

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 437 200**

51 Int. Cl.:

**C07D 251/00** (2006.01)

**C07D 257/00** (2006.01)

**C07D 401/14** (2006.01)

**C07D 473/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.09.2005 E 05800064 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2013 EP 1809613**

54 Título: **Métodos para preparar un derivado de 2,6-diarilpiperidina**

30 Prioridad:

**28.10.2004 US 977221**

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

**09.01.2014**

73 Titular/es:

**GENZYME CORPORATION (100.0%)  
500 Kendall Street  
Cambridge, MA 02142, US**

72 Inventor/es:

**CHEN, GANG;  
CRAWFORD, JASON;  
SKERLJ, RENATO;  
CHEN, GANG;  
CRAWFORD, JASON y  
SKERLJ, RENATO**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 437 200 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**

Métodos para preparar un derivado de 2,6-diarilpiperidina.

**Campo técnico**

Esta invención se refiere a un método para preparar un derivado de 2,6-diarilpiperidina.

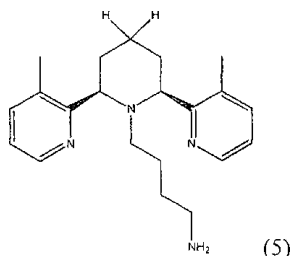
**5 Técnica anterior**

10 Algunas diarilpiperidinas han demostrado que presentan propiedades farmacológicas (Véase, por ej., la Patente de EE.UU. 4.707.486). También se ha descrito la preparación de diarilpiperidinas. (Véase, por ej., Haller, R., *Arch. Pharmaz.* (1.965) 298: 787; Davis, F. A., *et al.*, *Org. Lett.* (2.001) 3: 3.169; Pandiarajan, *et al.*, *Indian J. Chem. Sect. B.* (1.987) 26B: 624; Galves, *et al.*, *J. Heterocyclic Chem.* (1.992) 29: 1.797; Ramalingam, *et al.*, *J. Org. Chem.* (1.979) 44: 471 y Poerwono, *et al.*, *Heterocycles* (1.997) 46: 385). Debido a la utilidad de estos compuestos, continúa existiendo la necesidad de nuevos métodos de preparación de diarilpiperidinas.

**Descripción de la invención**

La presente invención se refiere a un método para preparar un derivado de 2,6-diarilpiperidina.

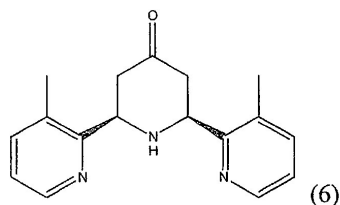
La presente invención proporciona un método para preparar un compuesto de fórmula (5):



15

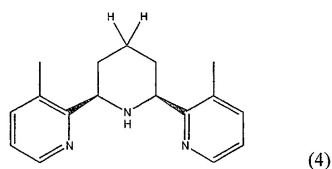
comprendiendo el método las etapas de:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (6):

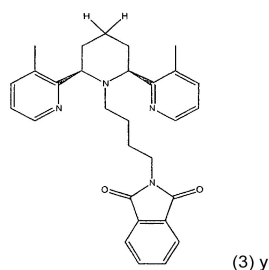


20

con hidrato de hidrazina y un hidróxido de metal alcalino en un disolvente de glicol, para obtener un compuesto de fórmula (4):

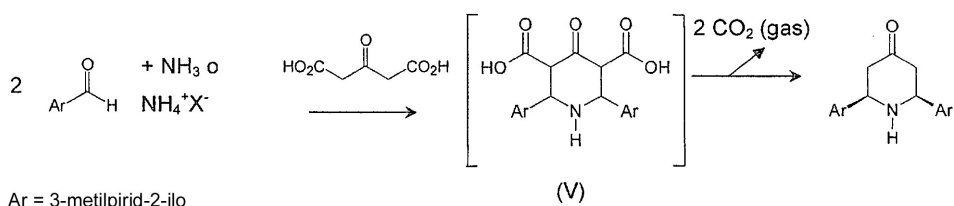


(b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (4) con 2-(4-bromobutil)-isoindol-1,3-diona, para obtener un compuesto de fórmula (3):



desproteger el compuesto de fórmula (3) para producir el compuesto de fórmula (5).

El Esquema 1 ilustra los métodos para la formación eficaz de compuestos de fórmula (2) mediante una reacción de ciclocondensación, seguido por una descarboxilación espontánea.



