiperidino, 4-hidroximetilpiperidino, 4-hidroxietilpiperidino, 3-metilmorfolin-4-ilo, 3-hidroximetilmorfolin-4-ilo, 2-hidroximetilmorfolin-4-ilo, 2,6-dimetilmorfolin-4-ilo, tiomorfolino, 1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilo o 2-metilmorfolin-4-ilo.

35 También se desvelan en el presente documento procedimientos para la preparación de compuestos de fórmula (II), en la que R^{11} y R^{12} tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman piperidino, 4-fluoropiperidino, 4,4-difluoropiperidino, morfolino o 3-metilmorfolin-4-ilo. En otra realización, la presente invención se refiere a procedimientos para la preparación de compuestos de fórmula (II), en la que R^{11} y R^{12} tomados junto al nitrógeno al que están unidos forman morfolino.

40 También se desvelan en el presente documento procedimientos para la preparación de compuestos de fórmula (II), en la que cada R^{13} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en metilo, metoxi y flúor.

También se desvelan en el presente documento procedimientos para la preparación de compuestos de fórmula (II), en la que q es 0.

45 También se desvelan en el presente documento procedimientos para la preparación de compuestos de fórmula (II), en la que R^{14} es -H o metilo.

También se desvelan en el presente documento procedimientos para la preparación de compuestos de fórmula (II) que satisfacen una cualquiera de las combinaciones de definiciones dadas en el presente documento y equivalentes de los mismos.

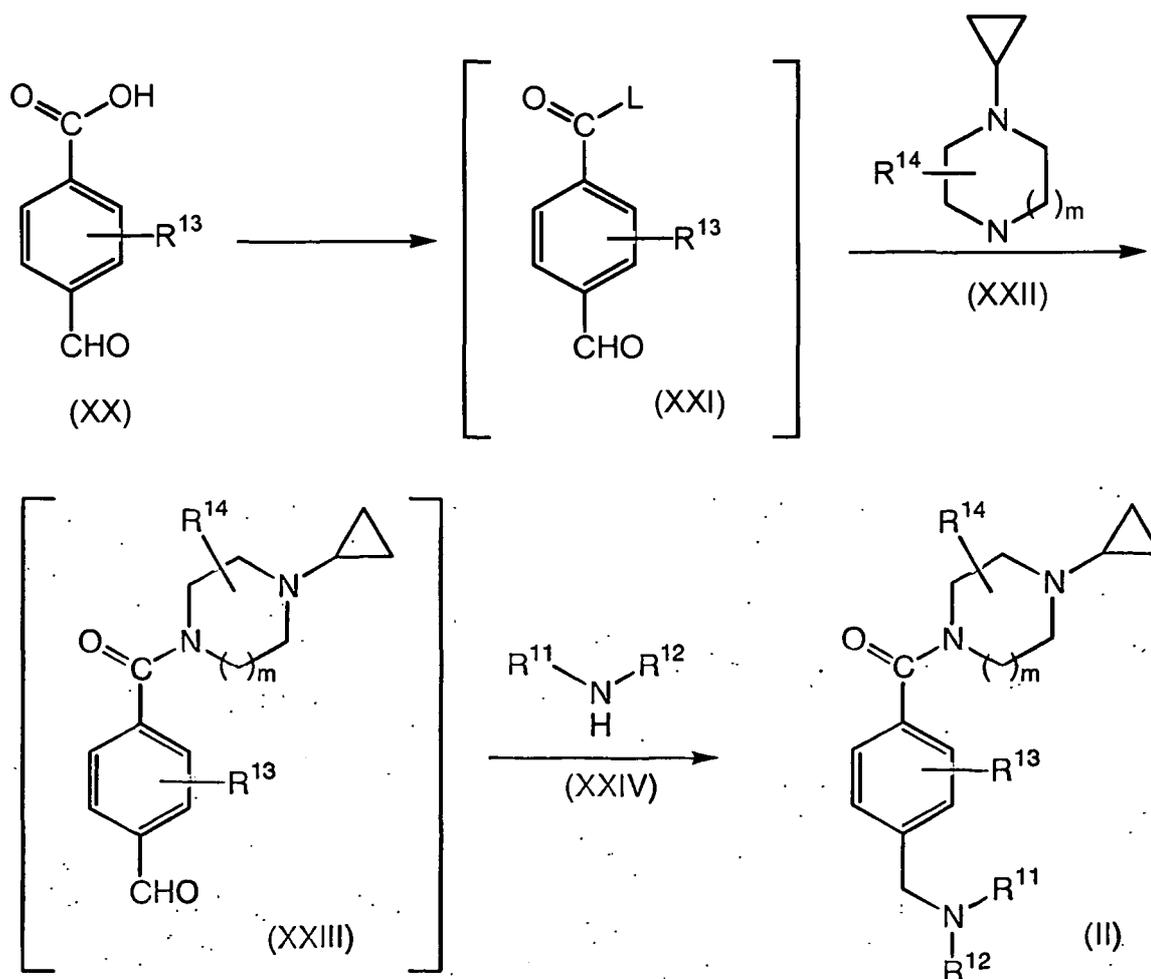
50 La presente invención se refiere a procedimientos para la preparación de compuestos de fórmula (II) seleccionados entre el grupo que consiste en (4-ciclopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona y diclorhidrato de (4-ciclopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona.

55 Los compuestos preparados por los procedimientos de la presente invención son moduladores del receptor de histamina H3, y por tanto, los compuestos son útiles en el tratamiento de patologías en las que está implicado el receptor de histamina H3. Particularmente, los compuestos pueden usarse en procedimientos para tratar o prevenir trastornos neurológicos o neuropsiquiátricos incluyendo trastornos del dormir/despertar y la alerta/vigilia (por ejemplo, insomnio y desadaptación horaria), trastornos de hiperactividad con déficit de atención (THDA), trastornos del aprendizaje y la memoria, disfunción cognitiva, migraña, inflamación neurogénica, demencia, alteración cognitiva

5 leve (pre-demencia), enfermedad de Alzheimer, epilepsia, narcolepsia con o sin cataplexia asociada, cataplexia, trastornos de la homeostasis del dormir/despertar, somnolencia idiopática, somnolencia excesiva durante el día (SED), trastornos del ritmo circadiano, trastornos del sueño/fatiga, fatiga, somnolencia asociada con apnea del sueño, alteración del sueño debido a cambios hormonales perimenopáusicos, fatiga relacionada con el Parkinson, fatiga relacionada con EM, fatiga relacionada con depresión, fatiga inducida por quimioterapia, trastornos de la alimentación, obesidad, mareo, vértigo, esquizofrenia, abuso de sustancias, trastornos bipolares, trastornos maníacos y depresión, así como otros trastornos en los que está implicado el receptor de histamina H3, tales como respuesta alérgica de las vías respiratorias superiores, asma, prurito, congestión nasal y rinitis alérgica en un sujeto que lo necesite. Por ejemplo, la invención presenta procedimientos para prepara compuestos para su uso en procedimientos para prevenir, inhibir el progreso de, o tratar la respuesta alérgica de las vías respiratorias superiores, asma, prurito, congestión nasal y rinitis alérgica. La somnolencia excesiva durante el día (SED) puede suceder con o sin apnea del sueño asociada, trabajo a turnos, fibromialgia, EM, y similares.

15 La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (II). El procedimiento de la presente invención es ventajoso con fines a gran escala y/o comerciales porque no requiere aislamiento y/o purificación de los intermedios oleosos; y no requiere cromatografía en columna que no es práctica y tiene un coste altamente prohibitivo a gran escala y/o a escala comercial. Además, el procedimiento de la presente invención puede completarse en un único sistema de disolvente, mientras que un procedimiento similar, desvelado en la publicación de solicitud de patente de Estados Unidos 2004-0010746 A1, publicada el 21 de abril de 2005 (también publicada como publicación PCT WO 2004/037801, del 6 de mayo de 2004) requerirá múltiples disolventes (incluyendo disolventes de tratamiento de reacción y de extracción) si se aplica a los compuestos de fórmula (II).

20 En el presente documento se desvela un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (II), como se describe en más detalle en el Esquema 1 que se muestra a continuación.



Esquema 1

5 Por consiguiente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XX), un compuesto conocido o un compuesto preparado mediante procedimientos conocidos, se activa de acuerdo con procedimientos conocidos, en un primer disolvente orgánico; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XXI), en la que L es un grupo saliente adecuado tal como cloro, bromo, -OC(O)O-alquilo C₁₋₄, OBt (en la que el agente de activación es HOBT), -imidazolidina (en la que el agente de activación es CDI), y similares; preferentemente cloro.

10 Por ejemplo, cuando L es cloro, el compuesto de fórmula (XX) se hace reaccionar con un agente de cloración adecuado, tal como cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo, oxiclورو de fósforo, y similares, preferentemente aproximadamente 1,05 equivalentes de cloruro de oxalilo en presencia de una cantidad catalítica de DMF; en un disolvente orgánico, tal como THF, tolueno, diclorometano, dicloroetano, acetonitrilo, y similares, preferentemente THF. Como alternativa, el compuesto de fórmula (XX) se hace reaccionar con reactivo de Vilsmeier (cloruro de clorometileno-dimetil-amonio) en un disolvente orgánico, tal como DCM; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0 °C a aproximadamente temperatura ambiente.

El compuesto de fórmula (XXI) no está aislado.

15 El compuesto de fórmula (XXI) se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XXII), un compuesto conocido o un compuesto preparado mediante procedimientos conocidos, en la que el compuesto de fórmula (XXII) está presente preferentemente en una cantidad igual a aproximadamente un equivalente, más preferentemente aproximadamente 0,95 equivalentes; en presencia de una base orgánica o inorgánica (sólida o acuosa), tal como TEA, DIPEA, piridina, NaOH, KOH, carbonato sódico, carbonato potásico, y similares, preferentemente NaOH acuoso al 50%; en la que la base es orgánica, preferentemente en ausencia de agua; en un
20 segundo disolvente orgánico, tal como THF, tolueno, acetonitrilo, y similares, preferentemente THF; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XXIII).

