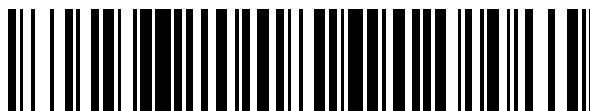


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 528 471**

51 Int. Cl.:

C07D 239/47 (2006.01)

A61K 31/513 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.12.2008** **E 08860570 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.11.2014** **EP 2231619**

54 Título: **Inhibidores de la estearoil-CoA-desaturasa**

30 Prioridad:

11.12.2007 US 7154 P

19.08.2008 US 90025

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

10.02.2015

73 Titular/es:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
GRENZACHERSTRASSE, 124
4070 BASEL, CH

72 Inventor/es:

ERICKSON, SHAWN DAVID;
GILLESPIE, PAUL;
GOODNOW JR., ROBERT ALAN y
JONES, RICHARD

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 528 471 T3

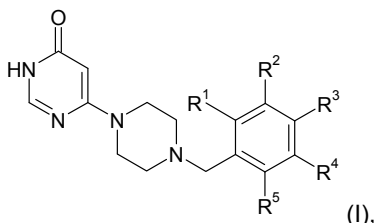
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Inhibidores de la estearoil-CoA-desaturasa

- 5 La invención se refiere a inhibidores de la estearoil-CoA desaturasa 1 (SCD1), útiles para el tratamiento de enfermedades, tales como la obesidad.

La invención se refiere en particular a compuestos de la fórmula (I)



- 10 en la que:
 R^1 y R^5 , con independencia entre sí, son hidrógeno, alquilo inferior sin sustituir, halógeno, trifluormetilo, hidroxilo, arilo, alcoxi o NO_2 ;
 R^2 y R^4 , con independencia entre sí, son hidrógeno, alquilo inferior sin sustituir, alqueno inferior, alcoxi, halógeno, ciano, cianometilo, trifluormetilo, O-trifluormetilo o NO_2 ;
 15 R^3 es hidrógeno, alquilo inferior sin sustituir, alcoxi o halógeno; o
 R^1 y R^2 junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo de 9 eslabones que tiene 1 ó 2 heteroátomos; o
 R^4 y R^5 juntos forman 1,3-dioxo; y
 20 en la que por lo menos uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 o R^5 es hidrógeno;
 y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;
 en donde el término "alquilo inferior" es un radical alquilo monovalente de cadena ramificada o lineal de uno a seis átomos de carbono.

- 25 La obesidad es un estado que afecta a centenares de millones de personas. La obesidad lleva asociadas varias enfermedades muy serias, que pueden conducir a una pérdida de la calidad de vida y, en algunos casos, a una muerte prematura. Aunque se dispone de múltiples opciones de tratamiento de la obesidad, sigue habiendo una significativa demanda médica no satisfecha y una necesidad de nuevas terapias.

- 30 La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la obesidad basándose en el índice llamado de masa corporal (BMI), que se define como el peso de un individuo en kilogramos dividido por el cuadrado de la altura en metros. Las personas que tienen un BMI superior a 25 kg/m^2 se considera que tiene sobrepeso, mientras que las personas que tienen un BMI superior a 30 kg/m^2 se consideran obesas. En todo el mundo, aproximadamente 1,6 mil millones de adultos tienen sobrepeso y 400 millones de adultos son obesos, se cree que estas cifras seguirán aumentando [Boletín (fact sheet) de la OMS, n° 311, setiembre de 2006].

- 35 Las personas que tienen un BMI elevado corren el riesgo de sufrir un gran número de complicaciones serias y el riesgo aumenta a medida que aumenta el BMI. Entre los estados patológicos asociados con la obesidad cabe mencionar las enfermedades cardiovasculares, la osteoartritis y ciertos tipos de cáncer. Estos estados patológicos provocan una reducción de la capacidad de las personas para llevar una vida normal y pueden provocar su fallecimiento temprano.

- 40 La obesidad deriva del desequilibrio entre la ingestión de calorías con la comida (por ejemplo, hidratos de carbono y grasas) y el consumo energético (por ejemplo, con el ejercicio). Se ha constatado que un gran número de factores, incluida la propensión genética, contribuyen a la probabilidad de que una persona se convierta en obesa.

- 45 La estearoil-CoA-desaturasa (SCD) es una enzima que cataliza la introducción de un doble enlace cis en los ácidos grasos saturados, formándose ácidos grasos insaturados. Dos de los sustratos más importantes para las enzimas SCD son los ésteres de estearato y de palmitato de la co-enzima A, que se convierte en oleato y en palmitoleato, respectivamente. El oleato es el ácido graso monoinsaturado más frecuente que se halla en los fosfolípidos de membrana, los triglicéridos y los ésteres de colesterol y la proporción entre los ácidos grasos saturados y los insaturados afecta en la fluidez de la membrana. La proporción entre un ácido graso monoinsaturado y el correspondiente ácido graso saturado (por ejemplo, la proporción entre oleato y estearato) se conoce como índice de desaturación.

- 55 Se conocen varias isoformas de la enzima SCD y el número y expresión en tejidos de las diferentes isoformas varía entre las diferentes especies. Por ejemplo, en el ratón, se conocen cuatro isoformas distintas de la enzima (SCD1, SCD2, SCD3 y SCD4), mientras que en los humanos se conocen dos isoformas distintas de SCD (SCD1 y SCD5). La homología entre las proteínas SDC1 humanas y murinas es del 85 % [L. Zhang y col., Biochem. J. 340, 255-264,

1999], mientras que las dos isoformas humanas de la proteína tienen una homología del 75. La SCD1 humana se expresa en gran manera en el hígado y en especial en el tejido adiposo, mientras que la SCD5 tiene sus niveles de expresión más elevados en el cerebro y en el páncreas [J. Wang y col., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **332**, 735-742, 2005].

El potencial de la SCD1 como diana del tratamiento de la obesidad se ha puesto de manifiesto con los datos de expresión en humanos, con la mutación producida naturalmente en ratones, con un ratón "knockout" de SCD1 con la reducción de la expresión de la proteína SCD1 empleando oligonucleótidos antisentido.

El perfil de transcripción de RNA a partir de una pequeña muestra de donantes enjutos y obesos pone de manifiesto que la expresión del mRNA de la SCD1 se eleva en un factor tres en las personas obesas, mientras que los demás genes que intervienen en la oxidación de los ácidos grasos, por ejemplo la piruvato-deshidrogenasa-quinasa 4, la carnitina-palmitoiltransferasa 1 β y la malonil-CoA-d Descarboxilasa no difieren significativamente entre ambos grupos [M.H. Hulver y col., *Cell Metab.* **2**, 251-261, 2005]. Además, los niveles de mRNA de la SCD1 indican una asociación positiva con el BMI; el índice de desaturación de lípidos totales en tejidos (del oleato/estearato) un 40% mayor en los extractos de lípidos musculares en los donantes obesos; y la oxidación de ácidos grasos era mayor en los miocitos esqueléticos primarios humanos de los donantes enjutos que la de los obesos. Los estudios en animales indican que la expresión de la SCD1 es mayor en las personas obesas que en las enjutas. Por ejemplo, los ratones C57Bl/6 alimentados con una dieta de alto contenido de grasas tienen niveles de mRNA de SCD1 un 50% más elevados que los ratones que reciben una dieta de bajo contenido de grasas. Se constata que la actividad de la SCD1 en los cromosomas del hígado de ratones alimentados con altos contenidos de grasa es un 50 % mayor midiendo la proporción de producción de oleato a partir de estearato [S.B. Biddinger y col., *Diabetes* **54**, 1314-1323, 2005].

El ratón asebia (ab^J/ab^J) es una cepa mutante de los ratones BALB/c. La mutación se produce espontáneamente y se traduce en una falta de la SCD1 funcional, debida a la delección de los cuatro primeros exones del gen. El fenotipo de los ratones asebia incluye la alopecia y defectos cutáneos, que no se observan en los heterocigotos [A.H. Gates y M. Karasek, *Science* **148**, 1471-1473, 1965]. Además, los ratones asebia presentan niveles menos de triglicéridos y de ésteres de colesterol en el hígado [M. Miyazaki y col., *J. Biol. Chem.* **275**, 30132-31038, 2000]. En los estudios realizados con animales, que tienen defectuosos tanto el gen de la SCD1 y como el ob, se ha conseguido una mejor comprensión de la importancia de la SCD1 en el desarrollo de la obesidad.

El ratón ob/ob es uno de los modelos más utilizados para la investigación de la obesidad. En este modelo, el ratón tiene una mutación en el gen que codifica a la hormona leptina de 16 kDa, que desempeña un papel importante en la regulación del apetito y del gasto energético y la mutación hace que los ratones sean obesos y tengan hígados mayor y envueltos con grasa. La expresión del gen SCD1 es mayor en el hígado de ratones ob/ob deficientes en leptina, si se comparan con los ratones de tipo salvaje, y la sobreexpresión de la SCD1 se reduce con la administración de leptina [P. Cohen y col., *Science* **297**, 240-243, 2002]. Además, el cruzamiento de ratones ob/ob con ratones asebia da lugar a ratones doble mutantes ab^J/ab^J ; ob/ob que tienen una mayor masa magra, si se compara con los ratones ob/ob, pero menos masa corporal y menos masa de grasa, a pesar de haber consumido mayor cantidad de pienso. Estos resultados sugieren que la regulación decreciente de la SCD1 es un mecanismo a través del cual actúa la leptina y también que la SCD1 es sin duda alguna una diana viable para la intervención farmacológica en el tratamiento de la obesidad.

El fenotipo de un ratón "knockout" de SCD1 confirma además la validez de esta enzima como diana de obesidad. Se genera el ratón SCD1^{-/-} por disrupción específica del gen de la SCD1 de los ratones C57Bl/6. Los ratones SCD1^{-/-} tienen una grasa corporal reducida y son resistentes al aumento de peso cuando se alimentan con una dieta de alto contenido de grasas. Tiene un mayor gasto energético y un mayor consumo de oxígeno. Los genes que intervienen en la oxidación de los lípidos se sobreexpresan en estos ratones, mientras que los genes que intervienen en la síntesis de lípidos sufren una regulación en sentido decreciente [J.M. Ntambi y col., *Proc. Natl. Acad. Sci USA* **99**, 11482-11486, 2002]. Los ratones "knockout" de SCD1 homocigotos presentan anomalías en la glándula sebácea, al igual que los ratones asebia antes descritos y también en la glándula meibomiana del ojo.

Se ha demostrado que los oligonucleótidos antisentido (ASO) específicos de la SCD1 reducen los niveles de mRNA de SCD1 y de proteínas en los hepatocitos primarios de los ratones. Se reduce además la síntesis de ácidos grasos en hepatocitos primarios, mientras que aumenta la oxidación de ácidos grasos. En ratones C57Bl/6 alimentados con una dieta de alto contenido de grasas durante 10 semanas, los ASO específicos de la SCD1 conducen a una reducción significativa del aumento de peso, sin afectar a la ingestión de comida. En los animales tratados con disminuye el porcentaje de grasas y aumenta la proporción de masa magra dentro de la masa total del organismo. El examen de los hígados después de 10 semanas indica que el tratamiento con ASO se traduce en una reducción de la síntesis de nuevos ácidos grasos y también en esteatosis hepática [G. Jiang y col., *J. Clin. Invest.* **115**, 1030-1038, 2005]. El fenotipo de alopecia de los ratones asebia no se observa en los animales tratados. Tres solicitudes de patente (WO 2005/014607, US 2004/254359, WO 2003/012031) describen compuestos antisentido, composiciones y métodos para modular la expresión de la esteroil-CoA-desaturasa. Se reivindica que estos compuestos, composiciones y métodos son útiles para el tratamiento de enfermedades asociadas con la expresión de la SCD, incluida la aterosclerosis, las enfermedades cardiovasculares y las anomalías del metabolismo del colesterol o de los lípidos.

La WO 2006/130986 menciona ciertos derivados de azaciclohexano.

La WO 2005/011655 menciona ciertos derivados de piridazina.