5

Esquema 1

Como se muestra en el Esquema 1, se hacen reaccionar dos equivalentes de 3-metilpiridin-2-carboxaldehído con un equivalente de amoníaco o una sal de amonio ( $\text{NH}_4^+\text{X}^-$ ) donde X es un contraión y un equivalente estequiométrico de ácido 1,3-acetonadicarboxílico de tal manera que se controle el desprendimiento de gas. En un ejemplo, se pone en contacto el carboxaldehído con el amoníaco en un disolvente orgánico, seguido por adición del ácido 1,3-acetonadicarboxílico. La reacción se puede agitar durante una duración de 1-24 horas antes de que se concentre.

10

Ejemplos de disolventes orgánicos incluyen, pero no se limitan a, diclorometano, cloroformo y alcoholes alquílicos inferiores tales como metanol, etanol, isopropanol o propanol. En un ejemplo, el disolvente orgánico es metanol.

15

Ejemplos de sales de amonio incluyen, pero no se limitan a, acetato de amonio e hidróxido de amonio. En un ejemplo, la sal de amonio es acetato de amonio.

Las concentraciones de reacción oscilan típicamente de 0,1 M a 1 M. En un ejemplo, el reactivo arilcarboxaldehído tiene una concentración en el intervalo 0,5 M. Las temperaturas para la reacción son de  $-20^\circ\text{C}$  a normal, siendo la temperatura particular de  $0^\circ\text{C}$  a normal o cerca de  $23^\circ\text{C}$ .

20

El desprendimiento de gases durante la adición de ácido 1,3-acetonadicarboxílico está causado por la descarboxilación espontánea del intermedio diácido inicial formado durante la reacción de ciclocondensación. (Véase el Esquema 1). La velocidad de adición del ácido 1,3-acetonadicarboxílico a la reacción se controla, de manera que se pueda controlar también la velocidad de desprendimiento de los gases.

25

El resultado estereoquímico de la ciclocondensación proporciona el producto *cis* preferentemente o exclusivamente con respecto a la orientación espacial de los dos grupos arilo (anillos A y B). La confirmación del resultado estereoquímico se hace por comparación de los datos espectrales de Resonancia Magnética Nuclear de  $^1\text{H}$  (RMN) a compuestos análogos en la bibliografía (Fernandez, M. J., *et al.*, *J. Heterocyclic Chem.* (1.992) 29: 1.797; Poerwono, H., *et al.*, *Heterocycles* (1.997) 46: 385). (Véase también, Mannich, *et al.*, *Chem Ber.* (1.930) 63: 608; *J. Indian Chem. Soc.* (1.951) pág. 405; Holzgrabe, *et al.*, *Arch. Pharm.* (1.992) pág. 657; *J. Med. Chem.* (2.000) pág. 3.746; *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* (1.999) 2: 1.827; *Chem. Ber.* (1.965) 98: 2.317; *J. Indian Chem. Soc.* (1.948) pág. 437; *Acta Chem Acad Sci, Hung.* (1.959) pág. 97; *Arch. Pharm* (2.000) pág. 226 y *Eur. J. Inorg. Chem.* (2.003) pág. 1.711).

30

35

El curso de la reacción de ciclocondensación puede ir seguido por RMN de  $^1\text{H}$  o por cromatografía de capa fina. Cuando se completa (como se juzga típicamente por el consumo de aldehído), se concentra la reacción, después se absorbe en diclorometano y se lava con una disolución acuosa de carbonato de sodio o bicarbonato de sodio. Se seca después la capa orgánica, típicamente con sulfato de sodio o sulfato de magnesio anhidro y después se concentra. Se puede usar el residuo en la siguiente reacción sin purificación adicional o se puede purificar alternativamente por cromatografía por desorción súbita sobre gel de sílice.

40

Como se muestra en el Esquema 2, también se puede reducir la funcionalidad carbonilo a una funcionalidad metileno por condiciones establecidas, tales como usando hidrato de hidrazina y una base tal como "MOH" donde M es un metal alcalino como agente reductor en un disolvente de glicol. En un ejemplo, la base es hidróxido de potasio

y el disolvente de glicol es etilenglicol. (Véase, por ej., E. Baliah, *J. Indian Chem. Soc.* (1.955) 274: 276).



Esquema 3

#### Utilidad y Administración

- 5 La invención se refiere a métodos para preparar derivados de 2,6-diarilpiperidina, específicamente compuestos que tienen la fórmula (5). Los compuestos preparados por los métodos descritos pueden modular la actividad del receptor de quimiocina. Los receptores de quimiocina incluyen, pero no se limitan a, CCR1, CCR2, CCR3, CCR4, CCR5, CXCR3 y CXCR4.