El compuesto de fórmula (XXIII) no está aislado.

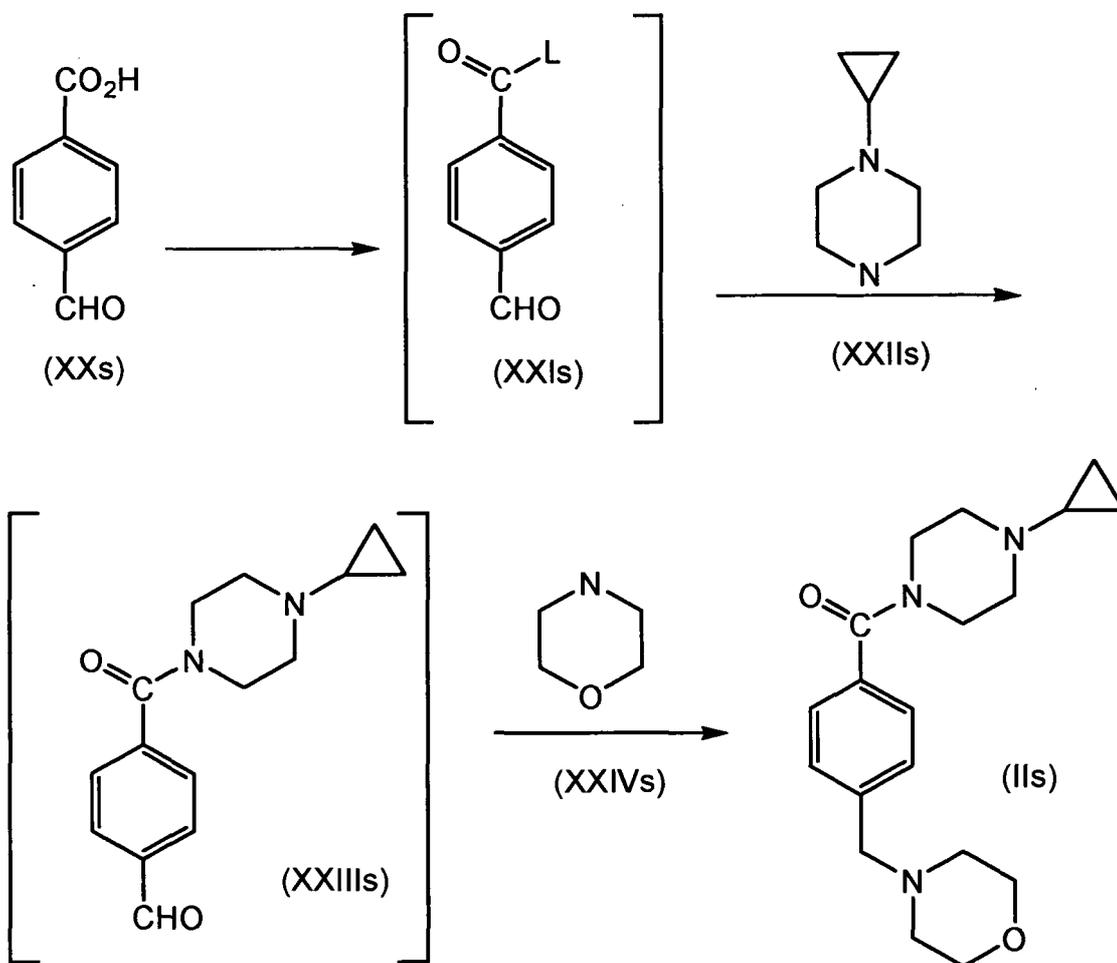
25 El compuesto de fórmula (XXIII) se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XXIV), un compuesto conocido o un compuesto preparado mediante procedimientos conocidos, en la que el compuesto de fórmula (XXIV) está presente preferentemente en una cantidad de más de aproximadamente un equivalente, más preferentemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 equivalentes, aún más preferentemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5 equivalentes, mucho más preferentemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2
30 equivalentes; en presencia de un agente reductor, tal como NaBH(OAc)₃, NaBH₄, cianoborohidruro sódico, y similares, preferentemente, NaBH(OAc)₃; en la que el agente reductor está presente preferentemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 equivalentes, más preferentemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,25 a aproximadamente 1,5 equivalentes; en un tercer disolvente orgánico, tal como THF, tolueno, acetonitrilo, y similares, preferentemente, THF; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (II).

35 El compuesto de fórmula (II) está, además, opcionalmente aislado y/o purificado de acuerdo con procedimientos conocidos. Como alternativa, el compuesto de fórmula (II) no está aislado ni purificado, en su lugar, el compuesto de fórmula (II) se hace reaccionar de acuerdo con procedimientos conocidos, para producir una sal farmacéuticamente aceptable correspondiente del compuesto de fórmula (II).

40 Preferentemente, el primer disolvente orgánico, el segundo disolvente orgánico y el tercer disolvente orgánico son el mismo. Preferentemente, la conversión del compuesto de fórmula (XX) en el compuesto correspondiente de fórmula (II) se completa en un único sistema de disolventes.

45 De acuerdo con la divulgación, el compuesto de fórmula (II) se hace reaccionar adicionalmente con un ácido farmacéuticamente aceptable adecuadamente seleccionado para producir la sal farmacéuticamente aceptable correspondiente del compuesto de fórmula (II). En una realización de la presente invención, el compuesto de fórmula (II) no está aislado y se hace reaccionar con un ácido farmacéuticamente aceptable adecuadamente seleccionado para producir la sal farmacéuticamente aceptable correspondiente del compuesto de fórmula (II).

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (IIs), también conocido como (4-ciclopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona, como se describe en más detalle en el Esquema 2 que muestra a continuación.



Esquema 2

5 Por consiguiente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XXs), también conocido como 4-formilbenzaldehído, un compuesto conocido, se activa de acuerdo con procedimientos conocidos, en un primer disolvente orgánico, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XXIs), en la que L es cloro.

10 Por ejemplo, el compuesto de fórmula (XXs) se hace reaccionar con un agente de cloración adecuado, tal como cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo, oxiclorigeno de fósforo, y similares, preferentemente aproximadamente 1,05 equivalentes de cloruro de oxalilo en presencia de una cantidad catalítica de DMF; en un disolvente orgánico, tal como THF, tolueno, diclorometano, dicloroetano, acetonitrilo, y similares, preferentemente THF. Como alternativa, el compuesto de fórmula (XXs) se hace reaccionar con reactivo de Vilsmeier (cloruro de clorometileno-dimetil-amonio) en un disolvente orgánico, tal como DCM; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0 °C a aproximadamente temperatura ambiente.

El compuesto de fórmula (XXIs) no está aislado.

15 El compuesto de fórmula (XXIs) se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XXIIs), también conocido como N-ciclopropil-piperazina, un compuesto conocido, en la que el compuesto de fórmula (XXIIs) está presente preferentemente en una cantidad igual a aproximadamente un equivalente, más preferentemente aproximadamente 0,95 equivalentes; en presencia de una base orgánica o inorgánica (sólida o acuosa), tal como TEA, DIPEA, piridina, NaOH, KOH, carbonato sódico, carbonato potásico, y similares, preferentemente NaOH acuoso al 50%; en la que la base es orgánica, preferentemente en ausencia de agua; en un segundo disolvente orgánico, tal como THF, tolueno, acetonitrilo, y similares, preferentemente THF; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XXIIIs), también conocido como 4-(4-isopropil-piperazin-1-carbonil)-benzaldehído.

El compuesto de fórmula (XXIIIs) no está aislado.

25 El compuesto de fórmula (XXIIIs) se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XXIVs), también conocido como morfolina, un compuesto conocido, en la que el compuesto de fórmula (XXIVs) está presente preferentemente en una cantidad de más de aproximadamente un equivalente, más preferentemente en

- una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 equivalentes, aún más preferentemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5 equivalentes, mucho más preferentemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2 equivalentes; en presencia de un agente reductor, tal como $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, NaBH_4 , cianoborohidruro sódico, y similares, preferentemente, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$; en la que el agente reductor está presente preferentemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 equivalentes, más preferentemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,25 a aproximadamente 1,5 equivalentes; en un tercer disolvente orgánico, tal como THF, tolueno, acetonitrilo, y similares, preferentemente, THF; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (IIs), también conocido como (4-ciclopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-metanona.
- 5 El compuesto de fórmula (IIs) se aísla y/o se purifica opcionalmente de forma adicional de acuerdo con procedimientos conocidos. Como alternativa, el compuesto de fórmula (IIs) no está aislado ni purificado, en su lugar, el compuesto de fórmula (IIs) se hace reaccionar de acuerdo con procedimientos conocidos, para producir un sal farmacéuticamente aceptable correspondiente del compuesto de fórmula (IIs).

El primer disolvente orgánico, el segundo disolvente orgánico y el tercer disolvente orgánico son iguales.

- 15 En una realización de la presente invención, el compuesto de fórmula (IIs) se hace reaccionar adicionalmente con un ácido farmacéuticamente aceptable seleccionado adecuadamente para producir la sal farmacéuticamente aceptable correspondiente del compuesto de fórmula (IIs). En una realización de la presente invención, el compuesto de fórmula (IIs) no está aislado y se hace reaccionar con un ácido farmacéuticamente aceptable seleccionado adecuadamente para producir la sal farmacéuticamente aceptable correspondiente del compuesto de fórmula (IIs).
- 20 Preferentemente, el compuesto de fórmula (IIs) se aísla de acuerdo con procedimientos conocidos, por ejemplo mediante evaporación de disolventes. El compuesto de fórmula (IIs) puede hacerse reaccionar adicionalmente de forma opcional de acuerdo con procedimientos conocidos, para producir su sal farmacéuticamente correspondiente, preferentemente su sal diclorhidrato correspondiente.