5 La invención se refiere en particular a compuestos de la fórmula (I), en la que
 R¹ y R⁵, con independencia entre sí, son hidrógeno, alquilo inferior sin sustituir, halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, arilo, alcoxilo o NO₂; o
 R¹ y R² junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo de 9 eslabones que tiene 1 ó 2
 10 heteroátomos; o
 R² y R⁴, con independencia entre sí, son hidrógeno, alquilo inferior sin sustituir, alqueno inferior, alcoxilo, halógeno, ciano, trifluorometilo, O-trifluorometilo o NO₂;
 R³ es hidrógeno, alquilo inferior sin sustituir, alcoxilo o halógeno;
 y en la que por lo menos uno de R¹, R², R³, R⁴ o R⁵ es hidrógeno;
 15 y a las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La invención se refiere también a compuestos de la fórmula (I), en la que:

R¹ es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxilo o halógeno;
 R² es hidrógeno, alcoxilo, halógeno, haloalquilo, O-haloalquilo o NO₂;
 20 R³ es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxilo o halógeno;
 R⁴ es hidrógeno, alquilo inferior, halógeno, ciano o NO₂;
 R⁵ es hidrógeno, alquilo inferior, hidroxilo, haloalquilo o NO₂; y
 en la que por lo menos uno de R¹, R², R³, R⁴ o R⁵ es hidrógeno;
 y a las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

25 Son preferidos los compuestos de la fórmula (I), en la que R¹ es halógeno, R⁴ es alcoxilo y R⁵ es hidroxilo.

Son también preferidos los compuestos de la fórmula (I), en la que R¹, R⁴ y R⁵ son en cada caso hidrógeno.

30 Son preferidos además los compuestos de la fórmula (I), en la que R² es halógeno, R⁴ es halógeno y R⁵ es hidroxilo.

Son preferidos los compuestos de la fórmula (I), en la que tanto R² como R³ son alquilo inferior sin sustituir.

35 Son preferidos además los compuestos de la fórmula (I), en la que tanto R² como R⁵ son trifluorometilo.

Son también preferidos los compuestos de la fórmula (I), en la que tanto R³ como R⁴ son halógeno.

Son preferidos además los compuestos de la fórmula (I), en la que tanto R⁴ como R⁵ son halógeno.

40 Son también preferidos los compuestos de la fórmula (I), en la que R² es halógeno y R³ es hidroxilo.

Son también preferidos los compuestos de la fórmula (I), en la que R² es halógeno y R⁵ es NO₂.

45 Son también preferidos los compuestos de la fórmula (I), en la que R² es -O-trifluorometilo y R⁵ es hidroxilo.

Son también preferidos los compuestos de la fórmula (I), en la que R³ es halógeno.

Son preferidos los compuestos de la fórmula (I), en la que R⁴ es alquilo inferior sin sustituir.

50 Son preferidos los compuestos de la fórmula (I), en la que R⁵ es alquilo inferior sin sustituir.

Son preferidos además los compuestos de la fórmula (I), en la que R⁵ es trifluorometilo.

55 Son también preferidos los compuestos de la fórmula (I), en la que R⁵ es halógeno.

Son preferidos los compuestos de la fórmula (I), en la que R⁵ es NO₂.

Son preferidos los compuestos de la fórmula (I) elegidos entre:

60 6-[4-(3-metil-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona;
 6-[4-(2-metil-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona;
 6-[4-(2,6-dimetil-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona;
 6-[4-(2,4-dimetil-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona;
 6-[4-(4-metoxi-2,3-dimetil-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona;
 6-[4-(5-bromo-2-metoxi-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona;
 65 6-[4-(5-hidroxi-2-metoxi-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona;
 6-[4-(2-trifluorometil-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona;

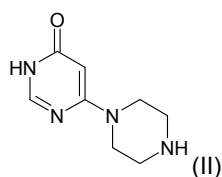
- 6-[4-(2,5-bis-trifluormetil-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona;
 3-[4-(6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-benzonitrilo;
 2-fluor-5-[4-(6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-benzonitrilo;
 6-[4-(3-cloro-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona;
 5 6-[4-(3-bromo-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona;
 6-[4-(2,6-dicloro-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona;
 6-[4-(3,4-dicloro-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona;
 6-[4-(2,3,6-tricloro-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona;
 6-[4-(2,3-dicloro-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona;
 10 6-[4-(2-bromo-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona;
 6-[4-(5-bromo-2-fluor-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona;
 6-[4-(2-bromo-5-fluor-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona;
 6-[4-(3,4-difluor-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona;
 6-[4-(3-cloro-4-fluor-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona;
 15 6-[4-(2-cloro-5-trifluormetil-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona;
 6-[4-(3,5-dicloro-2-hidroxi-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona;
 6-[4-(5-bromo-2-hidroxi-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona;
 6-[4-(3-nitro-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona;
 6-[4-(2-nitro-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona;
 20 6-[4-(5-cloro-2-nitro-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona;
 6-[4-(2-hidroxi-5-nitro-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona;
 6-[4-(2-hidroxi-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona;
 6-[4-(2-hidroxi-5-trifluormetoxi-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona;
 6-[4-(2-cloro-4-fluor-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona;
 25 6-[4-(3-fluor-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona;
 6-[4-(4-bromo-2-fluor-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona;
 6-[4-(3-bromo-2-metil-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona;
 6-(4-bifenil-2-ilmetil-piperazin-1-il)-3H-pirimidin-4-ona;
 6-(4-benzo[1,3]dioxol-4-ilmetil-piperazin-1-il)-3H-pirimidin-4-ona;
 30 6-[4-(2-hidroxi-3-metil-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona;
 6-[4-(2-hidroxi-5-metil-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona;
 6-[4-(3-alil-2-hidroxi-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona;
 6-[4-(3-tert-butil-2-hidroxi-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona;
 6-[4-(3-fluor-2-hidroxi-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona;
 35 6-[4-(5-fluor-2-hidroxi-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona;
 6-[4-(3,5-difluor-2-hidroxi-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona;
 6-[4-(3-cloro-2-hidroxi-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona;
 6-[4-(5-cloro-2-hidroxi-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona;
 6-[4-(5-cloro-2-hidroxi-3-metil-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona;
 40 6-[4-(3-bromo-2-hidroxi-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona;
 6-[4-(3,5-dibromo-2-hidroxi-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona;
 6-[4-(3-bromo-5-cloro-2-hidroxi-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona;
 6-[4-(2-hidroxi-5-yodo-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona;
 6-[4-(5-alil-2-hidroxi-3-metoxi-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona;
 45 6-[4-(5-cloro-2-hidroxi-3-metoxi-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona;
 6-[4-(2-hidroxi-5-yodo-3-metoxi-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona; y
 6-[4-(2-hidroxi-3-metoxi-5-nitro-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona.

Son también preferidos los compuestos de la fórmula (I) elegidos entre:

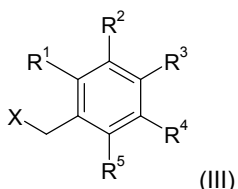
- 50 6-[4-(3-bromo-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona;
 6-[4-(5-bromo-2-hidroxi-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona;
 6-[4-(3-cloro-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona;
 6-[4-(5-cloro-2-nitro-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona;
 6-[4-(2,3-dicloro-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona;
 55 6-[4-(3,5-dicloro-2-hidroxi-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona;
 6-[4-(2,6-dimetil-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona;
 6-[4-(2-hidroxi-5-trifluormetoxi-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona;
 6-[4-(2-nitro-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona; y
 6-[4-(2-trifluormetil-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona.

La invención se refiere además a un proceso para la obtención de los compuestos de la fórmula (I) que consta de uno de los pasos siguientes:

(a) la reacción de un compuesto de la fórmula (II)



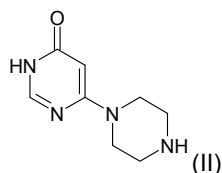
con un compuesto de la fórmula (III)



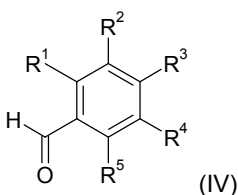
en presencia de una base, para obtener un compuesto de la fórmula (I);

5

(b) la reacción de un compuesto de la fórmula (II)



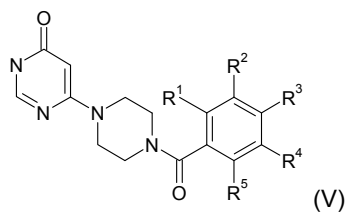
con un compuesto de la fórmula (IV)



10

para formar un compuesto que se trata con un reductor, para obtener un compuesto de la fórmula (I);

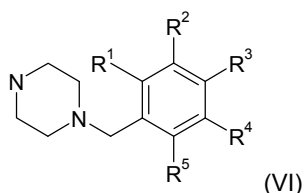
(c) el tratamiento de un compuesto de la fórmula (V)



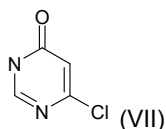
con un reductor, para obtener un compuesto de la fórmula (I);

15

(d) la reacción de un compuesto de la fórmula (VI)



con un compuesto de la fórmula (VII)



20

en presencia de una base, para obtener un compuesto de la fórmula (I);
en las que X es un grupo saliente y R1-R5 tienen los significados definidos anteriormente.

X es con preferencia un haluro (p.ej. cloro o con preferencia bromo) o un éster sulfonato (p.ej. mesilato, tosilato o benzenosulfonato).

5 La base del paso (a) se elige con preferencia entre trietilamina, diisopropiletilamina, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio e hidrogenocarbonato sódico. El paso (a) se lleva a cabo también con preferencia en un disolvente elegido entre acetonitrilo, 2-butanona, tetrahidrofurano y N,N-dimetilformamida. La reacción se lleva a cabo con preferencia a una temperatura entre temperatura ambiente y 100°C, con preferencia en torno a 80°C.

10 En el paso (b), el reductor se elige con preferencia entre hidrógeno con un catalizador de tipo metal noble, borhidruro sódico, cianoborhidruro sódico y triacetoxiborhidruro sódico. El disolvente es con preferencia un hidrocarburo halogenado (por ejemplo diclorometano o 1,2-dicloroetano), en la presencia adicional de un agente que absorba el agua, por ejemplo tamices moleculares, en torno a temperatura ambiente.

15 El reductor del paso (c) se elige con preferencia entre hidruro de litio y aluminio y un complejo de borano-sulfuro de metilo. El disolvente es con preferencia el tetrahidrofurano y la temperatura se sitúa con preferencia entre temperatura ambiente y 50°C.

20 En el paso (d), la base se elige con preferencia entre trietilamina y diisopropiletilamina. El disolvente es con preferencia un alcohol, por ejemplo n-butanol o sec-butanol. La temperatura se sitúa con preferencia entre 80°C y 100°C.

25 En una forma de ejecución de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

30 Se da por supuesto que la temperatura aquí empleada sirve para describir las formas de ejecución concretas y no se pretende que sea limitante. Además, aunque puedan emplearse muchos métodos, dispositivos y materiales similares o equivalentes a los aquí descritos para llevar a la práctica esta invención o para verificarla, ahora se procederá a describir los métodos, dispositivos y materiales preferidos.

35 Tal como se emplea aquí, el término "alquilo", solo o en combinación con otros grupos, indica un resto hidrocarburo alifático saturado monovalente, de cadena lineal o ramificada, de uno a veinte átomos de carbono, con preferencia de uno a dieciséis átomos de carbono, con mayor preferencia de uno a diez átomos de carbono.

40 El término "cicloalquilo" indica un resto carbocíclico monovalente de tres a siete átomos de carbono, con preferencia de tres a seis. Este término se ilustra además con restos del tipo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. En una forma preferida de ejecución, los restos "cicloalquilo" pueden estar opcionalmente sustituidos por uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, cada uno de los sustituyentes es con independencia, por ejemplo, hidroxilo, alquilo, alcoxi, halógeno o amino, a menos que se indique específicamente otra cosa. Los ejemplos de restos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a: ciclopropilo opcionalmente sustituido, ciclobutilo opcionalmente sustituido, ciclopentilo opcionalmente sustituido, ciclopentenilo opcionalmente sustituido, ciclohexilo opcionalmente sustituido, ciclohexileno opcionalmente sustituido, cicloheptilo opcionalmente sustituido y similares o los que se ilustran específicamente en esta solicitud.

45 El término "heterocicloalquilo" indica un anillo alquilo cíclico, en el que uno, dos o tres átomos de carbono del anillo se han reemplazado por un heteroátomo, por ejemplo N, O o S. Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen, pero no se limitan a: morfina, tiomorfolina, piperazina, piperidina y similares. Los grupos heterocicloalquilo pueden estar sin sustituir o sustituidos.

50 El término "alquilo inferior", solo o en combinación con otros grupos, indica un resto alquilo monovalente, de cadena lineal o ramificada, que tiene de uno a seis átomos de carbono, con preferencia de uno a cuatro átomos de carbono. Este término se ilustra con restos del tipo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo, isobutilo, t-butilo, n-pentilo, 3-metilbutilo, n-hexilo, 2-etilbutilo y similares. Alquilo inferior es con preferencia metilo o t-butilo.

55 El término "arilo" indica un resto mono- o policarbocíclico aromático monovalente, por ejemplo el fenilo o naftilo, con preferencia el fenilo.