10 Por ejemplo, los compuestos pueden demostrar efectos protectores en células diana de infección por VIH por unión de manera específica al receptor de quimiocina afectando así a la unión de un ligando natural al CCR5 y/o CXCR4 de una célula diana. Los compuestos también pueden ser útiles como agentes que afectan a los receptores de quimiocina, tales como CCR1, CCR2, CCR3, CCR4, CCR5, CXCR3, CXCR4 donde dichos receptores de quimiocina se han correlacionado como importantes mediadores de muchas enfermedades inflamatorias así como inmunorreguladoras.

- 15 Otras enfermedades que también están implicadas con las quimiocinas como mediadores incluyen angiogénesis y tumorigénesis tales como tumores cerebrales y de mama y tumores de próstata, pulmón o tejidos hematopoyéticos. Así, un compuesto que modula la actividad de dichos receptores de quimiocina es útil para el tratamiento o la prevención de dichas enfermedades.

20 Los compuestos que inhiben la actividad y la función de los receptores de quimiocina se pueden usar para el tratamiento de enfermedades que se asocian a inflamación, incluyendo pero no limitándose a, enfermedades inflamatorias o alérgicas tales como asma, rinitis alérgica, enfermedades por hipersensibilidad del pulmón, alveolitis alérgica, neumonías eosinofílicas, hipersensibilidad de tipo retardada, enfermedad pulmonar intersticial (EPI) (por ej., fibrosis pulmonar idiopática o EPI asociada a artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, espondilitis anquilosante, esclerosis sistémica, síndrome de Sjogren, polimiositis o dermatomiositis); anafilaxia sistémica o respuestas de hipersensibilidad, alergias a fármacos, alergias por las picaduras de insectos; enfermedades autoinmunitarias, tales como artritis reumatoide, artropatía psoriásica, lupus eritematoso sistémico, miastenia grave, diabetes de comienzo juvenil; glomerulonefritis, tiroiditis autoinmunitaria, rechazo del injerto, incluyendo rechazo de aloinjertos o enfermedad del injerto contra el hospedador; enfermedades del intestino inflamado, tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa; espondiloartropatías; esclerodermia; soriasis (incluyendo soriasis mediada por células T) y dermatosis inflamatorias tales como dermatitis, eccema, dermatitis atópica, dermatitis por contacto alérgica, urticaria; vasculitis (por ej., vasculitis necrotizante, cutánea y por hipersensibilidad); miotitis eosinofílica, fascitis eosinofílica y tumores malignos.

35 Además los compuestos que activan o fomentan la función de los receptores de quimiocinas se pueden usar para el tratamiento de enfermedades que se asocian a la inmunodepresión tal como individuos sometidos a quimioterapia, radioterapia, curación de heridas mejorada y tratamiento de quemaduras, tratamiento para enfermedad autoinmunitaria u otro tratamiento con fármacos (por ej., tratamiento con corticosteroides) o asociación de fármacos convencionales usados en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias y rechazo de injerto/trasplante, que causa inmunodepresión; inmunodepresión debido a deficiencia congénita en la función receptora u otras causas y enfermedades infecciosas tales como parasitosis, incluyendo pero no limitado a helmintosis, tal como nemátodos (oxiuros); Tricuriasis, Enterobiasis, Ascariasis, Uncinaria, Estrongiloidiasis, Triquinosis, filariasis; tremátodos; helmintos viscerales, larva migrans visceral (por ej., *Toxocara*), gastroenteritis eosinofílica (por ej., *Anisaki spp.*, *Phocanema ssp.*), larva migrans cutánea (*Ancylostoma braziliense*, *Ancylostoma caninum*); el protozoo que causa la malaria *Plasmodium vivax*, Citomegalovirus humano, *Herpesvirus saimiri* y herpesvirus del sarcoma de Kaposi, también conocido como herpesvirus humano 8 y poxvirus *Moluscum contagiosum*.

- 45 Los compuestos también pueden ser útiles para estimular la producción y proliferación de hemocitoblastos y células progenitoras.

50 Los compuestos se pueden administrar como únicos ingredientes activos, como mezclas de diversos compuestos, y/o en mezcla con ingredientes activos adicionales que son útiles de manera terapéutica o de manera nutricional, tal como antibióticos, vitaminas, extractos vegetales, anti-inflamatorios, glucosa, antipiréticos, analgésicos, factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF, por sus siglas en inglés), Interleucina-1 (IL-1), Interleucina-3 (IL-3), Interleucina-8 (IL-8), PIXY-321 (proteína de fusión de GM-CSF/IL-3), proteína inflamatoria de

macrófagos, factor de hemocitoblastos, trombopoyetina, oncogén relacionado con el crecimiento o quimioterapia y similares. Además, los compuestos de la invención se pueden administrar en mezcla con ingredientes activos adicionales que son útiles de manera terapéutica o de manera nutricional, tales como antibióticos, vitaminas, extractos vegetales, anti-inflamatorios, glucosa, antipiréticos, analgésicos y similares.