- 25 Los compuestos o composiciones preparadas por los procedimientos de la invención pueden formularse y administrarse por cualquier vía de administración convencional incluyendo, aunque sin limitación, administración intravenosa, oral, subcutánea, intramuscular, intradérmica y parenteral. La cantidad del compuesto que es eficaz para tratar cada afección puede variar, y puede determinarla un especialista en la técnica.

- 30 En este documento también se desvelan composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos preparados por los procedimientos de la presente invención en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable y opcionalmente agentes farmacéuticos adicionales tales como antagonistas de H1 o ISRS (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina). Preferiblemente estas composiciones están en formas monodosis tales como píldoras, comprimidos, comprimidos oblongos, cápsulas (incluyendo cada una formulaciones de liberación inmediata, liberación temporalizada y liberación sostenida), polvos, gránulos, soluciones o suspensiones parenterales estériles (incluyendo jarabes y emulsiones), aerosol de dosis medida o pulverizaciones líquidas, gotas,
- 35 ampollas, dispositivos de autoinyección o supositorios; para administración oral, parenteral, intranasal, sublingual o rectal, o para administración por inhalación o insuflación. Como alternativa, la composición puede presentarse en una forma adecuada para administración una vez a la semana o una vez al mes; por ejemplo, una sal insoluble del compuesto activo, tal como la sal decanoato, puede adaptarse para proporcionar una preparación de depósito para inyección intramuscular. Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, el principal ingrediente activo se mezcla con un vehículo farmacéutico, por ejemplo, ingredientes convencionales para la formación de comprimidos tales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato dicálcico o gomas, y otros diluyentes farmacéuticos, por ejemplo agua, para formar una composición de pre-
- 40 formulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto preparado por los procedimientos de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Cuando se hace referencia a estas composiciones de pre-formulación como homogéneas, se entiende que el ingrediente activo se dispersa uniformemente en toda la composición de modo que la composición pueda subdividirse fácilmente en formas de dosificación igualmente eficaces tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. La composición de pre-formulación sólida entonces se subdivide en formas monodosis del tipo descrito anteriormente que contienen de 5 a
- 45 aproximadamente 1000 mg del ingrediente activo preparado por los procedimientos de la presente invención. Ejemplos incluyen 5 mg, 7 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 35 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 120 mg, 150 mg, y etc. Los comprimidos o píldoras de las composiciones descritas pueden recubrirse o componerse de otro modo para proporcionar una forma de dosificación que produzca la ventaja de acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender un componente de dosificación interno y uno de dosificación externo, estando el último en forma de una envuelta sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica, que
- 50 sirve para resistir la desintegración en el estómago y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o se retarde su liberación. Puede usarse una diversidad de materiales para dichas capas o recubrimientos entéricos, incluyendo dichos materiales varios ácidos poliméricos con materiales tales como goma-laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

- 60 Las formas líquidas en las que los compuestos y composiciones preparadas por los procedimientos de la presente invención pueden incorporarse para administración por vía oral o por inyección incluyen soluciones acuosas, jarabes

adecuadamente aromatizados, suspensiones acuosas u oleosas, y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares. Agentes de dispersión o suspensión adecuados para suspensiones acuosas incluyen gomas sintéticas y naturales tales como goma de tragacanto, goma arábica, 5 alginato, dextrano, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o gelatina.

De forma ventajosa, los compuestos preparados por los procedimientos de la presente invención pueden administrarse en una única dosis diaria, o la dosificación diaria total puede administrarse en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día. Además, los compuestos preparados por los procedimientos de la presente invención pueden administrarse en forma intranasal mediante uso tópico de vehículos intranasales adecuados, o mediante 10 parches cutáneos transdérmicos bien conocidos para los especialistas en la técnica. Para administrarse en forma de un sistema de suministro transdérmico, la administración de la dosificación será, por supuesto, continua en lugar de intermitente durante todo el régimen de dosificación.

Por ejemplo, para administración oral en forma de un comprimido o cápsula, el componente de fármaco activo puede combinarse con un vehículo oral, no tóxico, farmacéuticamente aceptable, inerte tal como etanol, glicerol, agua y 15 similares. Además, cuando se desee o sea necesario, también pueden incorporarse aglutinantes, lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes adecuados en la mezcla. Los aglutinantes adecuados incluyen, sin limitación, almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes del maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábica, de tragacanto u oleato sódico, estearato sódico, estearato de magnesio, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, 20 almidón, metilcelulosa, goma de agar, bentonita, goma xantana y similares.

El compuesto preparado por los procedimientos de la presente invención también puede administrarse en forma de sistemas de suministro de liposoma, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes, y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de una diversidad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos preparados por los procedimientos de la presente invención también pueden suministrarse por el uso de anticuerpos monoclonales como vehículos individual a los que se acoplan las moléculas de compuesto. Los compuestos preparados por los procedimientos de la presente invención también pueden acoplarse con polímeros solubles como vehículos dirigibles de fármaco. Dichos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de 25 pirano, polihidroxipropilmetacrilamidafenol, polihidroxietilaspártamidafenol, o polietilenoóxidopolilisina sustituida con un resto de palmitoilo. Además, los compuestos preparados por los procedimientos de la presente invención pueden acoplarse a una clase de polímeros biodegradables útiles para conseguir la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, poli-épsilon caprolactona, ácido polihidroxitútrico, polioésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

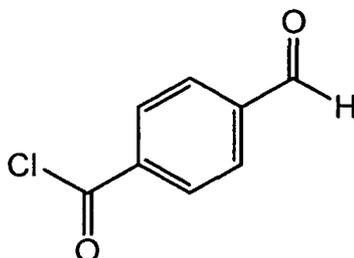
Los compuestos preparados por los procedimientos de la presente invención pueden administrarse en cualquiera de 35 las composiciones anteriores y de acuerdo con regímenes de dosificación establecidos en la técnica siempre que se requiera tratamiento.

La dosificación diaria de los productos puede variarse sobre un amplio intervalo de 1 a 1.000 mg por ser humano adulto por día. Para administración oral, las composiciones se proporcionan preferiblemente en forma de comprimidos que contienen 1,0, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100, 250 y 500 miligramos del ingrediente activo para el 40 ajuste sintomático de la dosificación al sujeto a tratar. Una cantidad eficaz del fármaco se suministra habitualmente a un nivel de dosificación de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal por día. Preferiblemente, el intervalo es de aproximadamente 0,02 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día, y especialmente de aproximadamente 0,05 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día. Los compuestos pueden administrarse en un régimen de 1 a 4 veces por día.

Las dosificaciones óptimas a administrar pueden determinarlas fácilmente los especialistas en la técnica, y variarán con el compuesto particular usado, el modo de administración, la potencia de la preparación, el modo de administración, y el progreso de la patología. Además, factores asociados con el paciente particular que se esté tratando, incluyendo la edad, peso, dieta del paciente y tiempo de administración, provocarán la necesidad de 45 ajustar las dosificaciones.

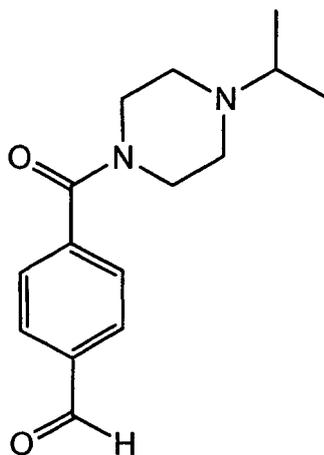
Los siguientes Ejemplos se exponen para ayudar a comprender la invención, y no pretenden ser ni deben interpretarse como limitantes, de ningún modo, de la invención expuesta en las reivindicaciones que vienen más adelante en este documento.

En los siguientes Ejemplos, se enumeran algunos productos de síntesis que se han aislado en forma de un residuo. Los especialistas en la técnica entenderán que el término "residuo" no limita el estado físico en que se aisló el 55 producto y puede incluir, por ejemplo, un sólido, un aceite, una espuma, una goma, un jarabe, y similares.

Ejemplo 1**Cloruro de 4-formil-benzoílo**

5 A una suspensión fina de 4-carboxibenzaldehído (600 g, 3,92 mol) en tetrahidrofurano (2664 g, 36,57 mol) se le añadió dimetilformadehído (11,48 g, 0,16 mol) y la mezcla de reacción se enfrió a 0-5 °C con un baño de hielo. Después, la mezcla de reacción se agitó a 0 °C mientras que se añadió lentamente cloruro de oxalilo (608,69 g, 4,70 mol). La mezcla de reacción se agitó hasta que se consideró completa por RMN ¹H, produciendo el compuesto del título. La mezcla de reacción se usó en la siguiente etapa sin manipulación adicional.