60 El término "heteroarilo", solo o en combinación con otros grupos, significa un resto monocíclico o bicíclico de 5 a 12 átomos en el anillo que tiene por lo menos un anillo aromático que contiene uno, dos o tres heteroátomos en el anillo, elegidos entre N, O y S; los demás átomos del anillo son C. Uno o dos átomos de carbono del anillo del grupo heteroarilo pueden reemplazarse por un grupo carbonilo. El grupo heteroarilo recién descrito puede estar sustituido con independencia por uno, dos o tres sustituyentes, con preferencia uno o dos sustituyentes por ejemplo, halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, halo alquilo C₁₋₆, C₁₋₆ alcoxi, alquil-sulfinilo C₁₋₆, alquil-sulfinilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, amino, amino-alquilo C₁₋₆, amino mono- o disustituido por alquilo C₁₋₆, nitro, ciano, acilo, carbamoilo, amino mono- o disustituido, aminocarbonilo, amino mono- o disustituido por carbonilo, amino-carbonil-alcoxi C₁₋₆, (amino mono- o disustituido)-carbonil-alcoxi C₁₋₆, hidroxilo-alquilo C₁₋₆, carboxilo, (alcoxi C₁₋₆)-carbonilo, aril-alcoxi C₁₋₆, heteroaril-alcoxi C₁₋₆,

heterociclil-alcoxi C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆)-carbonil-alcoxi C₁₋₆, carbamoil-alcoxi C₁₋₆ y carboxil-alcoxi C₁₋₆, con preferencia halógeno, hidroxi, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-sulfonilo, (alquil C₁₋₆)-sulfino, alquiltio C₁₋₆, amino, amino monosustituido por C₁₋₆ alquilo, amino disustituido por alquilo C₁₋₆, amino-alquilo C₁₋₆, (amino monosustituido por alquilo C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆, (amino disustituido por alquilo C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆, nitro, carbamoilo, (amino mono- o disustituido)-carbonilo, hidroxi-alquilo C₁₋₆, carboxilo, (alcoxi C₁₋₆)-carbonilo y ciano.

El grupo alquilo puede estar sustituido o sin sustituir. Cuando están sustituidos estarán presentes, por ejemplo, de 1 a 3 sustituyentes, con preferencia 1 sustituyente. Los sustituyentes pueden incluir, por ejemplo: grupos que contienen carbonos, por ejemplo alquilo, arilo, arilalquilo (p.ej. fenilo sustituido o sin sustituir, bencilo sustituido o sin sustituir); átomos de halógeno y grupos que contienen átomos de halógeno, por ejemplo haloalquilo (p.ej. trifluorometilo); grupos que contienen oxígeno, por ejemplo alcoholes (p.ej. hidroxilo, hidroxialquilo, aril(hidroxil)-alquilo), éteres (p.ej. alcoxi, ariloxi, alcoxialquilo, ariloxialquilo), aldehídos (p.ej. carboxaldehído), cetonas (p.ej. alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, arilcarbonilo, arilalquilcarbonilo, arilcarbonilalquilo), ácidos (p.ej. carboxi, carboxialquilo), derivados de ácidos, por ejemplo ésteres (p.ej. alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, alquilcarboniloxi, alquilcarboniloxialquilo), amidas (p.ej. aminocarbonilo, mono- o di-alquilaminocarbonilo, aminocarbonilalquilo, mono- o di-alquilaminocarbonilalquilo, arilaminocarbonilo), carbamatos (p.ej. alcoxycarbonilamino, arloxycarbonilamino, aminocarboniloxi, mono- o di-alquilaminocarboniloxi, arilaminocarboniloxi) y ureas (p.ej. mono- o di-alquilaminocarbonilamino o arilaminocarbonilamino); grupos que contienen nitrógeno, por ejemplo aminas (p.ej. amino, mono- o di-alquilamino, aminoalquilo, mono- o di-alquilaminoalquilo), azidas, nitrilos (p.ej. ciano, cianoalquilo), nitro; grupos que contienen azufre, por ejemplo tioles, tioéteres, sulfóxidos y sulfonas (p.ej. alquiltio, alquilsulfino, alquilsulfonilo, alquiltioalquilo, alquilsulfinalquilo, alquilsulfonilalquilo, ariltio, arilsulfino, arilsulfonilo, ariltioalquilo, arilsulfinalquilo, arilsulfonilalquilo); y grupos heterocíclicos que contienen uno o más heteroátomos, con preferencia un heteroátomo (p.ej. tienilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, aziridinilo, azetidino, pirrolidinilo, pirrolinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, tetrahidrofuranilo, piranilo, pironilo, piridilo, pirazinilo, piridazinilo, piperidilo, hexahidroazepinilo, piperazinilo, morfolinilo, tianaftilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, indolilo, oxiindolilo, isoindolilo, indazolilo, indolinilo, 7-azaindolilo, benzopirranilo, cumarinilo, isocumarinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, cinolinilo, quinazolinilo, piridopiridilo, benzoxazinilo, quinoxalinilo, cromanilo, cromanilo, isocromanilo, ftalazinilo y carbolinilo).

Los restos alquilo inferior pueden estar sustituidos o sin sustituir, con preferencia sin sustituir. Cuando están sustituidos, entonces estarán presentes por ejemplo, de 1 a 3 sustituyentes, con preferencia 1 sustituyente.

El término "alqueno inferior" indica un resto hidrocarburo insaturado de cadena lineal o ramificada, de 2 a 6 átomos de carbono, con preferencia de 2 a 4 átomos de carbono, por ejemplo etenilo, propenilo y butenilo.

Tal como se emplea aquí, el término "alcoxi" significa alquil-O-; y "alcoilo" significa alquil-CO-. Alcoxi es con preferencia metoxi.

Tal como se emplea aquí, el término "halógeno" significa un resto flúor, cloro, bromo o yodo, con preferencia un resto flúor, cloro o bromo y con mayor preferencia un resto flúor o cloro.

Tal como se emplea aquí, el término "sal farmacéuticamente aceptables" indica cualquier sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la fórmula (I). Las sales pueden obtenerse a partir de ácidos o de bases no tóxicos farmacéuticamente aceptables, que incluyen a los ácidos y bases inorgánicos y orgánicos. Dichos ácidos incluyen, por ejemplo, al ácido acético, bencenosulfónico, benzoico, alcanforsulfónico, cítrico, etenosulfónico, dicloroacético, fórmico, fumárico, glucónico, glutámico, hipúrico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, mónico, nítrico, oxálico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, oxálico, p-toluenosulfónico y similares. Son especialmente preferidos los ácidos fumárico, clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, succínico, sulfúrico y metanosulfónico. Las sales de bases aceptables incluyen a las sales de metales alcalinos (p.ej. sodio, potasio), las sales de metales alcalinotérreos (p.ej. calcio, magnesio) y las sales de aluminio.

En la práctica del método de la presente invención se administra una cantidad eficaz de uno cualquiera de los compuestos de esta invención o de una combinación de cualquiera de los compuestos de esta invención o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo mediante uno cualquiera de los métodos habituales ya conocidos de la técnica, ya sea a título individual, ya sea en combinación. Los compuestos o composiciones pueden administrarse, pues, por vía oral (p.ej. a la cavidad bucal), sublingual, parenteral (p.ej. intramuscular, intravenosa o subcutánea), rectal (p.ej. mediante supositorios o lavativas), transdérmica (p.ej. electroporación cutánea) o por inhalación (p.ej. mediante aerosol) y en forma de dosis sólidas, líquidas o gaseosas, incluidas las tabletas y las suspensiones. La administración puede realizarse con una forma de dosificación unitaria con terapia continua o en terapia de dosis individuales administradas discrecionalmente. La composición terapéutica puede presentarse también en forma de una emulsión o dispersión en aceite junto con una sal lipófila, por ejemplo del ácido pamoico, o en forma de una composición de liberación persistente biodegradable para la administración subcutánea o intramuscular.

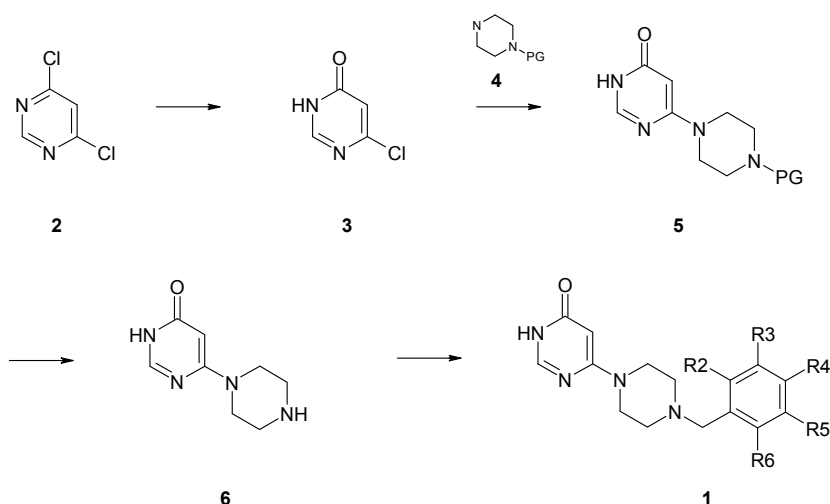
Los vehículos o excipientes farmacéuticamente útiles para la fabricación de las composiciones de interés pueden ser sólidos, líquidos o gaseosos; por tanto, las composiciones pueden presentarse en forma de tabletas, píldoras, cápsulas, supositorios, polvos, formulaciones recubiertas entéricamente o protegidas de otro modo (p.ej. fijación

sobre resinas de intercambio iónico o envasado en vesículas lípido-proteicas), formulaciones de liberación persistente, soluciones, suspensiones, elixires, aerosoles y similares. El vehículo puede elegirse entre diversos aceites, incluidos los derivados del petróleo, los de origen animal, vegetal o sintético, p.ej. aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. Los vehículos líquidos preferidos son el agua, la solución salina, la dextrosa acuosa y los glicoles, sobre todo (cuando son isotónicos con la sangre) para soluciones inyectables. Por ejemplo, las formulaciones para la administración intravenosa contienen soluciones acuosas estériles del o de los principios activos, que se preparan disolviendo los principios activos en agua para obtener una solución acuosa y convirtiendo esta solución en estéril. Los excipientes farmacéuticamente idóneos incluyen al almidón, la celulosa, el talco, la glucosa, la lactosa, la gelatina, la malta, el arroz, la harina, la creta, el sílice, el estearato magnésico, el estearato sódico, el monoestearato de glicerina, el cloruro sódico, la leche desnatada deshidratada, la glicerina, el propilenglicol, el agua, el etanol y similares. Las composiciones pueden contener además aditivos farmacéuticos convencionales tales como conservantes, agentes estabilizantes, agentes humectantes o emulsionantes, sales para ajustar la presión osmótica, tampones y similares. Los vehículos farmacéuticamente idóneos y su formulación se describen en el manual Remington's Pharmaceutical Sciences, coordinado por E.W. Martin. En cualquiera caso, tales composiciones contendrán una cantidad eficaz del compuesto activo junto con un vehículo idóneo, de modo que se puedan fabricar las formas de dosificación correctas para la administración adecuada al paciente.

La dosis de un compuesto de la presente invención dependerá de un gran número de factores, por ejemplo, el modo de administración, la edad y el peso corporal del paciente y el estado patológico del paciente a tratar y en último término tendrá que ser el médico o el veterinario, quienes decidan la cantidad. El facultativo o el veterinario determinarán dicha cantidad de compuesto activo del modo aquí indicado y en las reivindicaciones, denominada "cantidad terapéuticamente eficaz". Por ejemplo, la dosis de un compuesto de la presente invención se sitúa típicamente dentro del intervalo comprendido entre 1 y 1000 mg al día. Con preferencia, la cantidad terapéuticamente eficaz se sitúa entre 1 mg y 500 mg al día.

Los compuestos de la presente invención pueden obtenerse a partir de materiales que son productos comerciales y aplicando técnicas y procedimientos generales de síntesis que los expertos ya conocen. A continuación se describen esquemas de reacción idóneos para obtener estos compuestos. En los ejemplos específicos que se enumeran a continuación se podrán encontrar más detalles.