5 Los compuestos se pueden formular para administración usando técnicas de formulación comprendidas comúnmente conocidas en la técnica. Las formulaciones que son adecuadas para modos de administración particulares y para compuestos preparados por métodos descritos se pueden encontrar en Remington's Pharmaceutical Sciences, última edición, Mack Publishing Company, Easton, PA.

10 En un ejemplo, los compuestos se pueden administrar por inyección, lo más preferiblemente por inyección intravenosa, pero también por inyección subcutánea o intraperitoneal y similares. Vías de administración parenteral adicionales incluyen inyección intramuscular e intraarticular. Para administración intravenosa o parenteral, los compuestos se formulan en forma líquida adecuada con excipientes como se requiera. Las composiciones pueden contener liposomas u otros portadores adecuados. Para inyección por vía intravenosa, la disolución se hace isotónica usando preparaciones clásicas tales como disolución de Hank.

15 También se pueden usar otras vías de administración. Por ejemplo, los compuestos se pueden administrar por inyección oral, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, intracisternal o infusión intravenosa, inyección subcutánea, administración transdérmica o transmucosal o por implante. También se pueden administrar por aerosol de inhalación, vías nasal, vaginal, rectal, sublingual o tópica y se pueden formular, solas o juntas, en formulaciones de unidades de dosificación adecuadas que contienen portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente  
20 aceptables, no tóxicos, convencionales, apropiados para cada vía de administración.

Los compuestos se pueden formular en comprimidos, cápsulas, jarabes, polvos u otras formas adecuadas para administración por vía oral. Usando excipientes adecuados, estos compuestos también se pueden administrar por la mucosa usando supositorios o aerosoles intranasales. También se puede efectuar administración transdérmica por el uso de penetrantes adecuados y controlando la velocidad de liberación.

25 La formulación y la vía de administración elegida se pueden adaptar a los casos individuales, la naturaleza de la afección que se tiene que tratar en el individuo y en general el criterio del profesional habilitado relacionado.

Los intervalos de dosificación adecuados para los compuestos varían según estas consideraciones, pero en general, los compuestos se administran en el intervalo de aproximadamente 0,1 µg/kg-5 mg/kg de peso corporal; preferiblemente el intervalo es aproximadamente 1 µg/kg-300 µg/kg de peso corporal; más preferiblemente  
30 aproximadamente 10 µg/kg-100 µg/kg de peso corporal. Para un individuo humano de 70 kg típico, así, el intervalo de dosificación es de aproximadamente 0,7 µg-350 mg; preferiblemente aproximadamente 700 µg-21 mg; lo más preferiblemente aproximadamente 700 µg-7 mg. Las dosis pueden ser superiores cuando los compuestos se administran por vía oral o por vía transdérmica cuando se compara con, por ejemplo, administración i. v.

35 Los compuestos se pueden administrar como una única dosis de inyección intravenosa rápida, una dosis con el tiempo, como en administración i. v. o transdérmica o en dosis múltiples.

Además de administración directa al individuo, los compuestos se pueden usar en protocolos de tratamiento *ex vivo* para preparar cultivos celulares que se usan después para reponer las células sanguíneas del individuo. El tratamiento *ex vivo* se puede conducir en células autólogas recogidas de la sangre periférica o médula ósea o de aloinjertos de donadores emparejados. La concentración del compuesto solo o en asociación con otros agentes, tal  
40 como proteína inflamatoria de macrófagos es una cuestión de optimización de rutina.

Los compuestos se pueden usar además en asociación con otros agentes activos cualesquiera o composiciones farmacéuticas en que es útil dicho tratamiento asociado para modular la actividad de los receptores de quimiocina y evitar de ese modo y tratar enfermedades inflamatorias e inmunoreguladoras.