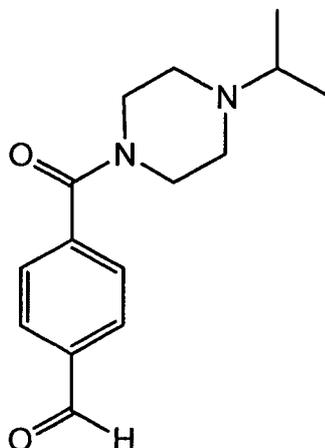
RMN ¹H (CDCl₃): 10,15 (s, 1H), 8,35 (d, 2H), 8,05 (d, 2H)

10 **Ejemplo 2 (ejemplo de referencia)****4-(4-Isopropil-piperazin-1-carbonil)-benzaldehído**

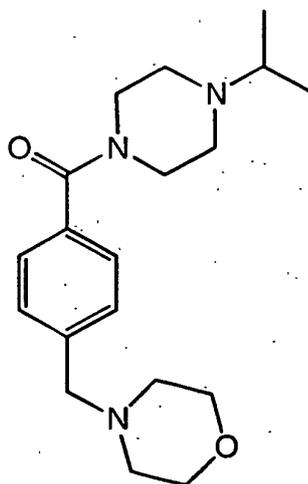
15 Se añadió lentamente una solución de cloruro de 4-formil-benzoílo (2,80, 16,65 mol) (preparada como en el Ejemplo 1 anterior) en tolueno (43,3 g, 469,39 mmol) a una solución de NaHCO₃ (0,8 g, 9,52 mmol) y 4-isopropilpiperazina (2,50 g, 18,35 mmol) en agua (5 g, 277 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente hasta que la reacción se consideró completa. Las fases se separaron y la fase de tolueno se concentró, produciendo el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

RMN ¹H (CDCl₃): 10,15 (s, 1H), 7,95 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 3,75 (s a, 2H), 3,40(s a, 2H), 2,75 (m, 1H), 2,55 (s a, 2H), 2,41 (s a, 2H), 1,09 (d, 6H)

20

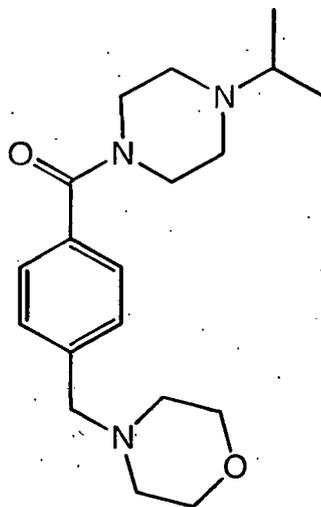
Ejemplo 3**4-(4-Isopropil-piperazin-1-carbonil)-benzaldehído**

5 Se cargaron 4-isopropil-piperazina (79,53 g, 0,620 mol), THF (444 g, 5,04 mol), agua (36 g, 2 mol) y una solución al 50% de hidróxido sódico (130,6 g, 1,63 mol) en un recipiente de reacción y se enfrió a 0-5 °C. Se añadió cloruro de 4-formil-benzoílo en THF (110,08 g, 0,630 mol) a la mezcla de reacción de 4-isopropil-piperazina mientras se mantenía la temperatura por debajo de aproximadamente 10 °C. La suspensión de color blanco resultante se agitó a temperatura ambiente hasta que la reacción se consideró completa. A la suspensión de reacción se le añadió agua y la solución turbia resultante se filtró sobre Celite para retirar los productos insolubles. La solución de reacción filtrada se dejó en reposo y la fase de agua se retiró. La fase de producto/THF se secó secuencialmente con sulfato de magnesio y tamices moleculares. La solución de producto (KF ≤ 0,5%) se almacenó a 5 °C para su uso sin manipulación adicional.

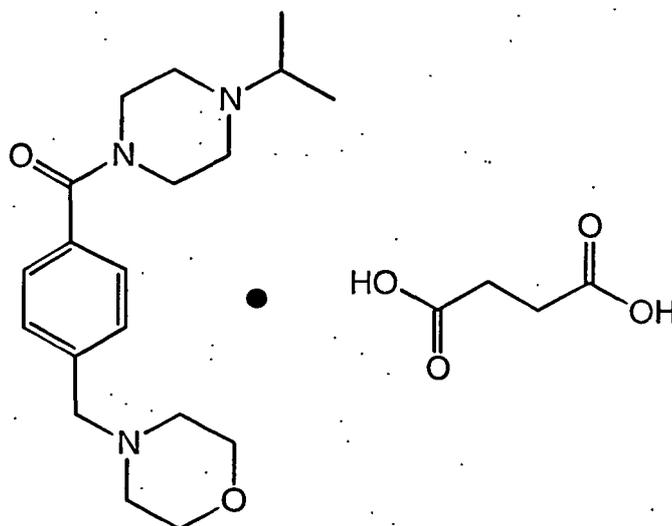
Ejemplo 4**(4-Isopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona**

15 A una solución de 4-(4-isopropil-piperazin-1-carbonil)-benzaldehído (4,0 g, 15,38 mmol) en THF (40 ml) se le añadió morfolina (2,9 g, 33,83 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h antes de que se enfriara a 0 °C con un baño de hielo. Después, la mezcla de reacción se trató en porciones con NaBH(OAc)₃ (4,56 g, 21,53 mmol) durante 15 min. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente hasta que se consideró completa por HPLC. Después de la finalización, se añadió NaOH al 10% (25 ml) y la reacción se agitó vigorosamente durante 15 min. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con THF (20 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron, produciendo el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

25 RMN ¹H (CDCl₃): 7,36 (s, 4H), 3,79 (s a, 2H), 3,71 (t, 4H), 3,51 (s, 2H), 3,44 (s a, 2H), 2,76-2,69 (m, 1H), 2,59 (s a, 2H), 2,44 (t, 6H), 1,05 (d, 6H).

Ejemplo 5**(4-Isopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona**

5 Una solución en THF de 1-(4-formilbenzoil)-4-isopropilpiperazina (que contenía 945 g de 1-(4-formilbenzoil)-4-isopropilpiperazina y 3879 g de THF) se cargó en un recipiente de reacción seguido de la adición de morfolina (576,3 g, 6,55 mol). Después de 20 min, la reacción se enfrió a aproximadamente 0-10 °C y se añadió en porciones triacetoxiborohidruro sódico (1167,3 g, 5,23 mol). Tras la finalización de la reacción, se añadió lentamente una solución al 10% de hidróxido sódico (3623,2 ml, 9,06 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante 20 min. Las fases se separaron, y la fase acuosa se lavó con THF. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio. La solución en THF seca de (4-isopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona se usó sin manipulación adicional.

Ejemplo 6**Sal mono-succinato de (4-isopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona**

15 Una solución en THF (278,0 g) de (4-isopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona en bruto (59,4 g, 0,179 mol) se calentó a 40 °C y se añadió ácido succínico (27,53 g, 0,233 mol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C y se filtró en un matraz limpio. La solución resultante se calentó de nuevo a 60 °C y después se enfrió lentamente, en primer lugar a temperatura ambiente y después a -7°C. La suspensión resultante se mantuvo a -7°C y se filtró. La torta de filtro se lavó con THF (60 ml) y el sólido se secó durante una noche a 50 °C hasta un vacío completo, produciendo la sal mono-succinato en bruto en forma de un sólido de color blanco.

Una suspensión de la sal mono-succinato en bruto (701,3 g, 1,56 mol) en etanol (7,01 l) se calentó a 60-65 °C. Cualquier material insoluble se retiró por filtración. La solución transparente resultante se enfrió lentamente a -7°C.

La suspensión se filtró y se lavó con etanol (700 ml). La torta de filtro se secó durante una noche a 50 °C a vacío completo, produciendo la sal mono-succinato en forma de un sólido cristalino de color blanco.

P.F.: 154-156 °C

Análisis elemental para $C_{19}H_{29}N_3O_2 \times C_4H_6O_2$:

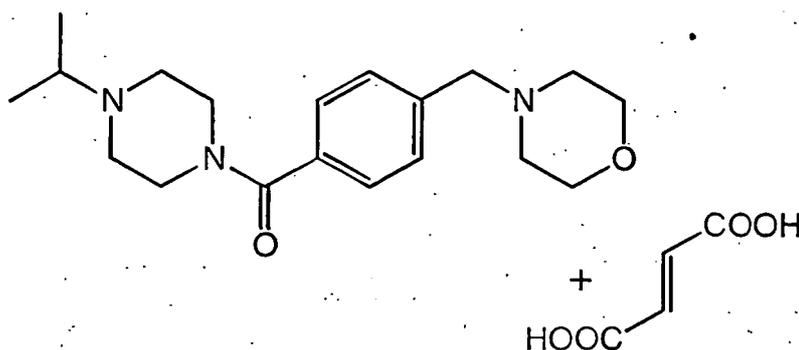
Calculado: C, 61,45; H, 7,85; N, 9,35; H₂O, <0,1%

Observado: C, 61,42; H, 7,84; N, 9,29; H₂O, <0,1%

EM: $[M + H]^+ = 332$; $[2M + H]^+ = 685$.

Ejemplo 7

Sal mono-fumarato de (4-isopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona



5

A una solución en THF (40 ml) de (4-isopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona (3,0 g, 9,0 mmol) se le añadieron THF (40 ml) y ácido fumárico (3,3 g, 28,4 mmol). La mezcla resultante se calentó a 60 °C y se agitó durante 0,5 h. La suspensión resultante se enfrió a 0 °C y el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con THF (20 ml) y se secó en un horno de vacío a 65 °C durante 20 h, produciendo el compuesto del título en bruto en forma de un sólido de color blanco.

10

Una suspensión de (4-isopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona, mono-fumarato en bruto (5,7 g, 12,7 mmol) en EtOH absoluto (110 ml) se calentó a 70 °C. Cualquier material insoluble se retiró por filtración a través de una capa de Celite. El filtrado se calentó de nuevo a 65 °C y después se enfrió a 0 °C. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con MTBE (20 ml). Los sólidos se secaron en un horno de vacío a 65 °C durante 20 h, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

15

P.F.: 196-198 °C.