Síntesis de los compuestos de la invención según el esquema 1



Esquema 1

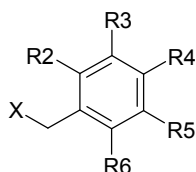
Los compuestos de la invención pueden obtenerse por cualquier método convencional. Por ejemplo, pueden obtenerse por el procedimiento representado en el esquema 1. Según este proceso puede hidrolizarse la 4,6-dicloropirimidina de la fórmula 2, que es un producto comercial (por ejemplo, de Aldrich), para obtener la 6-cloro-3H-pirimidin-4-ona, el compuesto de la fórmula 3. Esta reacción puede efectuarse de modo conveniente calentando una mezcla del compuesto de la fórmula 2 con ácido clorhídrico acuoso a una temperatura de aprox. 70°C. El compuesto de la fórmula 3 es un compuesto conocido y pueden utilizarse también otros métodos que se han publicado previamente para la obtención de este compuesto intermedio. Por ejemplo, se ha publicado la hidrólisis parcial del compuesto de la fórmula 2, para obtener el compuesto intermedio deseado de la fórmula 3 empleando ácido clorhídrico acuoso a una temperatura de aprox. 100°C en D.J. Brown y J.S. Harper, J. Chem. Soc. 1298-1303, 1961. Otro ejemplo: se ha publicado que el compuesto de la fórmula 3 puede obtenerse a partir del compuesto de la fórmula 2 en un proceso de dos pasos que supone en primer lugar el tratamiento del compuesto de la fórmula 2 con metóxido

sódico en presencia de metanol, para obtener la 4-cloro-6-metoxi-pirimidina, y después la hidrólisis del grupo metoxi por calentamiento en ácido clorhídrico concentrado a 100°C. Las condiciones idóneas para esta reacción se han descrito en D. Isbecque y col., *Helv. Chim. Acta* **42**, 1317-1323, 1959. Como ejemplo final, aunque no limitante, de obtención del compuesto de la fórmula 3, en US-6,562,970 se ha patentado un procedimiento de obtención de este compuesto por hidrólisis de 4-cloro-6-metoxipirimidina empleando un haluro de hidrógeno. El compuesto de la fórmula 3 es también un producto comercial, que suministran varios proveedores, por ejemplo Maybridge of Tintagel, Cornwall, GB.

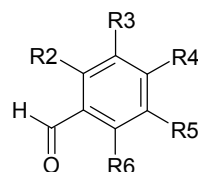
La conversión de la cloropirimidina de la fórmula 3 en la pirimidina sustituida por piperazina de la fórmula 5 puede efectuarse de modo conveniente tratando el compuesto de la fórmula 3 con un derivado de piperazina monoprotectido de la fórmula 4. Para el compuesto de la fórmula 4 puede utilizarse un gran número de grupos protectores, muchos de ellos ya son conocidos de los expertos en síntesis orgánica que tengan un nivel medio de conocimientos. Las condiciones a utilizar para la introducción y la eliminación de los grupos protectores se han descrito en "Protective Groups in Organic Synthesis" [T.W. Greene y P.G.M. Wuts, 2ª edición, John Wiley & Sons, N.Y. 1991] en el capítulo de la protección del grupo amino. Algunos ejemplos de grupos protectores idóneos para el fin que nos ocupa son derivados de bencilo (por ejemplo, bencilo o 3,4-dimetoxibencilo) y de modo especialmente indicado los carbamatos (en particular el carbamato de tert-butilo y el carbamato de bencilo). Por ejemplo, en el caso de que se elija el carbamato de tert-butilo como grupo protector, se trata el compuesto de la fórmula 3 con el compuesto de la fórmula 4 (producto comercial), en el que PG significa el tert-butoxicarbonilo en presencia de una base, por ejemplo una base orgánica (p.ej. trietilamina o diisopropiletilamina o similares) en un disolvente inerte, por ejemplo el alcohol (por ejemplo, n-butanol o sec-butanol) a una temperatura entre 80°C y 100°C, para obtener el compuesto sustituido de la fórmula 5. Un ejemplo de las condiciones a utilizar para efectuar una reacción de desplazamiento similar del compuesto de la fórmula 3 con una amina se encontrará en J.E. Arrowsmith y col., *J. Med. Chem.* **32**, 562-568, 1989.

La conversión del derivado de piperazina protegido de la fórmula 5 en la piperazina de la fórmula 6 puede efectuarse por cualquier método convencional. Las condiciones empleadas para efectuar esta transformación dependerán de la naturaleza del grupo protector del compuesto de la fórmula 5. Las condiciones adecuadas para muchos grupos protectores se encontrarán en "Protective Groups in Organic Synthesis" [T.W. Greene y P.G.M. Wuts, 2ª edición, John Wiley & Sons, N.Y. 1991] en el capítulo dedicado a la protección del grupo amino. En el caso, en el que el grupo protector del compuesto de la fórmula 5 sea el benciloxycarbonilo (Cbz), el grupo protector podrá eliminarse por hidrogenólisis, por ejemplo por hidrogenación en presencia de un catalizador de tipo metal noble, por ejemplo el paladio sobre carbón, o paladio negro, en presencia de un disolvente inerte (por ejemplo, un alcohol del tipo etanol) a temperatura ambiente y presión atmosférica o a presión elevada (por ejemplo 50 psi de hidrógeno), si fuera necesario. Otro ejemplo: en el caso en el que el grupo protector sea el tert-butoxicarbonilo (Boc), este grupo puede eliminarse por tratamiento del compuesto de la fórmula 5 con un ácido (orgánico o inorgánico) en un disolvente inerte. Por ejemplo, el grupo Boc puede eliminarse por tratamiento del compuesto de la fórmula 5 con ácido trifluoroacético en diclorometano a temperatura ambiente, o puede eliminarse por tratamiento del compuesto de la fórmula 5 con ácido clorhídrico en un disolvente alcohólico (p.ej. metanol o etanol) o un éter (p.ej. dioxano) o acetato de etilo, también a temperatura ambiente. Una estrategia alternativa y especialmente indicada para la eliminación del grupo Boc consiste en el uso del ácido toluenosulfónico soportado sobre polímero (MP-TsOH), un reactivo comercializado por la empresa Argonaut Technologies (que ahora forma parte de la empresa Biotage AB) y que también suministra la empresa Aldrich. Según este procedimiento se trata el derivado protegido de la fórmula 5 con MP-TsOH en un disolvente inerte, por ejemplo el diclorometano, y se agita la mezcla a temperatura ambiente. Después se eluye el compuesto de la fórmula 6 de la resina empleando amoníaco en metanol.

La conversión del compuesto intermedio de la fórmula 6 en el compuesto de la fórmula 1 de la invención puede efectuarse por métodos convencionales que los expertos en síntesis orgánica conocen bien. Por ejemplo, dos de las estrategias más frecuentes para este tipo de transformación son la alquilación y la alquilación reductora. En el método de la alquilación se trata el compuesto de la fórmula 6 con un agente alquilante [que en este caso es un derivado de bencilo de la fórmula 7, en la que X significa un grupo saliente de tipo haluro (p.ej. cloruro, o con preferencia bromuro) o un éster sulfonato (p.ej. mesilato, tosilato, o bencenosulfonato)] en presencia de una base, por ejemplo una base orgánica (p.ej. trietilamina o diisopropiletilamina o similares) o una base inorgánica (por ejemplo, carbonato de sodio, potasio o cesio, o hidrogenocarbonato sódico) en un disolvente inerte, por ejemplo acetonitrilo, 2-butanona, tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida a una temperatura entre temperatura ambiente y 100°C, con preferencia en torno a 80°C. Los ejemplos de condiciones exactas idóneas para efectuar la reacción de alquilación podrán encontrarse en la bibliografía técnica, por ejemplo en K.J. Hodgetts y col., *Bioorg. Med. Chem.* **9**, 3207-3213, 2001; en R.W. Feenstra y col., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **11**, 2345-2349, 2001; en J.K. Chakrabarti y col., *J. Med. Chem.* **32**, 2573-2582, 1989; y en K. Hino y col., *J. Med. Chem.* **31**, 107-117, 1988.



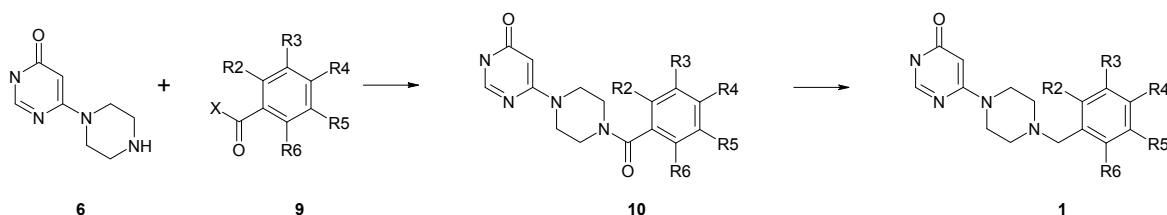
7



8

Como alternativa, en la estrategia de la alquilación reductora se trata el compuesto intermedio de la fórmula 6 con un benzaldehído de la fórmula 8 y se reduce la imina resultante, obteniéndose el compuesto de la fórmula 1. La reducción puede efectuarse por hidrogenación con catalizador de metal noble o puede efectuarse tratando la amina con un agente reductor del tipo borhidruro sódico o cianoborhidruro sódico o con preferencia triacetoxiborhidruro sódico. La formación de la imina y la reducción pueden efectuarse como dos pasos separados o pueden combinarse en un paso único. La estrategia de paso único es conveniente y bien conocida de los expertos en síntesis orgánica. Recientemente se ha publicado un repaso de esta reacción desde la óptica particular del uso del triacetoxiborhidruro sódico como agente reductor (A.F. Abdel-Magid y S.J. Mehrman, *Org. Process Res. Dev.* **10**, 971-1031, 2006). La reacción se lleva a cabo de modo conveniente tratando el compuesto intermedio de la fórmula 6 con un benzaldehído de la fórmula 8 en un disolvente inerte, por ejemplo un hidrocarburo halogenado (por ejemplo diclorometano o 1,2-dicloroetano) en la presencia opcional adicional de un agente que absorba el agua, por ejemplo tamices moleculares, a temperatura ambiente. Se añade el agente reductor, por ejemplo el cianoborhidruro sódico o con preferencia el triacetoxiborhidruro sódico ya sea al mismo tiempo que se realiza la mezcla del compuesto intermedio de la fórmula 6 y el benzaldehído de la fórmula 8, ya sea después de un rato, por ejemplo al cabo de una hora. Los ejemplos de las condiciones en las que puede efectuarse esta reacción se podrán encontrar en la bibliografía técnica, por ejemplo en W. Sallem y col., *Bioorg. Med. Chem.* **14**, 7999-8013, 2006; en WO 2006/014133; en E. Bogatcheva y col., *J. Med. Chem.* **49**, 3045-3048, 2006; y en D.H. Boschelli y col., *J. Med. Chem.* **47**, 6666-6668, 2004.

Síntesis de compuestos de la invención según esquema 2



Esquema 2

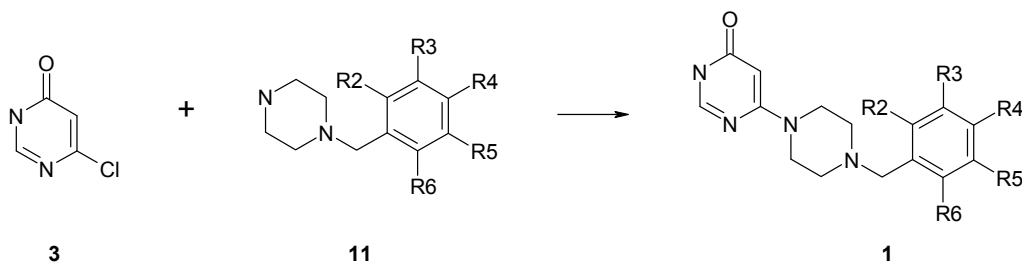
Los compuestos de la invención pueden obtenerse también con arreglo al proceso representado en el esquema 2. según este proceso se acila el compuesto intermedio de la fórmula 6 con ácido benzoico o un derivado de ácido benzoico de la fórmula 9, para obtener una amida de la fórmula 10, que después se reduce para formar el compuesto de la invención de la fórmula 1. Para los expertos en síntesis orgánica resultará obvio que este procedimiento es apropiado solamente para la obtención de compuestos de la fórmula 1, en la que cualquiera de los sustituyentes R2, R3, R4, R5 y R6 sea estable en las condiciones de reducción requeridas para efectuar la conversión del compuesto de la fórmula 10 en el compuesto de la fórmula 1.

La reacción de acilación se lleva a cabo de modo conveniente tratando el compuesto intermedio de la fórmula 6 con el ácido benzoico de la fórmula 9, en la que X significa OH, en presencia de una base apropiada, por ejemplo la diisopropiletilamina, un agente de condensación, por ejemplo el hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio, y en la presencia opcional adicional de un catalizador, por ejemplo el 1-hidroxibenzo-triazol o 1-hidrox-7-azabenzotriazol, en un disolvente inerte, por ejemplo un hidrocarburo clorado (p.ej. diclorometano) o N,N-dimetilformamida o N-metilpirrolidinona, a una temperatura entre 0 grados y temperatura ambiente, con preferencia a temperatura ambiente. Como alternativa, la reacción puede llevarse a cabo convirtiendo el ácido carboxílico de la fórmula 9, en la que X significa OH, en un derivado éster activado, por ejemplo el éster de N-hidroxisuccinimida, y después haciéndolo reaccionar con el compuesto intermedio de la fórmula 6. Esta serie de reacciones puede llevarse a cabo haciendo reaccionar el ácido carboxílico de la fórmula 9, en la que X significa OH, con N-hidroxisuccinimida en presencia de un agente de condensación del tipo N,N'-diciclohexilcarbodiimida, en un disolvente inerte del tipo tetrahidrofurano, a una temperatura entre 0 grados y temperatura ambiente. Después se trata el éster de N-hidroxisuccinimida con el compuesto intermedio de la fórmula 6 en presencia de una base, por ejemplo una base orgánica (p.ej. trietilamina o diisopropiletilamina o similares) en un disolvente inerte apropiado, por ejemplo la N,N-dimetilformamida, en torno a temperatura ambiente. Los ejemplos de condiciones que pueden aplicarse para esta reacción se encontrarán en la bibliografía técnica, por ejemplo en US 2005/059668; en A.S. Mehanna y J.Y. Kim, *Bioorg. Med. Chem.* **13**, 4323-4331, 2005; en N. Serradji y col., *J. Med. Chem.* **47**, 6410-6419, 2004; y en M.L.