45 Los compuestos se pueden usar además en asociación con uno o más agentes útiles en la prevención o tratamiento de VIH. Ejemplos de dichos agentes incluyen:

(1) inhibidor nucleótido de la transcriptasa inversa tal como fumarato de disoproxilo tenofovir; lamivudina/zidovudina; abacavir/lamivudina/zidovudina; emtricitabina; amdoxovir; alovudina; DPC-817; SPD-756; SPD-754; GS7340; ACH-126.443 (beta)-L-F d4C; didanosina, zalcitabina, estavudina, adefovir, adefovir dipivoxilo, fozivudina todoxilo, etc.;

50 (2) inhibidor no nucleótido de la transcriptasa inversa (incluyendo un agente con actividad anti-oxidación tal como immunocal, oltipraz, etc.) tal como nevirapina, delavirdina, efavirenz, lovirida, immunocal, oltipraz, TMC-125; DPC-083; capravarina; calanolida A; serie SJ-3366, etc.;

(3) inhibidores de proteasa tales como saquinavir, lopinavir/ritonavir, atazanavir, fosamprenavir, tipranavir, TMC-114, DPC-684, indinavir, nelfinavir, amprenavir, palinavir, lasinavir, etc.;

(4) inhibidores de entrada tales como T-20; T-1249; PRO-542; PRO-140; TNX-355; serie BMS-806 y 5-Helix;

(5) inhibidores de los receptores CCR5 tales como Sch-C (o SCH351125); Sch-D y/o SCH350634; TAK779; UK 427.857 y TAK 449;

(6) Inhibidores de la integrasa tales como L-870,810; GW-810781 (S-1360) e

(7) Inhibidores de la gemación tales como PA-344 y PA-457.

5 Las asociaciones de compuestos de la presente invención con agentes de VIH no se limitan a (1), (2) y/o (3), sino que incluyen la asociación con cualquier agente útil para el tratamiento de VIH. Las asociaciones de los compuestos de la invención y otros agentes de VIH se pueden administrar por separado o juntas. La administración de un agente puede ser previa a, concurrente a o posterior a la administración de otro u otros agentes.

10 Los compuestos de la invención se pueden preparar en la forma de profármacos, es decir, formas protegidas que liberan los compuestos de la invención después de administración al individuo. Típicamente, los grupos protectores se hidrolizan en fluidos corporales tales como en el torrente circulatorio liberando así el compuesto activo o se oxidan o reducen *in vivo* para liberar el compuesto activo. Una discusión de profármacos se encuentra en Smith and Williams Introduction to the Principles of Drug Design, Smith, H. J.; Wright, 2<sup>a</sup> ed., Londres (1.988).

15 Los compuestos de la invención, como son poliaminas, se pueden administrar preparados en la formas de sus sales de adición de ácido o complejos de metal de las mismas. Sales de adición de ácido adecuadas incluyen sales de ácidos inorgánicos que son biocompatibles, incluyendo HCl, HBr, sulfúrico, fosfórico y similares, así como ácidos orgánicos tales como acético, propiónico, butírico y similares, así como ácidos que contienen más de un grupo carboxilo, tal como oxálico, glutárico, adípico y similares. Además, se pueden preparar sales de adición de ácido incluyendo ácidos orgánicos aromáticos tales como ácido benzoico, ácido 4-hidroxibenzoico, ácido 4-aminobenzoico, ácido bencenosulfónico y similares. Típicamente, a pH fisiológico, los compuestos de la invención estarán en las formas de sales de adición de ácido. En particular se prefieren los hidroclouros. Además, cuando se preparan como formas purificadas, los compuestos también se pueden cristalizar como hidratos.

25 Los compuestos de la invención se pueden administrar como ingrediente activos solos, como mezclas de diversos compuestos de fórmula (5) y/o en mezcla con ingredientes activos adicionales que son útiles de manera terapéutica o de manera nutricional, tales como antibióticos, vitaminas, extractos vegetales, anti-inflamatorios, glucosa, antipiréticos, analgésicos, factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), Interleucina-1 (IL-1), Interleucina-3 (IL-3), Interleucina-8 (IL-8), PIXY-321 (proteína de fusión de GM-CSF/IL-3), proteína inflamatoria de macrófagos, factor de hemocitoblastos, trombopoyetina, oncogén relacionado con el crecimiento o quimioterapia y similares.

30 Los compuestos se pueden usar para tratar animales, incluyendo ratones, ratas, caballos, ganado, ovejas, perros, gatos y monos y especies aviares tales como pollos y similares. Los compuestos también pueden ser eficaces para uso en seres humanos.

35 En el tratamiento o prevención de afecciones que requieren modulación de los receptores de quimiocina un nivel de dosificación apropiado será en general aproximadamente 0,01 a 500 mg por kg de peso corporal del individuo al día que se puede administrar en dosis solas o múltiples. Preferiblemente, el nivel de dosificación será aproximadamente 0,1 a aproximadamente 250 mg/kg al día. Se entenderá que el nivel de dosificación específico y la frecuencia de dosificación para cualquier paciente particular se puede variar y dependerá de una variedad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico usado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, la edad, el peso corporal, la salud general, sexo, dieta, modo y tiempo de administración, velocidad de excreción, asociación de fármacos, la importancia de la afección particular y el tratamiento que experimente el paciente.