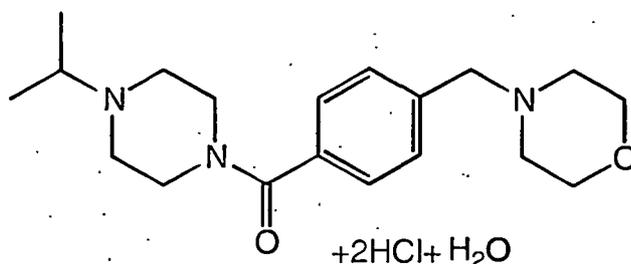
Análisis Elemental para $C_{19}H_{29}N_3O_2 \times C_4H_4O_4$:

Calculado: C, 61,73; H, 7,43; N, 9,39

Observado: C, 61,44; H, 7,50; N, 9,30

Ejemplo 8

(4-Isopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona, sal diclorhidrato monohidrato



20

Una solución de (4-isopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona (2,0 g, 6,0 mmol) en EtOH absoluto (20 ml) se trató con HCl(g) (0,5 g, 13,7 mmol) a temperatura ambiente. La suspensión resultante se agitó durante 1 h, y después se añadió MTBE (5 ml). La suspensión se enfrió a 0 °C y se filtró. La torta de filtro se lavó con MTBE (20 ml), y el sólido se secó en un horno de vacío a 60 °C durante 20 h, produciendo el compuesto del título en bruto en forma de un sólido de color blanco.

Una suspensión de (4-isopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona, diclorhidrato en bruto (2,1 g, 5,2 mmol) en EtOH absoluto (30 ml) se calentó a 78 °C y se añadió H₂O (2,2 ml). La solución resultante se enfrió a temperatura ambiente y se añadió MTBE (5 ml). La suspensión resultante se enfrió a 0 °C y se filtró. La torta de filtro se lavó con MeOH (15 ml). Los sólidos se secaron en un horno de vacío a 105 °C durante 20 h, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

P.F.: descomp. >220 °C

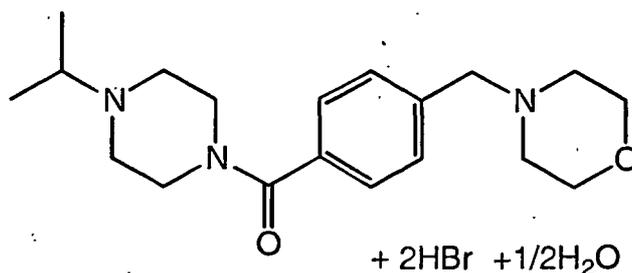
Análisis Elemental para C₁₉H₂₉N₃O₂ x 2HCl x H₂O:

Calculado: C, 53,97; H, 7,81; N, 9,94; Cl, 16,81;

Observado: C, 54,13; H, 7,50; N, 9,90; Cl, 16,68; KF: 4,02%

Ejemplo 9

(4-Isopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona, sal dibromhidrato semi-hidrato



A una solución en THF (40 ml) de (4-isopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona (3,0 g, 9,0 mmol) se le añadieron THF (40 ml) y una solución al 30% de bromuro ácido en ácido acético (3,7 ml, 18,6 mmol) mientras que se mantuvo la temperatura entre 15 °C y 20 °C. La suspensión resultante se agitó durante 1 h, y después se enfrió a 0 °C. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con THF (20 ml) y se secó en un horno de vacío a 65 °C durante 20 h, produciendo el compuesto del título en bruto en forma de un sólido de color blanco.

Una suspensión de (4-isopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona, dibromhidrato en bruto (4,9 g, 9,9 mmol) en MeOH (50 ml) se calentó a 65 °C. La solución resultante se enfrió a 0 °C, y el precipitado se recogió por filtración y se lavó con MeOH (15 ml). Los sólidos se secaron en un horno de vacío a 65 °C durante 20 h, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

P.F.: >290 °C descomp.

Análisis Elemental para C₁₉H₂₉N₃O₂ x 2 HBr x 0,5H₂O:

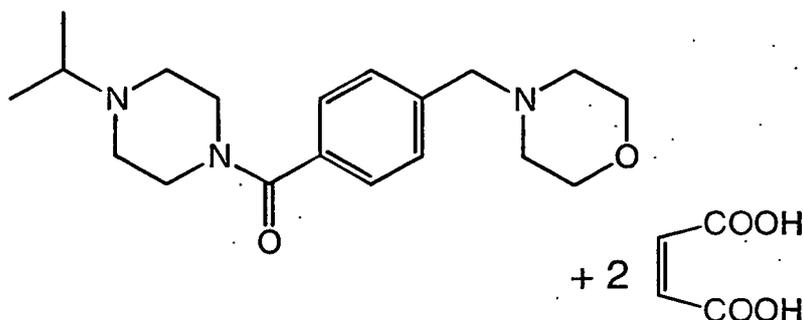
Calculado: C, 45,39; H, 6,37; N, 8,36; Br, 31,85

Observado: C, 45,60; H, 6,32; N, 8,36; Br, 33,41

KF: 2,02%

Ejemplo 10

Sal bis-maleato de (4-isopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona



A una solución de (4-isopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona (3,0 g, 9,05 mmol) en EtOH absoluto (20 ml) se le añadió, mediante un embudo de adición, una solución de ácido maleico (3,3 g, 19,8 mmol) en EtOH absoluto (20 ml) durante 10 min. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, a 75 °C durante 30 min, y después se dejó enfriar a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se enfrió adicionalmente a 0 °C y después se agitó durante 2 h. El precipitado resultante se recogió por filtración por succión y se lavó con cold EtOH (20 ml). El sólido húmedo se secó en un horno de vacío a 40 °C durante 6 h,

produciendo el compuesto del título como un material en bruto, en forma de un sólido de color blanco.

- 5 Una suspensión de la (4-isopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona, sal bis-maleato en bruto (3,0 g) en EtOH absoluto (30 ml) se calentó a 75 °C durante 1 h, y la solución resultante se filtró a través de una frita sinterizada de porosidad fina. El filtrado se calentó a 75 °C y después se enfrió a temperatura ambiente durante 2 h, con agitación, y se añadió Et₂O (10 ml). La suspensión resultante se enfrió a 0 °C durante 2 h, el precipitado se recogió por filtración por succión y se lavó con Et₂O (20 ml) en una atmósfera de protección de nitrógeno. Los sólidos se secaron en un horno de vacío a 45 °C durante 20 h, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido cristalino de color blanco.

PF: 154,1 °C

Análisis Elemental para C₂₇H₃₇N₃O₁₀:

Calculado: C, 57,54; H, 6,62; N, 7,46

Observado: C, 57,44; H, 6,66; N, 7,33

Ejemplo 11

10 Protocolo de Análisis para Compuestos Preparados como en los Ejemplos 12-22

Columna Hewlett Packard HPLC, Zorbax Eclipse XDB-C8, 5 µm, 4,6 x 150 mm; los disolventes usados fueron H₂O/CH₃CN/Ácido trifluoroacético al 0,05%; las condiciones de gradiente fueron un gradiente de CH₃CN al 1%-99% durante 8 min, CH₃CN al 99% durante 2 min.

Todas las reacciones se realizaron en una atmósfera de nitrógeno.

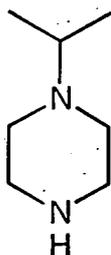
- 15 Los espectros de masas se obtuvieron en un aparato Agilent series 1100 MSD usando ionización por electronebulización (IEN) en los modos positivo o negativo como se indicó.

- 20 La cromatografía de capa fina se realizó usando placas de gel de sílice Merck 60 F₂₅₄ 2,5 cm x 7,5 cm 250 mm o placas de revestidas previamente de 5,0 cm x 10,0 cm 250 mm. La cromatografía de capa fina preparativa se realizó usando placas revestidas previamente de gel de sílice EM Science 60 F₂₅₄ 20 cm x 20 cm 0,5 mm con una zona de concentración de 20 cm x 4 cm.

Los espectros de RMN se obtuvieron en un espectrómetro Bruker modelo DPX400 (400 MHz) o DPX500 (500 MHz). El formato de los datos de RMN ¹H que se indican a continuación es: desplazamiento químico en ppm campo debajo de la referencia de tetrametilsilano (multiplicidad, constante de acoplamiento J en Hz, integración).

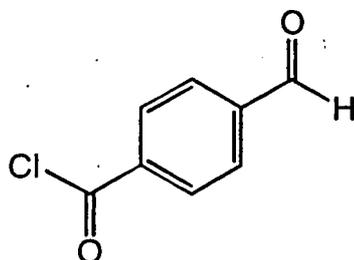
Ejemplo 12

25 Diclorhidrato de 1-isopropil piperazina

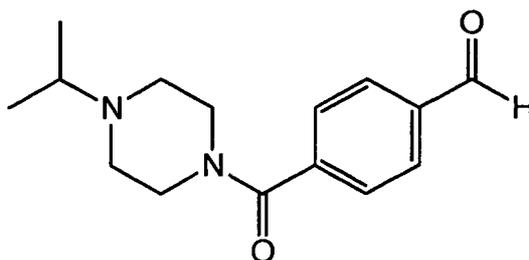


- 30 A una solución de piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (100 g) y acetona (48 ml) en CH₂Cl₂ (1 l) se le añadieron ácido acético (31 ml) y NaBH(OAc)₃ (170 g). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h, después se diluyó con NaOH 1 N (500 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (500 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron, dando un residuo. El residuo se disolvió en MeOH (200 ml), y a la mezcla de reacción se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (700 ml) durante un periodo de varias horas. Después de 18 h, la mezcla de reacción se concentró, produciendo un sólido, que se lavó con Et₂O (500 ml x 2) y se secó durante una noche, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (CD₃OD): 3,76-3,51 (m, 9H), 1,44 (d, J = 6,7 Hz, 6H).