Bolognesi y col., J. Med. Chem. 44, 362-371, 2001.

La reducción del derivado amida de la fórmula 10, para obtener el compuesto de la invención de la fórmula 1, puede efectuarse empleando un agente reductor del tipo hidruro de litio y aluminio o un complejo de borano-sulfuro de metilo. Se lleva a cabo la reacción tratando una solución del derivado amida de la fórmula 10 en un disolvente inerte, por ejemplo tetrahidrofurano, con el agente reductor, con preferencia hidruro de litio y aluminio, y después dejando que la reacción progrese a una temperatura entre temperatura ambiente y 50°C. Las condiciones idóneas para esta reacción de reducción se encontrarán en la bibliografía técnica, por ejemplo en WO 2007/017468; en WO 2005/103000; en B. Le Bourdonnec y col., J. Med. Chem. 49, 7290-7306, 2006; en M. Qadir y col., J. Org. Chem. 70, 1545-1551, 2005; en S.F. Nielsen y col., J. Med. Chem. 48, 2667-2677, 2005; y en H. Sugimoto y col., J. Med. Chem. 33, 1880-1887, 1990.

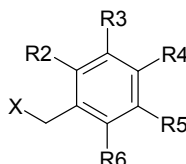
Síntesis de compuestos de la invención según esquema 3



Esquema 3

Los compuestos de la invención de la fórmula 1 pueden obtenerse también por reacción del compuesto intermedio cloro-piridona de la fórmula 3 con un derivado piperazina de la fórmula 11. Por ejemplo, el compuesto de la fórmula 3 puede tratarse con el compuesto de la fórmula 11 en presencia de una base, por ejemplo una base orgánica (p.ej. trietilamina o diisopropiletilamina o similares) en un disolvente inerte del tipo alcohol (por ejemplo, n-butanol o sec-butanol) a una temperatura entre 80°C y 100°C, para obtener el compuesto de la invención de la fórmula 1.

Disponibilidad de reactivos útiles para la obtención de compuestos de la invención Disponibilidad de compuestos de la fórmula 7



7

A título de ejemplo se facilita a continuación una lista de reactivos de la fórmula 7 que son productos comerciales. Esta lista se facilita con fines meramente ilustrativos y en modo alguno se pretende limitar con ella los reactivos de la fórmula 7 que pueden utilizarse para obtener los compuestos de la invención. Estos reactivos son productos comerciales de uno o más de los suministradores siguientes:

Acros Organics USA, 500 American Road, Morris Plains, NJ 07950, EE.UU.

Aldrich Chemical Company, Inc., 1001 West Saint Paul Avenue, Milwaukee, WI 53233, EE.UU.

Alfa Aesar, 26 Parkridge Road, Ward Hill, MA 01835, EE.UU.

Apollo Scientific Ltd., Whitefield Road, Bredbury, Stockport, Cheshire SK6 2QR, GB.

Matrix Scientific, P.O. Box 25067, Columbia, SC 29224-5067, EE.UU.

Oakwood Products, Inc., 1741 Old Dunbar Road, West Columbia, SC 29172, EE.UU.

TCI America, 9211 N. Harborage Street, Portland, OR 97203, EE.UU.

bromuro de 2,5-bis(trifluorometil)bencilo; bromuro de 3,5-bis(trifluorometil)bencilo; bromuro de 2-bromobencilo; bromuro de 3-bromobencilo; bromuro de 4-bromobencilo; bromuro de 2-bromo-6-clorobencilo; bromuro de 4-bromo-2,6-difluorbencilo; bromuro de 2-bromo-4-fluorbencilo; bromuro de 2-bromo-5-fluorbencilo; bromuro de 4-bromo-2-fluorbencilo; ácido 4-(bromometil)benzoico; bromuro de 1-(bromometil)-2,3-dimetilbenceno; alfa-bromo-m-tolunitrilo; bromuro de 4-bromo-2,3,6-trifluorbencilo; bromuro de 2-bromo-5-(trifluorometil)bencilo; bromuro de 4-tert-butilbencilo; bromuro de 2-clorobencilo; bromuro de 3-clorobencilo; bromuro de 4-clorobencilo; bromuro de 2-cloro-3,6-difluorbencilo; bromuro de 3-cloro-2,6-difluorbencilo; bromuro de 4-cloro-2,6-difluorbencilo; bromuro de 2-cloro-4-fluorbencilo; bromuro de 2-cloro-5-fluorbencilo; bromuro de 2-cloro-6-fluorbencilo; bromuro de 3-cloro-2-fluorbencilo; bromuro de 3-cloro-4-fluorbencilo; bromuro de 3-cloro-5-fluorbencilo; bromuro de 4-cloro-2-fluorbencilo; bromuro de

4-cloro-3-fluorbencilo; bromuro de 5-cloro-2-fluorbencilo; bromuro de 2-cloro-6-fluor-3-metilbencilo; bromuro de 6-cloro-2-fluor-3-metilbencilo; bromuro de 3-cloro-2-fluor-5-(trifluormetil)bencilo; bromuro de 3-cloro-2-fluor-6-(trifluormetil)bencilo; bromuro de 4-cloro-2,3,6-trifluorbencilo; bromuro de 2-cloro-3-(trifluormetil)bencilo; bromuro de 2-cloro-5-(trifluormetil)bencilo; bromuro de 4-cloro-3-(trifluormetil)bencilo; bromuro de 5-cloro-2-(trifluormetil)bencilo; bromuro de 3-ciano-4-fluorbencilo; bromuro de 3,5-dibromobencilo; bromuro de 2,4-dibromo-6-fluorbencilo; bromuro de 3,5-dibromo-2-fluorbencilo; bromuro de 3,5-di-tert-butilbencilo; bromuro de 2,3-diclorobencilo; bromuro de 2,5-diclorobencilo; bromuro de 2,6-diclorobencilo; bromuro de 3,4-diclorobencilo; bromuro de 2,4-dicloro-5-fluorbencilo; bromuro de 2,3-difluorbencilo; bromuro de 2,4-difluorbencilo; bromuro de 2,5-difluorbencilo; bromuro de 2,6-difluorbencilo; bromuro de 3,4-difluorbencilo; bromuro de 3,5-difluorbencilo; bromuro de 2,3-difluor-4-metilbencilo; bromuro de 2,6-difluor-3-metilbencilo; bromuro de 2,3-difluor-4-(trifluormetil)bencilo; bromuro de 2,4-dimetilbencilo; bromuro de 3,5-dimetilbencilo; bromuro de 2-fluorbencilo; bromuro de 3-fluorbencilo; bromuro de 4-fluorbencilo; bromuro de 2-fluor-3-metilbencilo; bromuro de 2-fluor-4-metilbencilo; bromuro de 3-fluor-2-metilbencilo; bromuro de 3-fluor-4-metilbencilo; bromuro de 3-fluor-5-metilbencilo; bromuro de 4-fluor-3-metilbencilo; bromuro de 5-fluor-2-metilbencilo; bromuro de 2-fluor-6-nitrobencilo; bromuro de 4-fluor-3-nitrobencilo; bromuro de 2-fluor-3-(trifluormetil)bencilo; bromuro de 2-fluor-5-(trifluormetil)bencilo; bromuro de 2-fluor-6-(trifluormetil)bencilo; bromuro de 3-fluor-2-(trifluormetil)bencilo; bromuro de 3-fluor-4-(trifluormetil)bencilo; bromuro de 3-fluor-5-(trifluormetil)bencilo; bromuro de 4-fluor-2-(trifluormetil)bencilo; bromuro de 4-fluor-3-(trifluormetil)bencilo; bromuro de 5-fluor-2-(trifluormetil)bencilo; bromuro de 2-hidroxi-5-nitrobencilo; bromuro de 2-yodobencilo; bromuro de 3-yodobencilo; bromuro de 4-yodobencilo; bromuro de 4-yodo-3-nitrobencilo; bromuro de 4-isopropil-bencilo; bromuro de 2-metilbencilo; bromuro de 3-metilbencilo; bromuro de 4-metilbencilo; bromuro de 4-metil-2,3,5,6-tetrafluorbencilo; bromuro de 2-metil-3-(trifluormetil)bencilo; bromuro de 2-metil-5-(trifluormetil)bencilo; bromuro de 3-metil-5-(trifluormetil)bencilo; bromuro de 4-metil-2-(trifluormetil)bencilo; bromuro de 4-metil-3-(trifluormetil)bencilo; bromuro de 2-nitrobencilo; bromuro de 3-nitrobencilo; bromuro de 2-nitro-4-(trifluormetil)bencilo; bromuro de pentafluorbencilo; bromuro de 2,3,4,5-tetrafluorbencilo; bromuro de 2,3,5,6-tetrafluorbencilo; bromuro de alfa,3,5-tribromo-2-hidroxitolueno; 2,3,6-triclorobencilo; bromuro de 2,3,4-trifluorbencilo; bromuro de 2,3,5-trifluorbencilo; bromuro de 2,3,6-trifluorbencilo; bromuro de 2,4,5-trifluorbencilo; bromuro de 2,4,6-trifluorbencilo; bromuro de 3,4,5-trifluorbencilo; bromuro de 2-(trifluormetil)bencilo; bromuro de 3-(trifluormetil)bencilo.

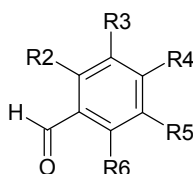
Además de los reactivos que son productos comerciales, los compuestos de la fórmula 7 pueden obtenerse aplicando un gran número de procedimientos que son muy conocidas en el ámbito de la síntesis orgánica. Un listado de estos procedimientos podrán encontrarse en el manual "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations" [R.C. Larock, VCH Publishers, Inc., Nueva York, 1989], por ejemplo en las páginas 313 y 353-363. A continuación se describen dos ejemplos de procedimientos convenientes. Para los expertos en síntesis orgánica es evidente que no todas las reacciones pueden utilizarse para obtener los compuestos de la fórmula 7, pero las reacciones adecuadas para la obtención de compuestos específicos de la fórmula 7 resultarán evidentes para los químicos expertos en síntesis orgánica.

Los compuestos de la fórmula 7, en la que X significa bromo pueden obtenerse tratando un compuesto de la fórmula 7, en la que X significa hidrógeno, con N-bromosuccinimida o 3,3-dimetil-N,N'-dibromo-hidantoína, en un disolvente inerte del tipo alcano halogenado (por ejemplo, tetracloruro de carbono) o acetonitrilo, en la presencia adicional opcional de un catalizador, por ejemplo el azobis(isobutironitrilo) o peróxido de benzoílo, a una temperatura adecuada, de modo conveniente en el punto de ebullición del disolvente, y en la presencia opcional adicional de un foco luminoso; o tratando un compuesto de la fórmula 7, en la que X significa hidrógeno, con bromo en un disolvente inerte, por ejemplo una mezcla de agua y un hidrocarburo aromático (p.ej. benceno) o un alcano halogenado (p.ej. cloroformo) con irradiación de luz incandescente. Los compuestos de la fórmula 7, en la que X significa cloro, pueden obtenerse tratando un compuesto de la fórmula 7, en la que X significa hidrógeno, con N-clorosuccinimida o cloruro de sulfuro, en un disolvente inerte del tipo alcano halogenado (por ejemplo, tetracloruro de carbono) o acetonitrilo, en la presencia opcional adicional de un catalizador del tipo azobis(isobutironitrilo) o peróxido de benzoílo, a una temperatura adecuada, de modo conveniente en el punto de ebullición del disolvente, y en la presencia opcional adicional de un foco luminoso; o tratando un compuesto de la fórmula 7, en la que X significa hidrógeno con cloro, en un disolvente inerte, por ejemplo una mezcla de agua y un hidrocarburo aromático (p.ej. benceno) o un alcano halogenado (p.ej. cloroformo o tetracloruro de carbono) con irradiación de una luz incandescente. Los ejemplos de condiciones precisas idóneas para llevar a cabo tal reacción de halogenación se podrán encontrar en la bibliografía técnica, por ejemplo en F.L.M. Pattison y B.C. Saunders, J. Chem. Soc. 2745-2749, 1949; en R.W. Taft y col., J. Am. Chem. Soc. 85, 709-724, 1963; en N. Kornblum y D.C. Iffland, J. Am. Chem. Soc. 71, 2137-2143, 1949; en M.E. Rodríguez y col., J. Heterocyclic Chem. 38, 387-389, 2001; y en L. Wang y col., J. Med. Chem. 47, 612-626, 2004.