40

## Parte experimental

## Procedimientos generales

## Procedimiento general A: N-Alquilación de hexahidro-[2,2';6'2'']terpiridinas.

- 5 A una disolución de la hexahidro-[2,2';6'2'']terpiridina sustituida (1 equiv) en DMF o CH<sub>3</sub>CN (concentración ~0,1-0,2 M) se añadió el haluro de alquilo (1-1,4 equivalentes), KI (0,05-0,16 equiv) y N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) (1,5-2 equiv.) y se agitó la mezcla a 60°C durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción, se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml/mmol de amina) y se vertió en NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (10 ml/mmol de alcohol). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x10 ml/mmol de amina). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)
- 10 y se concentraron a presión reducida. Se purificó el material bruto por cromatografía para proporcionar el producto N-alquilado deseado.

## Procedimiento general B: Formación de sal usando HBr (g) saturado en HOAc.

- 15 A una disolución de la base libre en HOAc glacial (2 ml) se añadió una disolución saturada de HBr (g) en HOAc (2 ml). Después se añadió un gran volumen de éter (25 ml) para precipitar un sólido, que se dejó sedimentar en el fondo del matraz se decantó la disolución de sobrenadante. Se lavó el sólido por decantación con éter (3 x 25 ml) y se retiraron las trazas restantes de disolvente a vacío. Para purificación adicional, se disolvió el sólido en MeOH y se volvió a precipitar con un gran volumen de éter. El lavado del sólido con éter por decantación, seguido por secado del sólido a vacío (13,3 Pa (0,1 Torr)) proporcionó el compuesto deseado.

Procedimiento general C: Aminación reductora directa con NaBH(OAc)<sub>3</sub> o NaBH<sub>4</sub>.

- 20 A una disolución agitada de la amina (1 equivalente) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (concentración ~0,2 M), a temperatura ambiente, se añadió el compuesto carbonílico (~1-2 equivalentes), HOAc glacial (0-2 equivalentes) y NaBH(OAc)<sub>3</sub> (~1,5-3 equivalentes) y se agitó la disolución resultante a temperatura ambiente. Se vertió la mezcla de reacción en NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado o NaOH acuoso 1,0 M (10 ml / mmol de amina). Las fases separadas y la fase acuosa extraída con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 ml / mmol de amina). Se secaron las fases orgánicas combinadas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró a presión
- 25 reducida. Se purificó por cromatografía el material bruto.

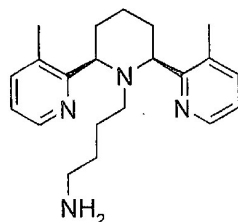
## Procedimiento general D: Condensación de Mannich de dos etapas.

- 30 A una disolución del piridincarboxaldehído apropiado (2 equivalentes) en MeOH (concentración ~0,1-1 M) a 0°C se añadió NH<sub>4</sub>OAc (1,1 equivalentes) seguido por la adición lenta (un periodo de aprox. 15 minutos) de ácido 1,3-acetonadicarboxílico (1 equivalente). Después de que disminuyera el burbujeo vigoroso, se dejó que se agitara la disolución durante 1 hora mientras se calentaba a temperatura ambiente. Se retiró después el disolvente a presión reducida y se añadió CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml /mmol de amina) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso saturado (10 ml /mmol de amina). Se separaron las capas y se extrajo la fase acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x10 ml /mmol de amina). Se secaron los extractos orgánicos combinados (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía sobre gel de sílice.

- 35 Procedimiento general E: Reducción de Wolff-Kishner.

- La siguiente reacción se realizó bajo un flujo de nitrógeno en un matraz de fondo redondo de 3 bocas provisto de condensador calentado usando una manta térmica controlada con Variac relleno de arena. A una disolución de la tetrahidro-1'H-[2,2';6',2'']terpiridin-4'-ona sustituida apropiada (1 equivalente) en dietilenglicol (concentración ~0,1-0,2 M) se añadió monohidrato de hidrazina (40 equivalentes) y gránulos de hidróxido de potasio (20 equivalentes) y se agitó la reacción a 80°C durante 1 -2 horas. Se separó después por destilación la hidrazina en exceso (temperatura del baño de ~200°C) por el uso de un aparato para destilación de paso corto y se dejó que la mezcla restante se enfriara a temperatura ambiente. Se diluyó la reacción con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml /mmol de amina) y H<sub>2</sub>O (10 ml /mmol de amina) y se separaron las capas. Se extrajo la fase acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml /mmol de amina) y se secaron los extractos orgánicos combinados (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto por
- 45 cromatografía de columna sobre gel de sílice para proporcionar la tetrahidro-1'H-[2,2';6',2'']-terpiridina sustituida deseada. (Véase también, *J. Org. Chem.* (1.991) pág. 4.833).