Ejemplo 13**Cloruro de 4-formil-benzoílo**

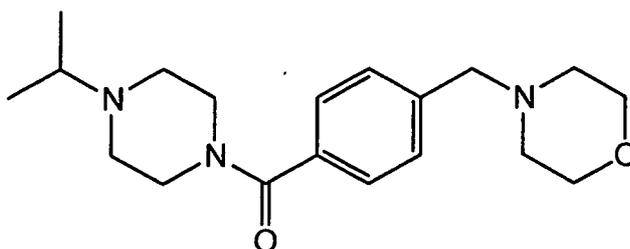
5 Una suspensión de cloruro de (clorometileno)dimetilamonio (Reactivo de Vilsmeier; 37,7 g, 0,280 mol) en CH_2Cl_2 (300 ml) a 0°C se trató en una porción con 4-carboxibenzaldehído (40,0 g, 267 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min, y después a temperatura ambiente durante 2 h. El análisis por HPLC de una alícuota de la mezcla de reacción inactivada en MeOH indicó el consumo del 4-carboxibenzaldehído. La mezcla de reacción se filtró a través de una frita sinterizada de porosidad media. El filtrado, que contenía el compuesto del título, se almacenó a 0°C , y se usó en la siguiente etapa sin manipulación adicional.

10 **Ejemplo 14 (ejemplo de referencia)****4-(4-Isopropil-piperazin-1-carbonil)-benzaldehído**

15 A una suspensión de sal diclorhidrato de isopropil piperazina (52,5 g, 262 mmol) (preparada como en el Ejemplo 12 anterior) en CH_2Cl_2 se le añadió Et_3N (83,5 g, 827 mmol) y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después a 0°C durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró a través de una frita sinterizada de porosidad media y el filtrado se enfrió a 0°C . Se añadió una solución de cloruro de 4-formil benzoílo en CH_2Cl_2 mediante un embudo de adición en una corriente lenta durante 30 min. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 30 min y después a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se filtró a través de una frita sinterizada de porosidad media. El filtrado se lavó con H_2O , NaOH 0,5 N y salmuera (1 x 400 ml cada vez).

20 La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró, produciendo un aceite (59,8 g). La trituración del aceite con Et_2O anhidro (275 ml) seguido de la retirada del disolvente en un evaporador rotatorio produjo el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo-pardo pálido.

HPLC: $R_T = 5,43$ min.

Ejemplo 15 (ejemplo de referencia)25 **(4-Isopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona**

A una solución de 4-(4-isopropil-piperazin-1-carbonil)-benzaldehído (32,0 g, 123 mmol) en THF (650 ml) se le añadió morfolina (21,4 g, 246 mmol), en una corriente lenta mediante un embudo de adición durante 15 min, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 40 min. La mezcla de reacción se trató en porciones con $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (38,4 g, 172 mmol) durante 40 min, se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y después se concentró, dando un residuo. El residuo se diluyó con EtOAc (400 ml), se enfrió a 0 °C y se trató con NaOH 1 N (250 ml). La solución bifásica se agitó a 0 °C durante 30 min. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml) y CH_2Cl_2 (2 x 100 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 300 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron, produciendo el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido.

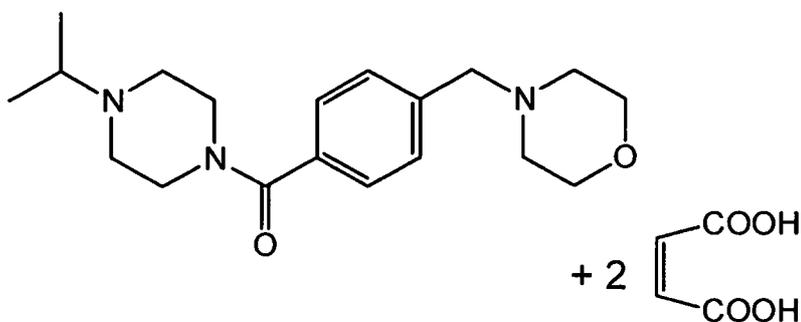
10 HPLC: $R_T = 4,69$ min

EM (IEN): calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2$, 331,23; m/z observado, 332,2 (M+1)

RMN ^1H (CDCl_3): 7,36 (s, 4H), 3,79 (s a, 2H), 3,71 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 3,51 (s, 2H), 3,44 (s a, 2H), 2,76-2,69 (m, 1H), 2,59 (s a, 2H), 2,44 (t, J = 4,4 Hz, 6H), 1,05 (d, J = 6,5 Hz, 6H).

Ejemplo 16

15 **(4-Isopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona, sal bis-maleato**



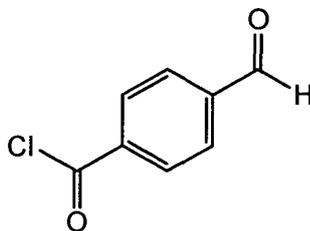
A una solución de (4-isopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona (34,0 g, 102,7 mmol) en EtOH absoluto (200 ml) se le añadió, mediante un embudo de adición, una solución de ácido maleico (23,9 g, 206 mmol) en EtOH absoluto (200 ml) durante 15 min. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, a 75 °C durante 1 h, y después se dejó enfriar a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió adicionalmente a 0 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con Et_2O (50 ml) y se agitó durante 30 min. El precipitado resultante se recogió por filtración por succión, se lavó con EtOH frío/ Et_2O (4:1, 100 ml x 2) y se secó en un horno de vacío a 40 °C durante 20 h, produciendo el compuesto del título como un material en bruto, en forma de un sólido de color blanco.

25 Una suspensión de la (4-isopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona, sal bis-maleato en bruto (90,5 g) en EtOH absoluto (905 ml) se calentó a 75 °C durante 1 h, y la solución resultante se filtró a través de una frita sinterizada de porosidad fina. El filtrado se enfrió a temperatura ambiente durante 20 h con agitación. La suspensión resultante se enfrió a 0 °C durante 2 h, el precipitado se recogió por filtración por succión y se lavó con Et_2O (2 x 200 ml). Los sólidos se secaron en un horno de vacío a 40 °C durante 20 h, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido cristalino de color blanco.

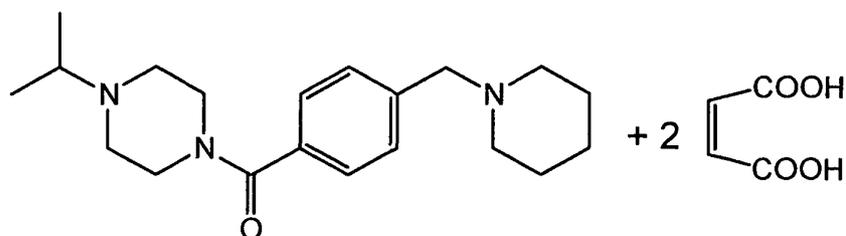
30 PF: 148-150 °C

EM (IEN): calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2$, 331,23; m/z observado, 332,2 (M+1)

35 RMN ^1H (CD_3OD): 7,54-7,48 (m, 4H), 6,26 (s, 4H), 4,23 (s, 2H), 3,85 (m a, 8H), 3,56 (s a, 1H), 3,42-3,32 (s a, 4H), 3,13 (s a, 4H), 1,38 (d, J = 6,6 Hz, 6H). Anal. calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_{10}$: C, 57,54; H, 6,62; N, 7,46, Observado: C, 57,52; H, 6,73; N, 7,54.

Ejemplo 17**Cloruro de 4-formil-benzoílo**

5 Una solución de 4-carboxibenzaldehído (30,0 g, 0,200 mol) en tolueno (300 ml) se trató con cloruro de tionilo (28,6 g, 0,240 mol) y DMF (1,0 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 h, tiempo durante el cual los sólidos se disolvieron, produciendo una solución de color amarillo pálido. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, produciendo una solución del compuesto del título en tolueno, que se usó sin manipulación adicional.

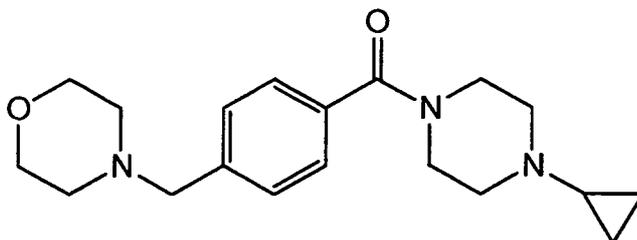
Ejemplo 18**(4-Isopropil-piperazin-1-il)-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-metanona, sal bis-maleato**

10 A una solución agitada mecánicamente de (4-isopropil-piperazin-1-il)-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-metanona (40,0 g, 122 mmol) en EtOH absoluto (800 ml) se le añadió, mediante un embudo de adición, una solución de ácido maleico (28,2 g, 243 mmol) en EtOH absoluto (200 ml) durante 30 min. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, después se diluyó con Et₂O (200 ml), se enfrió a 0 °C y se agitó durante 2 h. El precipitado se
15 recogió por filtración por succión y se lavó con EtOH frío/Et₂O (4:1, 3 x 100 ml). Los sólidos se secaron al vacío, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

Una suspensión agitada mecánica del material en bruto (4-isopropil-piperazin-1-il)-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-metanona, sal bis-maleato (89,0 g) en EtOH absoluto (1780 ml) se calentó a 75 °C durante 1 h. La solución de color
20 amarillo pálido resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente con agitación durante 36 h, después se diluyó con Et₂O (220 ml), se enfrió a 0 °C y se agitó durante 3 h. El precipitado se recogió por filtración por succión y se lavó con Et₂O (2 x 100 ml).

Los sólidos se secaron al vacío durante 16 h, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido cristalino de color blanco.

PF:	165-167 °C
EM (IEN):	calc. para C ₂₀ H ₃₁ N ₃ O, 329,25; m/z observado, 330,2 (M+1)
Anal. calc. para C ₂₈ H ₃₉ N ₃ O ₉ :	C, 59,88; H, 7,00; N, 7,48.
Observado:	C, 59,56; H, 7,29; N, 7,40.