Se puede obtener un compuesto de la fórmula 7, en la que X significa bromo, tratando un compuesto de la fórmula 7, en la que X significa hidroxilo con tribromuro de fósforo o una mezcla de N-bromosuccinimida y trifenilfosfina, en un disolvente inerte del tipo alcano halogenado (p.ej. cloruro de metileno o tetracloruro de carbono), a una temperatura entre 0 grados y el punto de ebullición del disolvente, de modo conveniente en torno a 0 grados. Se puede obtener un compuesto de la fórmula 7, en la que X significa cloro, tratando un compuesto de la fórmula 7, en la que X significa hidroxilo, con cloruro de tionilo o una mezcla de N-clorosuccinimida y trifenilfosfina, en un disolvente inerte por ejemplo un alcano halogenado (p.ej. cloruro de metileno o tetracloruro de carbono), a una temperatura entre 0 grados y el punto de ebullición del disolvente, de modo conveniente en torno a 0 grados. Se

puede obtener un compuesto de la fórmula 7, en la que X significa OSO_2E , en la que E significa alquilo inferior o arilo, tratando un compuesto de la fórmula 7, en la que X significa hidroxilo, con un cloruro de sulfonilo ESO_2Cl (por ejemplo, cloruro de metanosulfonilo o cloruro de p-toluenosulfonilo), en presencia de una base del tipo amina terciaria (p.ej. trietilamina o diisopropiletilamina), en un disolvente inerte, por ejemplo un hidrocarburo halogenado (p.ej. cloruro de metileno), a una temperatura entre 0 grados y temperatura ambiente, con preferencia en torno a 0 grados. Se puede obtener un compuesto de la fórmula 7, en la que X significa yodo, tratando un compuesto de la fórmula 7, en la que X significa cloro, bromo o OSO_2E , en el que E significa alquilo inferior o arilo, con un yoduro de metal alcalino (p.ej. yoduro sódico), en un disolvente inerte del tipo cetona (p.ej. acetona o metil-etil-cetona), a una temperatura entre 50°C y 80°C, de modo conveniente en el punto de ebullición del disolvente. Los ejemplos de condiciones precisas idóneas para efectuar la reacción de sustitución podrán encontrarse en la bibliografía técnica, por ejemplo en D. Lednicer y col., J. Med. Chem. 23, 424-430, 1980; en G. Anilkumar y col., Org. Process Res. Dev. 6, 190-191, 2002; en N. Kornblum y D.C. Iffland, J. Am. Chem. Soc. 71, 2137-2143, 1949; en A. Varnavas y col. Eur. J. Med. Chem. 2005, 40, 563-581; en A.B.S. Maya y col., J. Med. Chem. 48, 556-568, 2005; y en R. Lines y J.H.P. Utley, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2, 803-809, 1977.

Disponibilidad de compuestos de la fórmula 8



8

A continuación se facilita una lista ilustrativa de aldehídos de la fórmula 8, que son productos comerciales. Esta lista se facilita con fines meramente ilustrativos y en modo alguno se pretende limitar con ella los reactivos de la fórmula 8 que pueden utilizarse para obtener los compuestos de la invención. Estos reactivos son productos comerciales de uno o más de los suministradores siguientes:

Acros Organics USA, 500 American Road, Morris Plains, NJ 07950, EE.UU.

Aldrich Chemical Company, Inc., 1001 West Saint Paul Avenue, Milwaukee, WI 53233, EE.UU.

Alfa Aesar, 26 Parkridge Road, Ward Hill, MA 01835, EE.UU.

Apollo Scientific Ltd., Whitefield Road, Bredbury, Stockport, Cheshire SK6 2QR, GB.

Matrix Scientific, P.O. Box 25067, Columbia, SC 29224-5067, EE.UU.

Oakwood Products, Inc., 1741 Old Dunbar Road, West Columbia, SC 29172, EE.UU.

TCI America, 9211 N. Harborgate Street, Portland, o 97203, EE.UU.

2-bromobenzaldehído; 3-bromobenzaldehído; 4-bromobenzaldehído; 3-bromo-5-tert-butil-2-hidroxi-benzaldehído; 5-bromo-2-clorobenzaldehído; 3-bromo-5-cloro-2-hidroxibenzaldehído; 4-bromo-5-cloro-2-hidroxi-benzaldehído; 3-bromo-4,5-dicloro-2-hidroxi-benzaldehído; 4-bromo-2,6-difluorbenzalaldehído; 2-bromo-5-fluorbenzalaldehído; 4-bromo-2-fluorbenzalaldehído; 3-bromo-4-fluor-2-hidroxi-5-nitro-benzaldehído; 5-bromo-3-fluorsalicilaldehído; 3-bromo-2-hidroxibenzaldehído; 3-bromo-2-hidroxi-4,5-dimetil-benzaldehído; 3-bromo-2-hidroxi-5-metil-benzaldehído; 5-bromo-2-hidroxi-3-metil-benzaldehído; 5-bromo-2-hidroxi-4-metil-benzaldehído; 3-bromo-2-hidroxi-4-metil-3-nitro-benzaldehído; 3-bromo-2-hidroxi-5-nitrobenzalaldehído; 5-bromo-2-hidroxi-3-nitro-benzaldehído; 4-bromo-3-nitro-benzaldehído; 5-bromosalicilaldehído; 5-tert-butil-3-cloro-2-hidroxi-benzaldehído; 4-tert-butil-2-hidroxibenzaldehído; 5-tert-butil-2-hidroxi-benzaldehído; 5-tert-butil-2-hidroxi-3-nitro-benzaldehído; 2-clorobenzaldehído; 3-clorobenzaldehído; 4-clorobenzaldehído; 2-cloro-5-fluorbenzalaldehído; 3-cloro-2-fluorbenzalaldehído; 5-cloro-2-fluorbenzalaldehído; 3-cloro-5-fluor-2-hidroxibenzaldehído; 5-cloro-4-fluor-2-hidroxi-benzaldehído; 5-cloro-4-fluor-2-hidroxi-3-nitro-benzaldehído; 2-cloro-6-fluor-3-metilbenzalaldehído; 5-cloro-2-hidroxi-3,4-dimetil-benzaldehído; 5-cloro-2-hidroxi-4-metil-3-nitro-benzaldehído; 4-cloro-2-hidroxi-5-nitro-benzaldehído; 2-cloro-6-metilbenzalaldehído; 4-cloro-2,3,6-trifluorbenzalaldehído; 4-cloro-2-(trifluormetil)benzalaldehído; 2-cianobenzaldehído; 3-cianobenzaldehído; 4-cianobenzaldehído; 4-ciano-2-fluorbenzalaldehído; 2,5-dibromobenzaldehído; 3,5-dibromobenzaldehído; 3,5-dibromo-2-fluorbenzalaldehído; 3,5-dibromo-2-hidroxi-4-metilbenzalaldehído; 2,5-diclorobenzaldehído; 3,4-diclorobenzaldehído; 3,5-diclorosalicil-aldehído; 2,4-difluorbenzalaldehído; 3,4-difluorbenzalaldehído; 3,5-difluor-2-hidroxibenzaldehído; 3,6-difluor-2-hidroxibenzaldehído; 2,6-difluor-3-metilbenzalaldehído; 3,5-diyodosalicil-aldehído; 2,4-dimetilbenzalaldehído; 3,5-dimetilbenzalaldehído; 3,5-dimetil-4-cloro-2-formil-fenol; 4-etilbenzalaldehído; 4-etil-3-nitrobenzalaldehído; 2-fluorbenzalaldehído; 3-fluorbenzalaldehído; 4-fluorbenzalaldehído; 4-fluor-2-hidroxibenzaldehído; 2-fluor-4-yodobenzaldehído; 2-fluor-5-yodobenzaldehído; 2-fluor-3-metilbenzalaldehído; 3-fluor-4-metilbenzalaldehído; 3-fluor-5-metilbenzalaldehído; 4-fluor-3-metilbenzalaldehído; 5-fluor-2-metilbenzalaldehído; 2-fluor-5-nitrobenzalaldehído; 4-fluor-3-nitrobenzalaldehído; 2-fluor-3-(trifluormetil)benzalaldehído; 2-fluor-4-(trifluormetil)benzalaldehído; 2-fluor-5-(trifluormetil)benzalaldehído; 3-fluor-2-(trifluormetil)benzalaldehído; 2-hidroxi-4,5-dimetil-benzaldehído; 2-hidroxi-4,6-dimetil-benzaldehído; 2-hidroxi-3,4-dimetil-5-nitro-benzaldehído; 2-hidroxi-3,6-dimetil-5-nitro-benzaldehído; 2-hidroxi-5-yodo-3-metil-benzaldehído; 2-hidroxi-5-yodo-4-metil-benzaldehído; 2-

hidroxi-5-yodo-3-nitro-benzaldehído; 2-hidroxi-5-isopropil-benzaldehído; 2-hidroxi-5-metilbenzalaldehído; 2-hidroxi-4-metil-5-nitro-benzaldehído; 3-yodobenzaldehído; 4-isobutilbenzalaldehído; 3-isopropilbenzalaldehído; 4-isopropilbenzalaldehído; m-tolualdehído; pentametilbenzalaldehído; 2,3,4,5-tetrafluorbenzalaldehído; 2,3,5,6-tetrametilbenzalaldehído; p-tolualdehído; 2,3,6-triclorobenzaldehído; 2,3,5-trifluorbenzalaldehído; 2,4,5-trifluorbenzalaldehído; 2,4,6-trifluorbenzalaldehído; 3-(trifluormetil)benzalaldehído; y 2,4,5-trimetilbenzalaldehído.

Además de los reactivos que son productos comerciales, los compuestos de la fórmula 8 pueden obtenerse aplicando un gran número de procedimientos que son muy conocidas en el ámbito de la síntesis orgánica. Un listado de estos procedimientos podrán encontrarse en el manual "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations" [R.C. Larock, VCH Publishers, Inc., Nueva York, 1989], por ejemplo en las páginas 604-624. Algunas de las reacciones aplicadas con mayor frecuencia para la obtención de aldehídos de la fórmula 8 incluyen la oxidación de alcoholes bencílicos (por ejemplo con dióxido de manganeso, aplicando la condiciones de la reacción de Swern, empleando el peryodinano de Dess-Martin, o empleando el ácido o-yodoxibenzoico); la reducción de los derivados de ácidos carboxílicos (por ejemplo, ésteres o nitrilos) empleando el hidruro de diisobutil-aluminio, hidruro de bis(2-metoxietoxi)-aluminio y sodio (Red-Al) o similares; la carbonilación catalizada con paladio; el intercambio de litio-halógeno seguido por la reacción del anión con una formamida, por ejemplo la N-formil-piperidina o la N,N-dimetilformamida; o por rotura oxidante del doble enlace de un derivado vinil-benceno.

Los ejemplos de condiciones precisas idóneas para llevar a cabo la oxidación de un alcohol bencílico a benzaldehído se encontrarán en la bibliografía técnica, por ejemplo en J.S. Yadav y col., Tetrahedron 60, 2131-2135, 2004; en C. Kuhakam y col., Synth. Commun. 36, 2887-2892, 2006; en C. Theeraladanon y col., Tetrahedron 60, 3017-3035, 2004; en H. Zhao y A. Thurkauf, Synth. Commun. 31, 1921-1926, 2001; en A.W. White y col., J. Med. Chem. 43, 4084-4097, 2000; en J. Clayden y col., Tetrahedron 60, 4399-4412, 2004; en N. Maezaki y col., Tetrahedron 56, 7927-7945, 2000; en A.P. Combs y col., J. Med. Chem. 49, 3774-3789, 2006; y en R.M. Moriarty y col., J. Org. Chem. 68, 1890-1902, 2004.

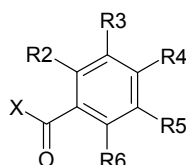
Los ejemplos de condiciones precisas idóneas para llevar a cabo la reducción de un éster carboxilato a benzaldehído se encontrarán en la bibliografía técnica, por ejemplo en N. Nakano y col., J. Org. Chem. 69, 3538-3545, 2004; T. Abe y col., Tetrahedron 57, 2701-2710, 2001; y en R. Kanazawa y T. Tokoroyama, Synthesis 526-527, 1976. Los ejemplos de condiciones precisas idóneas para llevar a cabo la reducción de un nitrilo a benzaldehído se encontrarán en la bibliografía técnica, por ejemplo en D. Castellnou y col., Tetrahedron 61, 12111-12120, 2005; en T. Itoh y col., J. Am. Chem. Soc. 128, 957-967, 2006; E. David y col., J. Org. Chem. 70, 3569-3573, 2005; y en B.D. Roth y col., J. Med. Chem. 33, 21-31, 1990.