## Ejemplo 1



## 2-(4-Bromo-butyl)-isoindol-1,3-diona

5 A una disolución caliente (90°C) de dibromobutano (1,50 kg, 6,95 mol) en dimetilformamida (1,7 l) se añadió ftalimida de potasio (329 g, 1,74 mol). Se agitó la disolución a 90°C durante 5 horas. Se enfrió la disolución a temperatura ambiente previamente a la adición de agua (900 ml). Se separaron las capas y se extrajo la capa acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 500 ml). Se lavaron las porciones orgánicas combinadas con una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (1,0 l). Se secó la capa orgánica (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida. Se añadió hexano (3,0 l) al residuo y se filtró el sólido (principalmente producto secundario de diftalimida). Se añadió hexano (1,0 l) al líquido filtrado y se puso la mezcla resultante a -20°C durante 1,5 horas. Se filtró el precipitado y se secó a vacío para proporcionar 285 g (58%)

10 de 2-(4-bromo-butyl)-isoindol-1,3-diona como sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,75-7,95 (m, 4H), 3,44 (t, 2H, J= 6,5 Hz), 3,71 (t, 2H, J= 6,5 Hz), 7,65-7,75 (m, 2H), 7,80-7,90 (m, 2H), RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ 27,64; 30,22; 33,26; 37,35; 123,68; 132,42; 134,42; 168,79.

## 4-(3,3"-Dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-cis-[2,2';6',2'"]terpiridin-1'-il)-butilamina.

15 A una disolución de 3-metil-piridin-2-carbaldehído (19,4 g, 160 mmol) en MeOH (200 ml) se añadió NH<sub>4</sub>OAc (9,27 g, 120 mmol) seguido por la adición lenta (un periodo de aprox. 15 minutos) de ácido 1,3-acetonadicarboxílico (11,7 g, 80,2 mmol). Después de que disminuyera el burbujeo vigoroso, se dejó que se agitara la disolución durante 1,5 horas. Se retiró después el disolvente a presión reducida y se añadió CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (300 ml) y disolución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (200 ml). Se separaron las capas y se extrajo la fase acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 300 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc: hexano 1:1, aumentó lentamente el gradiente a EtOAc al 100%). Se concentraron a presión reducida las fracciones que contenían el producto deseado. Se recrystalizó el residuo en EtOAc para proporcionar 9,25 g, (41%) de 3,3"-dimetil-2',3',5',6'-tetrahidro-1'H-[2,2';6',2'"]terpiridin-4'-ona como sólido amarillo. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 2,37 (s, 6H), 2,50-2,60 (m, 2H), 2,75-2,90 (m, 2H), 3,37 (t, 1H, J= 12,5 Hz), 4,40-4,55 (m, 2H), 7,10 (dd, 2H, J= 7,6; 4,8 Hz), 7,44 (d, 2H, J= 7,6 Hz), 8,47 (d a, 2H).

20

25 A una disolución de 3,3"-dimetil-2',3',5',6'-tetrahidro-1'H-[2,2';6',2'"]terpiridin-4'-ona (9,6 g, 34,1 mmol) en dietilenglicol (170 ml) se añadió monohidrato de hidrazina (90 ml, 2,89 mol) y gránulos de hidróxido de potasio (57,4 g, 1,02 mol) y se agitó la reacción a 125°C durante 2 horas. Se añadió a 50 ml de hidrazina separados por destilación y agua (200 ml) la mezcla restante. Se extrajo la disolución con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 x 300 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida. Se disolvió el residuo en EtOAc (500 ml) y se lavó con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (3 x 100 ml) para retirar el dietilenglicol residual. Se secó el extracto orgánico (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida para proporcionar 8,82 g (97%) de 3,3"-dimetil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,2';6',2'"]terpiridina como sólido amarillo. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,50-1,65 (m, 2H), 1,75-1,95 (m, 3H), 2,13 (m, 1H), 2,37 (s, 6H), 3,09 (t a, 1H), 4,15-4,25 (m, 2H), 7,02 (dd, 2H, J= 7,5; 4,8 Hz), 7,38 (d, 2H, J= 7,5 Hz), 8,46 (d a, 2H).