Ejemplo 19 (ejemplo de referencia)**(4-Ciclopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona**

Etapa A. éster terc-butílico del ácido 4-(4-formil-benzoil)-piperazin-1-carboxílico

Una suspensión de 4-carboxibenzaldehído (3,10 g) en CH₂Cl₂ se trató secuencialmente con éster terc-butílico del ácido piperazin-1-carboxílico (3,6 g), EDCI (3,86 g), HOBt (2,68 g) y 4-dimetilaminopiridina (~0,020 g). Después de 18 h, la mezcla se extrajo con NaOH 1 N y después con HCl 1 N. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró, produciendo el compuesto del título.

EM (IEN): masa calc. para C₁₇H₂₂N₂O₄, 318,16; m/z observado, 219,3 [(M-100)+H]⁺

RMN ¹H (CDCl₃): 10,04 (s, 1H), 7,93 (d, J = 8,2, 2H), 7,54 (d, J = 8,1, 2H), 3,82-3,67 (m, 2H), 3,58-3,30 (m, 6H), 1,46 (s, 9H).

Etapa B. éster terc-butílico del ácido 4-(4-morfolin-4-ilmetil-benzoil)-piperazin-1-carboxílico

Una solución de éster terc-butílico del ácido 4-(4-formil-benzoil)-piperazin-1-carboxílico (2,06 g) en metanol (100 ml) se trató con morfolina (4 ml) y NaBH(OAc)₃ (6,98 g, en porciones durante 1 h). Después de 3 h, la mezcla se diluyó con NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂) para producir el compuesto del título.

EM (IEN): masa calc. para C₂₁H₃₁N₃O₄, 389,23; m/z observado, 390,4 [M+H]⁺. RMN ¹H (CDCl₃): 7,39-7,33 (m, 4H), 3,75-3,66 (m, 6H), 3,50 (s, 2H), 3,51-3,33 (m, 6H), 2,45-2,41 (m, 4H), 1,46 (s, 9H).

Etapa C. (4-Morfolin-4-ilmetil-fenil)-piperazin-1-il-metanona

Una solución de éster terc-butílico del ácido 4-(4-morfolin-4-ilmetil-benzoil)-piperazin-1-carboxílico (1,163 g) en CH₂Cl₂ (10 ml) se trató con ácido trifluoroacético (~4 ml). Después de 30 min, se añadió más cantidad de ácido trifluoroacético (5 ml), y la mezcla se agitó durante 2 h más. La mezcla se diluyó con NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂), produciendo el compuesto del título.

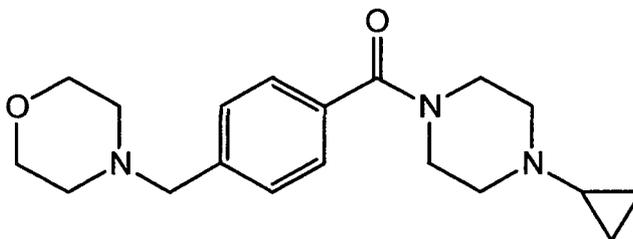
EM (IEN): masa calc. para C₁₆H₂₃N₃O₂, 289,18; m/z observado, 290,4 [M+H]⁺ RMN ¹H (CDCl₃): 7,41-7,35 (m, 4H), 3,95-3,70 (m, 6H), 3,52 (s, 2H), 3,09-2,80 (m, 6H), 2,49-2,42 (m, 4H).

Etapa D. (4-Ciclopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona

Una solución de (4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-piperazin-1-il-metanona (0,128 g) en metanol (7,5 ml) se trató con (1-etoxiciclopropoxi)-trimetil-silano (1,5 ml), ácido acético (0,2 ml) y NaBH₃CN (~400 mg). La mezcla se calentó a 60 °C durante 18 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se diluyó con NaOH 1 N y se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂), produciendo el compuesto del título.

EM (IEN): masa calc. para C₁₉H₂₇N₃O₂, 329,21; m/z observado, 330,4 [M+H]⁺

RMN ¹H (CDCl₃): 7,36 (s, 4H), 3,79-3,68 (m, 6H), 3,50 (s, 2H), 3,44-3,32 (m, 2H), 2,74-2,61 (m, 2H), 2,60-2,50 (s, 2H), 2,45-2,40 (m, 4H), 1,66-1,62 (m, 1H), 0,49-0,44 (m, 2H), 0,44-0,39 (m, 2H).

Ejemplo 20 (ejemplo de referencia)**(4-Ciclopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona**

35

Etapa A. 4-ciclopropilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla de piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (75,0 g), THF (500 ml), metanol (500 ml), [(1-etoxiciclopropil)oxi]trimetilsilano (161 ml), NaBH₃CN (38,0 g) y ácido acético (37 ml) se calentó a 60 °C durante 5 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se trató con agua (30 ml) y se agitó durante 5 min. Después la mezcla se trató con NaOH 1 N (130 ml) y se agitó adicionalmente durante 15 min. La mezcla se concentró, y la solución acuosa restante se extrajo con CH₂Cl₂ (500 ml). La fase orgánica se lavó con NaOH 1 N (500 ml). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con CH₂Cl₂ (150 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (400 ml),

40

se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

EM (IEN): masa calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$, 226,17; m/z observado, 227,2 [M+H+]

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 3,39 (t, $J = 5,0$ Hz, 4H), 2,55 (t, $J = 4,9$ Hz, 4H), 1,60 (ddd, $J = 10,3, 6,5, 3,8$ Hz, 1H), 1,46 (s, 9H), 0,49-0,38 (m, 4H).

5 Etapa B. Diclorhidrato de 1-ciclopropilpiperazina

Una solución de 4-ciclopropilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (92 g) en 1,4-dioxano (200 ml) se trató con HCl (4 M en 1,4-dioxano, 500 ml) durante 10 min mientras se mantenía la temperatura por debajo de 40 °C. Después de que se completara la adición, la mezcla se calentó a 45 °C durante 9 h y después se enfrió a temperatura ambiente. La suspensión espesa se diluyó con hexanos (400 ml) y se enfrió a 10 °C. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con hexanos y se secó, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

EM (IEN): masa calc. para $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{N}_2$, 126,12; m/z observado, 127,0 [M+H] RMN ^1H (400 MHz, D_2O): 3,65 (t a, $J = 4,7$ Hz, 4H), 3,47 (t a, $J = 5,5$ Hz, 4H), 2,85 (quintuplete a, $J = 5,8$ Hz, 1H), 0,94 (s a, 2H), 0,92 (s a, 2H).

Etapa C. 4-(4-Ciclopropil-piperazin-1-carbonil)-benzaldehído

Una mezcla de ácido 4-formil-benzoico (54,4 g), tolueno (500 ml), DMF (3,6 ml) y cloruro de tionilo (30,4, ml) se calentó a 60 °C durante 2 h y después se enfrió a 5 °C. En un matraz separado; una mezcla a 5 °C de NaOH (50,7 g), agua (550 ml), y tolueno (150 ml) se trató en porciones con diclorhidrato de 1-ciclopropil-piperazina (70,0 g) mientras la temperatura se mantuvo por debajo de 10 °C. Después de que se completara la adición, la mezcla se enfrió a 5 °C y se trató con la solución de cloruro de acilo en bruto preparado como anteriormente a tal velocidad que la temperatura no excediera de 10 °C. Después de que se completara la adición, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla bifásica se basificó a pH ~1,0 con NaOH 1 N (300 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con tolueno (100 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron, produciendo el compuesto del título en forma de un aceite viscoso de color amarillo pálido.

HPLC: $R_T = 5,19$ min

25 EM (IEN): masa calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$, 258,14; m/z observado, 258,9 [M+H+]

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 10,1 (s, 1H), 7,94 (pseudo d, $J = 8,2$ Hz, 2H); 7,56 (pseudo d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 3,77 (s a, 2H), 3,33 (s a, 2H), 2,71 (s a, 2H), 2,55 (s a, 2H), 1,66 (ddd, $J = 10,2, 6,6, 3,7$ Hz, 1H), 0,52-0,46 (m, 2H), 0,45-0,40 (s a, 2H).

Etapa D. (4-Ciclopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona

30 A una solución de 4-(4-ciclopropil-piperazin-1-carbonil)-benzaldehído (56,0 g) en 1,2-dicloroetano (550 ml) se le añadió gota a gota morfolina (37,8 ml) durante 5 min. La mezcla se enfrió a 10 °C y se trató en porciones con NaBH (OAc)₃ (64,3 g) durante 1 h. Después de 2 h más, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se usó un baño de agua para mantener la temperatura por debajo de 20 °C. Después de 18 h, se añadió agua (60 ml) mientras la temperatura se mantuvo por debajo de 20 °C mediante la adición de pequeñas cantidades de hielo. Después de 20 min, la mezcla se basificó a pH ~10 con NaOH 1 N (450 ml) y la mezcla se agitó durante 10 min. Las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con NaOH 1 N (150 ml). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con CH_2Cl_2 (200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron, produciendo el compuesto del título en forma de un aceite viscoso de color amarillo pálido.

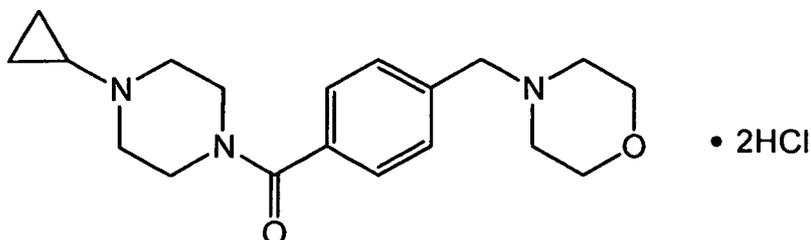
HPLC: $R_T = 4,39$ min

40 EM (IEN): masa calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$, 329,21; m/z observado, 330,2 [M+H+]

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 7,35 (s a, 4H), 3,73 (s a, 2H), 3,69 (t, $J = 4,6$ Hz, 4H), 3,50 (s, 2H), 3,37 (s a, 2H), 2,67 (s a, 2H), 2,53 (s a, 2H), 2,43 (t, $J = 4,2$ Hz, 4H), 1,63 (ddd, $J = 10,3, 6,7, 3,7$ Hz, 1H), 0,49-0,43 (m, 2H), 0,42-0,39 (s a, 2H).