Los ejemplos de condiciones precisas idóneas para llevar a cabo la conversión de un derivado bromo-benceno o yodo-benceno en benzaldehído por intercambio metal-halógeno y posterior formilación se encontrarán en la bibliografía técnica, por ejemplo en T. Kliś y J. Serwatowski, Tetrahedron Lett. 48, 1169-1173, 2007; C.G. Oliveri y col., J. Am. Chem. Soc. 128, 16286-16296, 2006; en S. Fergus y col., J. Org. Chem. 69, 4663-4669, 2004; y en S. Hibino y col., Heterocycles 28, 275-282, 1989.

Los ejemplos de condiciones precisas idóneas para llevar a cabo la carbonilación catalizada con paladio de un derivado halobenceno o similares se encontrarán en la bibliografía técnica, por ejemplo en K. Orito y col., J. Org. Chem. 64, 6583-6596, 1999; en R.W. Bates y col., Tetrahedron 51, 8199-9212, 1995; y en H. Iwamoto y col., Tetrahedron Lett. 43, 8191-8194, 2002.

Los ejemplos de condiciones precisas idóneas para llevar a cabo la rotura oxidante del doble enlace de un derivado vinil-benceno se encontrarán en la bibliografía técnica, por ejemplo en A. Srikrishna y G. Satyanarayana, Tetrahedron 62, 2893-2900, 2006; H. Maeda y col., J. Org. Chem. 70, 9693-9701, 2005; en A. Hashimoto y col., Bioorg. Med. Chem. 13, 3627-3639, 2005; en S. Lai y D.G. Lee, Synthesis 1645-1648, 2001; en Y.-Z. Hu y D.L.J. Clive, J. Chem. Soc. Perkin Trans. I 1421-1424, 1997; en S. Rao Kasibhatla y col., J. Med. Chem. 43, 1508-1518, 2000; y en D. Yang y C. Zhang, J. Org. Chem. 66, 4814-4818, 2001.

Disponibilidad de compuestos de la fórmula 9



9

A continuación se facilita una lista ilustrativa de los ácidos benzoicos de la fórmula 9, que son productos comerciales. Esta lista se facilita con fines meramente ilustrativos y en modo alguno se pretende limitar con ella los

reactivos de la fórmula 9 que pueden utilizarse para obtener los compuestos de la invención. Estos reactivos son productos comerciales de uno o más de los suministradores siguientes:

Acros Organics USA, 500 American Road, Morris Plains, NJ 07950, EE.UU.

Aldrich Chemical Company, Inc., 1001 West Saint Paul Avenue, Milwaukee, WI 53233, EE.UU.

5 Alfa Aesar, 26 Parkridge Road, Ward Hill, MA 01835, EE.UU.

Apollo Scientific Ltd., Whitefield Road, Bredbury, Stockport, Cheshire SK6 2QR, GB.

Matrix Scientific, P.O. Box 25067, Columbia, SC 29224-5067, EE.UU.

Oakwood Products, Inc., 1741 Old Dunbar Road, West Columbia, SC 29172, EE.UU.

TCI America, 9211 N. Harborgate Street, Portland, o 97203, EE.UU.

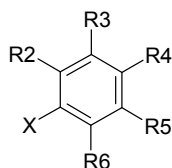
10 ácido 2,5-bis(trifluormetil)benzoico; ácido 3,4-bis-trifluormetil-benzoico; ácido 2-bromobenzoico; ácido 3-bromo-
benzoico; ácido 5-bromo-2-clorobenzoico; ácido 5-bromo-4-cloro-2-fluorbenzoico; ácido 4-bromo-2,6-difluorbenzoico;
ácido 2-bromo-3-fluorbenzoico; ácido 2-bromo-5-fluorbenzoico; ácido 3-bromo-2-fluorbenzoico; ácido 3-bromo-5-
fluorbenzoico; ácido 4-bromo-2-fluorbenzoico; ácido 5-bromo-2-fluorbenzoico; ácido 2-bromo-5-yodobenzoico; ácido
15 5-bromo-2-yodobenzoico; ácido 2-bromo-4-metilbenzoico; ácido 3-bromo-2-metilbenzoico; ácido 2-bromo-3-
nitrobenzoico; ácido 2-bromo-5-nitrobenzoico; ácido 4-bromo-2,3,5,6-tetrafluorbenzoico; ácido 2-bromo-3-(tri-
fluormetil)benzoico; ácido 3-bromo-5-(trifluormetil)benzoico; ácido 3-clorobenzoico; ácido 2-cloro-4,5-difluorbenzoico;
ácido 5-cloro-2,3-difluor-4-metilbenzoico; ácido 6-cloro-2,3-difluor-4-(trifluormetil)benzoico; ácido 2-cloro-3,5-dinitro-
benzoico; ácido 2-cloro-3-fluorbenzoico; ácido 2-cloro-4-fluorbenzoico; ácido 2-cloro-6-fluor-3-metilbenzoico; ácido 4-
20 cloro-3-yodobenzoico; ácido 3-cloro-2-metil-benzoico; ácido 4-cloro-3-metilbenzoico; ácido 4-cloro-2-nitrobenzoico;
ácido 5-cloro-2-nitrobenzoico; ácido 3-clorosalicílico; ácido 4-cloro-2-(trifluormetil)benzoico; ácido 5-cloro-2-(trifluor-
metil)-benzoico; ácido 4-cianobenzoico; ácido 2-ciano-5-fluorbenzoico; ácido 4-ciclopropil-benzoico; ácido 3,5-dibro-
mobenzoico; ácido 2,4-dibromo-6-fluorbenzoico; ácido 2,3-diclorobenzoico; ácido 2,4-diclorobenzoico; ácido 2,4-
dicloro-5-fluorbenzoico; ácido 2,5-dicloro-3-nitrobenzoico; ácido 3,5-diclorosalicílico; ácido 2,6-difluorbenzoico; ácido
25 3,4-difluorbenzoico; ácido 3,5-difluorbenzoico; ácido 2,6-difluor-3-nitrobenzoico; ácido 2,6-dihidroxi-4-metilbenzoico;
ácido 3,4-dimetilbenzoico; ácido 2,6-dimetil-4-fluorbenzoico; ácido 3,5-dinitrosalicílico; ácido 4-fluorbenzoico; ácido 2-
fluor-6-hidroxibenzoico; ácido 2-fluor-4-yodobenzoico; ácido 2-fluor-5-yodobenzoico; ácido 2-fluor-6-yodobenzoico;
ácido 4-fluor-2-yodobenzoico; ácido 2-fluor-4-metilbenzoico; ácido 4-fluor-2-metilbenzoico; ácido 2-fluor-6-
nitrobenzoico; ácido 3-fluor-4-nitrobenzoico; ácido 4-fluor-3-nitrobenzoico; ácido 5-fluor-2-nitrobenzoico; ácido 2-
30 fluor-3-(trifluormetil)benzoico; ácido 4-fluor-3-(trifluormetil)benzoico; ácido 5-fluor-2-(trifluormetil)benzoico; ácido 2-
hidroxi-3-isopropil-benzoico; ácido 3-yodobenzoico; ácido 5-yodosalicílico; 2-yodo-3-(trifluormetil)benzoico; ácido 4-
metil-2-clorobenzoico; ácido 2-metil-3-nitrobenzoico; ácido 2-metil-4-nitro-benzoico; ácido 3-metil-2-nitrobenzoico;
ácido 4-metil-2-nitrobenzoico; ácido 4-metil-3-nitrobenzoico; ácido 3-metilsalicílico; ácido 5-metilsalicílico; ácido 3-
metil-5-(trifluormetil)benzoico; ácido 4-metil-3-(trifluormetil)benzoico; ácido 2-nitrobenzoico; ácido 3-nitrobenzoico;
35 ácido 5-nitrosalicílico; ácido 4-n-propilbenzoico; ácido o-toluico; ácido pentafluorbenzoico; ácido 4-tert-butilbenzoico;
ácido 2,3,4,6-tetrafluorbenzoico; ácido 2,3,4,5-tetrafluor-6-clorobenzoico; ácido 3,4,5,6-tetrafluor-2-hidroxi-benzoico;
ácido 2,3,5,6-tetrafluor-4-metilbenzoico; ácido 2,3,5,6-tetrametilbenzoico; ácido 2,4,6-triclorobenzoico; ácido 2,3,4-tri-
fluorbenzoico; ácido 2,4,5-trifluorbenzoico; ácido 2,4,6-trifluor-3,5-dimetilbenzoico; ácido 2-(trifluormetil)benzoico;
ácido 3-(trifluormetil)benzoico; ácido 4-(trifluormetil)benzoico; ácido 2,4,5-trifluor-3-nitrobenzoico; ácido 2,4,6-trifluor-
40 3-(trifluor-metil)benzoico; ácido 2,4,5-trimetilbenzoico; y ácido 2,4,6-trimetilbenzoico.

Además de los reactivos que son productos comerciales, los compuestos de la fórmula 9 pueden obtenerse aplicando un gran número de procedimientos que son muy conocidas en el ámbito de la síntesis orgánica. Un listado de estos procedimientos podrán encontrarse en el manual "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to
45 Functional Group Preparations" [R.C. Larock, VCH Publishers, Inc., Nueva York, 1989], por ejemplo en las páginas 828, 834-841, 851, y 993. Algunas de las reacciones más frecuentes para obtener ácidos benzoicos de la fórmula 9 incluyen la oxidación de alcoholes bencílicos, por ejemplo empleando permanganato potásico en acetona; la carboxilación catalizada con paladio de un bromuro, yoduro o triflato de arilo; el intercambio de litio-halógeno y posterior reacción con dióxido de carbono o con cloroformiato y posterior hidrólisis; la hidrólisis de un nitrilo; por la
50 reacción de yodoformo; o por rotura oxidante del doble enlace de un derivado vinil-benceno.

Un alcohol bencílico puede convertirse de modo conveniente en ácido benzoico de la fórmula 9 tratando el alcohol con un agente oxidante, por ejemplo el permanganato potásico, en un disolvente del tipo acetona, a una temperatura entre 0°C y temperatura ambiente. Como alternativa, la reacción puede llevarse a cabo empleando agua como
55 disolvente en presencia de un catalizador de transferencia de fases, por ejemplo el cloruro de bencil-trietilamonio. Los ejemplos de condiciones exactas idóneas para llevar a cabo la oxidación de un alcohol bencílico para obtener un ácido benzoico se encontrarán en la bibliografía técnica, por ejemplo en R.W. Friesen y col., J. Med. Chem. 46, 2413-2426, 2003; en G.H. Posner y col., J. Med. Chem. 45, 3824-3828, 2002; en J. Bálint y col., Tetrahedron Asymm. 12, 3417-3422, 2001; en M. Zhao y col., J. Org. Chem. 64, 2564-2566, 1999; y en G. Solladié y col., J. Org. Chem. 63, 3895-3898, 1998.

Un derivado vinil-benceno puede convertirse de modo conveniente en un ácido benzoico de la fórmula 9 tratándolo con un agente oxidante, por ejemplo el permanganato potásico en un disolvente del tipo acetona, a una temperatura en torno a la temperatura ambiente. Los ejemplos de condiciones precisas idóneas para llevar a cabo la rotura oxidante del doble enlace del derivado vinil-benceno se encontrarán en la bibliografía técnica, por ejemplo en G. H. Posner y col., J. Med. Chem. 45, 3824-3828, 2002; en Z. Li y col., J. Med. Chem. 48, 6169-6173, 2005; en B.R.

Travis y col., J. Am. Chem. Soc. **124**, 3824-3825, 2002; en P.W. Jeffs y T.P. Toubé, J. Org. Chem. **48**, 189-192, 1966; y en S. Sheffer-Dee-Noor y D. Ben-Ishai, Tetrahedron **50**, 7009-7018, 1994.