30

35 Una disolución de 3,3"-dimetil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,2';6',2'"]terpiridina (17,3 g, 64,7 mmol), 2-(4-bromo-butyl)-isoindol-1,3-diona (20,1 g, 71,2 mmol), yoduro de potasio (1,08 g, 6,47 mmol) y diisopropiletilamina (22,5 ml, 129 mmol) en acetonitrilo (650 ml) se agitó a 60°C durante 19,5 horas. Se concentró la mezcla a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía sobre gel de sílice (dietil éter: metanol: hidróxido de amonio 90:10:1 y cantidad aumentada lentamente de metanol a 80:20:1). Se concentraron las fracciones que contenían el producto deseado, se disolvió en etanol (300 ml) y se trató con hidrato de hidrazina (30 ml). Se agitó la disolución a 50°C durante 17,5

40 horas. Se filtró la mezcla por una frita de vidrio y se concentró a vacío. Se absorbió el residuo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 ml) y se lavó con hidróxido de sodio acuoso 1 N (80 ml). Se separaron las capas y se extrajo la capa acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 150 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida. Se purificó después el residuo por cromatografía sobre gel de sílice (dietil éter: metanol: hidróxido de amonio 85:15:1 y aumentó lentamente a 50:50:1). El producto se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 ml) y se filtró en una frita de vidrio para retirar toda la sílice soportada de la columna. Se concentró el líquido filtrado para proporcionar 14,2 g de material que se disolvió de nuevo en metanol (45 ml). Se añadió una disolución saturada de metanol (20 ml) con HCl y se agitó la mezcla resultante durante 15 minutos. La disolución se añadió gota a gota a 1,5 l de dietil éter. Se filtró cuidadosamente el sólido bajo una atmósfera de N<sub>2</sub> para proporcionar 11,7 g (35% por 3 etapas) de 4-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-cis-[2,2';6',2'"]terpiridin-1'-il)-butilamina como un sólido amarillo. RMN de <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O) δ 1,10-1,2 (m, 2H), 1,25-1,40 (m, 2H), 1,40-1,60 (m, 2H), 1,70 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 2,05-2,20 (m, 2H), 2,20-2,30 (m, 2H), 2,59 (s, 6H), 2,65-2,80 (m, 2H), 4,55-4,65 (m, 2H), 7,85-7,95 (m, 2H), 8,42 (d, 2H, J= 8,0 Hz), 8,67 (d, 2H, J= 5,5 Hz). RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ 17,2; 20,2; 22,5; 25,1; 32,6; 39,4; 52,4; 57,9; 126,0; 136,9; 139,8; 149,6; 154,5; ES-MS *m/z* 339,4 (M<sup>+</sup>H). Anal. Calc.

50

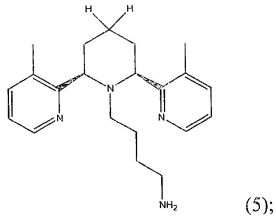


## ES 2 437 200 T3

para  $C_{21}H_{30}N_4 \cdot 3,3HCl \cdot 2,9H_2O$ : C, 49,35; H, 7,71; N, 10,96; Cl, 22,89. Encontrado: C, 49,61; H, 7,45; N, 10,90; Cl, 22,67.

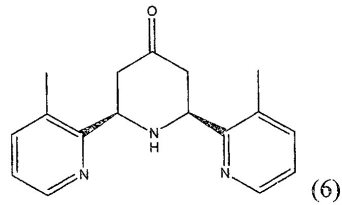
REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar un compuesto de la fórmula (5):

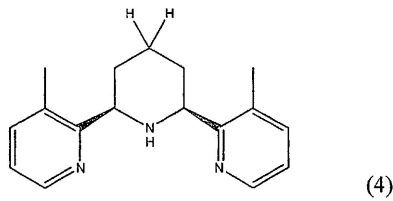


5 comprendiendo el método las etapas de:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (6):

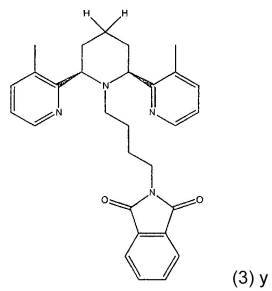


con hidrato de hidrazina y un hidróxido de metal alcalino en un disolvente de glicol, para obtener un compuesto de fórmula (4):



10

(b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (4) con 2-(4-bromobutil)-isoindol-1,3-diona, para obtener un compuesto de fórmula (3):



desproteger el compuesto de fórmula (3) para producir el compuesto de fó