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3): 170,6, 140,0, 135,1, 129,5, 127,5, 67,4, 63,4, 54,0, 38,7, 6,3.

45

Ejemplo 21**Sal diclorhidrato de (4-ciclopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona**

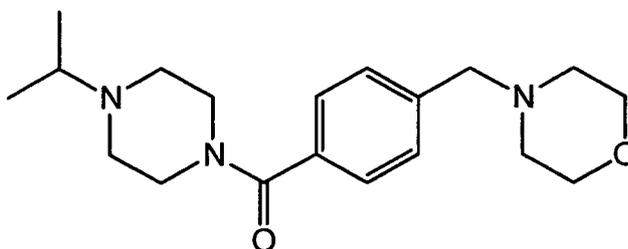
5 Una solución de (4-ciclopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona (68,0 g) en etanol (400 ml) se calentó a 60 °C y se trató gota a gota con HCl concentrado (37,8 ml) durante 40 min. Comenzó a formarse un precipitado después de la adición de ~20 ml de HCl. Después de que se completara la adición, la suspensión espesa se enfrió lentamente a 20 °C durante 3 h. El sólido se recogió por filtración, se lavó con etanol y se secó a 50 °C durante una noche en un horno de vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

10 HPLC: $R_T = 4,30$ min

EM (IEN): masa calc. para $C_{19}H_{27}N_3O_2$, 329,21; m/z observado, 330,0 [M+H⁺]

RMN ¹H (400 MHz, D₂O); 7,64 (pseudo d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,58 (pseudo d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 4,44 (s a, 2H), 4,20-3,10 (m, 16H), 2,88 (ddd, $J = 11,2, 6,6, 4,8$ Hz, 1H), 1,03-0,98 (m, 4H)

RMN ¹³C (101 MHz, D₂O): 172,1, 135,3, 132,2, 130,9, 128,0, 64,0, 60,5, 52,6, 52,4, 51,7, 44,8, 39,7, 39,5, 3,9.

15 Ejemplo 22 (ejemplo de referencia)**(4-Isopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona**

La preparación y los datos analíticos para el compuesto del título se presentaron en la publicación de solicitud de patente de Estados Unidos 2004-0110746 A1, publicada el 21 de abril de 2005.

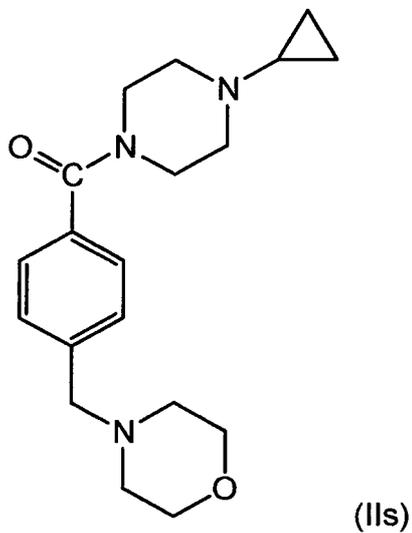
20 Ejemplo 23

Como realización específica de una composición oral, se formulan 100 mg del compuesto preparado como en el Ejemplo 21 con suficiente lactosa dividida finamente para proporcionar una cantidad total de 580 a 590 mg para cargar una cápsula de gel duro de tamaño O.

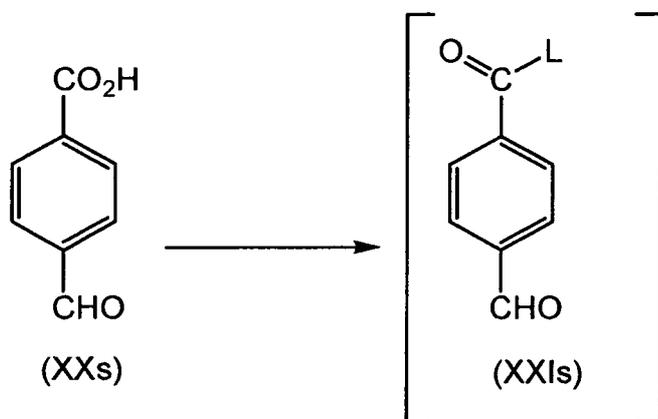
25 Aunque la memoria descriptiva anterior muestra los principios de la presente invención, con ejemplos proporcionados por motivos de ilustración, se entenderá que la práctica de la invención abarca todas las variaciones habituales, adaptaciones y/o modificaciones que vienen dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones y sus equivalentes.

REIVINDICACIONES

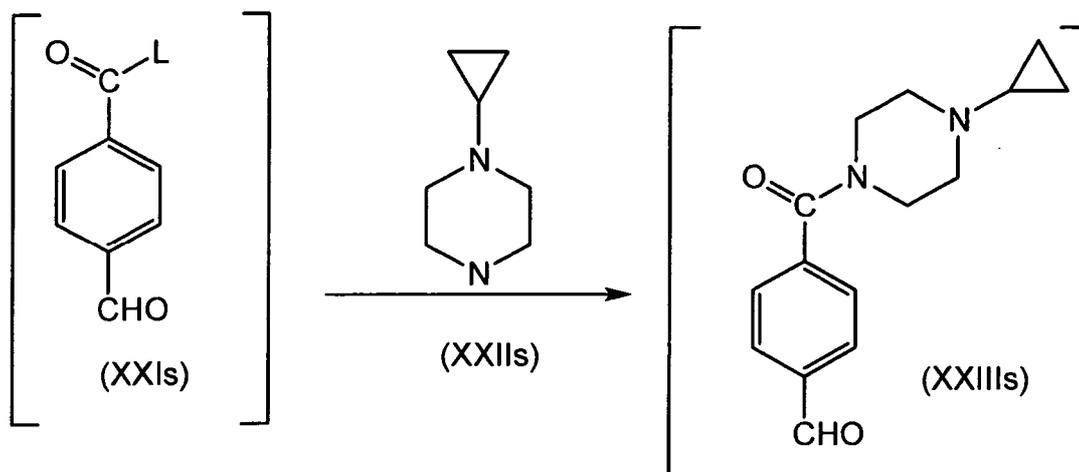
1. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (IIa)



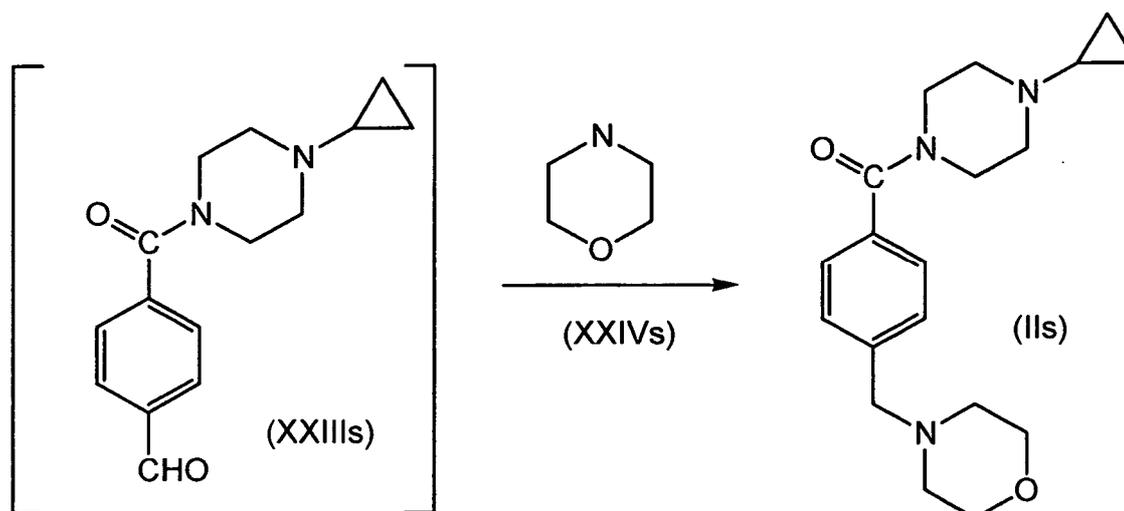
5 o un hidrato, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo; que comprende



hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XXs); en un primer disolvente orgánico; para dar el compuesto correspondiente de fórmula (XXIs), en la que L es un grupo saliente; y en la que el compuesto de fórmula (XXIs) no está aislado;



hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XXIs) con un compuesto de fórmula (XXIIs); en presencia de una base orgánica o inorgánica; en un segundo disolvente orgánico; para dar el compuesto correspondiente de fórmula (XXIIIs); en la que el compuesto de fórmula (XXIIIs) no está aislado;



5

y hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XXIIIs) con un compuesto de fórmula (XXIVs); en presencia de un agente reductor; en un tercer disolvente orgánico; para dar el compuesto correspondiente de fórmula (IIs), en la que el primer disolvente orgánico, el segundo disolvente orgánico y el tercer disolvente orgánico son el mismo, y en la que L es cloro.

10 2. Un procedimiento como en la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula (XXIIs) está presente en una cantidad igual a aproximadamente un equivalente.

3. Un procedimiento como en cualquier reivindicación anterior, en el que el compuesto de fórmula (XXIVs) está presente en una cantidad mayor de aproximadamente un equivalente; y en la que el agente reductor está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 equivalentes.

15 4. Un procedimiento como en cualquier reivindicación anterior, que comprende adicionalmente hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IIs) para dar la sal farmacéuticamente aceptable correspondiente del compuesto de fórmula (IIs).