12

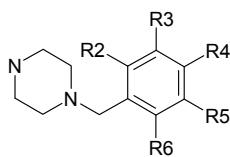
Se puede llevar a cabo la obtención de un compuesto intermedio de la fórmula 9 a partir de un compuesto de la fórmula 12, en la que X significa bromo o yodo, de modo conveniente tratando el compuesto de la fórmula 12, en el que X significa bromo o yodo, con un reactivo de organolitio, por ejemplo el n-butil-litio o tert-butil-litio, en un disolvente del tipo tetrahidrofurano, a baja temperatura, por ejemplo en torno a -78°C con el fin de efectuar el intercambio metal-halógeno. Los expertos en síntesis orgánica comprenderán fácilmente que este procedimiento está limitado en aplicabilidad a aquellos casos, en los que R2, R3, R4, R5 y R6 sean estables durante la reacción de intercambio metal-halógeno. Después se trata el compuesto intermedio de organolitio de la fórmula 15 resultante, en la que X significa litio, con dióxido de carbono, ya sea en forma sólida como hielo seco, ya sea en forma gaseosa, haciendo burbujear de modo conveniente el dióxido de carbono gaseoso a través de una solución del compuesto intermedio organolitio en tetrahidrofurano a temperatura baja. Los ejemplos de condiciones precisas idóneas para efectuar esta reacción se encontrarán en la bibliografía técnica, por ejemplo en M. Schlosser y col., Eur. J. Org. Chem. **4398-4404**, 2006; J.A. O'Meara y col., J. Med. Chem. **48**, 5580-5588, 2005; M. Vivier y col., J. Med. Chem. **48**, 6731-6740, 2005; en D. Mabire y col., J. Med. Chem. **48**, 2134-2153, 2005; y en E. Castagnetti y M. Schlosser, Eur. J. Org. Chem. **691-695**, 2001.

Como alternativa, la obtención de un compuesto intermedio de la fórmula 9 a partir de un compuesto de la fórmula 12, en la que X significa bromo, yodo o triflato, puede realizarse de modo conveniente tratando el compuesto de la fórmula 12, en la que X significa bromo, yodo o triflato, con agua en presencia de un catalizador de paladio, por ejemplo el dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II), en presencia de un ligando adicional, por ejemplo la trifenilfosfina o tri-o-tolilfosfina, y en presencia de una base orgánica, por ejemplo la trietilamina o diisopropilamina, en atmósfera de monóxido de carbono, con una presión de 1 atmósfera a 10 atmósferas. La reacción puede llevarse a cabo en presencia de un disolvente adicional, por ejemplo la dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo o tetrahidrofurano, y se efectúa de modo conveniente a una temperatura de 70°C a 100°C. Los ejemplos de condiciones precisas idóneas para llevar a cabo esta reacción se encontrarán en la bibliografía técnica, por ejemplo en D.A. Rama y col., Tetrahedron **50**, 2543-2550, 1994; en F. Zouhiri y col., Tetrahedron Lett. **46**, 2201-2205, 2005; en Y. Uozumi y T. Watanabe, J. Org. Chem. **64**, 6921-6923, 1999; en F. Karimi y B. Långström, J. Chem. Soc., Perkin Trans. I **2256-2259**, 2002; y en G.-D. Zhu y col., J. Med. Chem. **44**, 3469-3487, 2001.

Puede obtenerse un ácido carboxílico de la fórmula 9 a partir de un benzonitrilo de la fórmula 12, en la que X significa ciano. La reacción se lleva a cabo calentando a reflujo el nitrilo en ácido clorhídrico concentrado o en ácido sulfúrico acuoso, o calentando a reflujo el nitrilo en hidróxido sódico acuoso o en hidróxido potásico en presencia opcional adicional de un co-disolvente, como el metanol. Los ejemplos de condiciones idóneas precisas para efectuar esta reacción se encontrarán en la bibliografía técnica, por ejemplo en J. F. Callahan y col., J. Med. Chem. **45**, 999-1001, 2002; en K. S. Gudmundsson y col., Bioorg. Med. Chem. **13**, 5346-5361, 2005; en X. Bu y col. Bioorg., Med. Chem. **13**, 3657-3665, 2005; en S. D. Barchéath y col., J. Med. Chem. **48**, 6409-6422, 2005; y en M. C. Van Zandt y col., Bioorg. Med. Chem. **12**, 5661-5675, 2004.

Se puede obtener un ácido carboxílico de la fórmula 9 a partir de una acetofenona de la fórmula 12, en la que X significa C(=O)CH₃ aplicando la reacción llamada de haloformo (en concreto la reacción del yodoformo o la reacción del bromoformo, según sea el reactivo empleado). La reacción puede realizarse tratando la acetofenona con yodo e yoduro potásico o bromo en solución acuosa, en presencia de una base del tipo hidróxido sódico acuoso, en la presencia opcional adicional de un co-disolvente del tipo dioxano, a una temperatura entre 0°C y temperatura ambiente. Los ejemplos de condiciones precisas idóneas para efectuar esta reacción se encontrarán en la bibliografía técnica, por ejemplo en F. P. Silverman y col., J. Agric. Food Chem. **53**, 9775-9780, 2005; J.P. Stormand y C.-M. Andersson, J. Org. Chem. **65**, 5264-5274, 2000; J. R. Hwu y col., J. Med. Chem. **40**, 3434-3441, 1997; B. Dumaitre y N. Dodic, J. Med. Chem. **39**, 1635-1644, 1996; y D. Gardette y J. Lhomme, J. Org. Chem. **44**, 2315-2318, 1979.

Disponibilidad de compuestos de la fórmula 11



11

A continuación se facilita una lista ilustrativa de los ácidos benzoicos de la fórmula 11, que son productos comerciales. Esta lista se facilita con fines meramente ilustrativos y en modo alguno se pretende limitar con ella los reactivos de la fórmula 11 que pueden utilizarse para obtener los compuestos de la invención. Estos reactivos son productos comerciales de uno o más de los suministradores siguientes:

Acros Organics USA, 500 American Road, Morris Plains, NJ 07950, EE.UU.

Aldrich Chemical Company, Inc., 1001 West Saint Paul Avenue, Milwaukee, WI 53233, EE.UU.

Alfa Aesar, 26 Parkridge Road, Ward Hill, MA 01835, EE.UU.

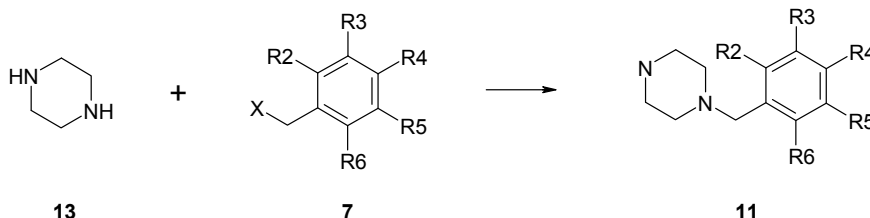
Apollo Scientific Ltd., Whitefield Road, Bredbury, Stockport, Cheshire SK6 2QR, GB.

Matrix Scientific, P.O. Box 25067, Columbia, SC 29224-5067, EE.UU.

Oakwood Products, Inc., 1741 Old Dunbar Road, West Columbia, SC 29172, EE.UU.

TCI America, 9211 N. Harbortgate Street, Portland, o 97203, EE.UU.

1- (2-bromobencil)piperazina; 1- (3-bromobencil)piperazina; 1- (4-bromobencil)piperazina; 1- (4-bromo-2-fluorbencil)-piperazina; 1- (4-tert-butilbencil)piperazina; 1- (2-clorobencil)piperazina; 1- (3-clorobencil)piperazina; 1- (4-clorobencil)piperazina; 1- (2-cloro-bencil)-piperazina clorhidrato; 1- (4-cloro-bencil)-piperazina clorhidrato; 1- (2-cloro-4-fluorbencil)-piperazina; 1- (2-cloro-6-fluorbencil)piperazina; 1- (3-cianobencil)piperazina; 1- (2,4-diclorobencil)piperazina; 1- (2,6-diclorobencil)piperazina; 1- (3,4-diclorobencil)piperazina; 1- (2,3-difluor-bencil)-piperazina; 1- (2,4-difluorbencil)piperazina; 1- (2,5-difluorbencil)piperazina; 1- (2,6-difluorbencil)piperazina; 1- (3,4-difluorbencil)piperazina; 1- (3,5-difluorbencil)piperazina; 1- (2,5-dimetil-bencil)-piperazina; 1- (3,4-dimetilbencil)piperazina; 1- (4-etil-bencil)-piperazina; 1- (4-etil-bencil)-piperazina clorhidrato; 1- (2-fluorbencil)piperazina; 1- (3-fluorbencil)piperazina; 1- (4-fluorbencil)piperazina; 1- (3-fluor-bencil)-piperazina clorhidrato; 1- (2-fluor-bencil)-piperazina clorhidrato; 1- (2-yodobencil)piperazina; 1- (3-yodobencil)piperazina; 1- (4-yodobencil)-piperazina; 1- (2-metilbencil)piperazina; 1- (3-metilbencil)piperazina; 1- (4-metilbencil)piperazina; 1- (3-metil-bencil)-piperazina diclorhidrato; 1- (2-metil-bencil)-piperazina clorhidrato; 1- (4-metil-bencil)-piperazina clorhidrato; 1- (2-nitrobencil)piperazina diclorhidrato; 1- (3-nitrobencil)-piperazina diclorhidrato; 1- [3- (trifluorometil)bencil]piperazina; 1- (2,4,6-trimetilbencil)piperazina.



Esquema 4

Además de los reactivos que son productos comerciales, los compuestos de la fórmula 11 pueden obtenerse también por el procedimiento representado en el esquema 4. Según este proceso se hace reaccionar la sal monoclóridato de piperazina (la de piperazina base libre tiene la fórmula 13) con un compuesto de la fórmula 7, en la que X significa un grupo saliente de tipo haluro (p.ej. cloruro o con preferencia bromuro) o un éster sulfonato (p.ej. mesilato, tosilato o bencenosulfonato)] en un disolvente inerte del tipo etanol, a temperatura ambiente, durante aproximadamente una hora y después a 70°C durante unos 30 min. Los ejemplos de condiciones precisas idóneas para llevar a cabo tal reacción de alquilación se encontrarán en la bibliografía técnica, por ejemplo en GB-840,358. Como alternativa, el compuesto de la fórmula 7, en la que X significa un grupo saliente de tipo haluro (p.ej. cloruro o con preferencia bromuro) o un éster sulfonato (p.ej. mesilato, tosilato o bencenosulfonato) puede calentarse a aprox. 120°C en un exceso de piperazina y en ausencia de disolvente adicional. Los ejemplos de condiciones precisas idóneas para llevar a cabo tal reacción de alquilación se encontrarán en la bibliografía técnica, por ejemplo en US-2,451,645.

La invención se refiere además a compuestos de la fórmula (I) para el uso como sustancia terapéuticamente activa.

La invención se refiere además a compuestos de la fórmula (I) para la fabricación de medicamentos destinados a la profilaxis y la terapia de enfermedades causadas por trastornos asociados con la enzima estearoil-CoA-desaturasa 1.

Es también objeto de la invención una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la fórmula (I) y un vehículo terapéuticamente inerte.

Es también objeto de la invención el uso de un compuesto de la fórmula (I) para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento y profilaxis de la obesidad.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse como medicamentos (p.ej. en forma de preparaciones farmacéuticas). Las preparaciones farmacéuticas pueden administrarse por vías internas, por ejemplo oral (p.ej. en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura o blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones), nasal (p.ej. en forma de esprays nasales) o rectal (p.ej. en forma de supositorios). Sin embargo, la administración puede efectuarse también por vía parenteral, por ejemplo intramuscular o intravenosa (p.ej. en forma de soluciones inyectables).

Los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden procesarse con adyuvantes inorgánicos u orgánicos, farmacéuticamente inertes, para la producción de tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura. Para las tabletas, grageas y cápsulas de gelatina dura pueden utilizarse como adyuvantes por ejemplo la lactosa, el almidón de maíz o sus derivados, el talco, el ácido esteárico o sus sales, etc.

Los adyuvantes idóneos para las cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, los aceites vegetales, las ceras, las grasas, las sustancias semisólidas, los polioles líquidos, etc.

Los adyuvantes idóneos para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, el agua, los polioles, la sacarosa, el azúcar invertido, la glucosa, etc.

Los adyuvantes idóneos para las soluciones inyectables son, por ejemplo, el agua, los alcoholes, polioles, glicerina, aceites vegetales, etc.

Los adyuvantes idóneos para los supositorios son, por ejemplo, los aceites naturales o hidrogenados, las ceras, las grasas, los polioles semisólidos y líquidos, etc.

Las preparaciones farmacéuticas pueden contener además conservantes, solubilizantes, sustancias que aumentan la viscosidad, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes o antioxidantes. Pueden contener también otras sustancias terapéuticamente valiosas.

La invención se describirá ahora con los ejemplos que siguen, cuya finalidad es meramente ilustrativa, y que no limitan el alcance de la invención.

Ejemplos

Para los reactivos de la síntesis se emplean las abreviaturas siguientes:

abreviatura	reactivo	suministrado por
MP-TsOH	resina macroporosa de ácido poliestireno-sulfónico	Aldrich
PL-NCO	resina StratoSpheres™ PL-NCO (isocianato)	Aldrich

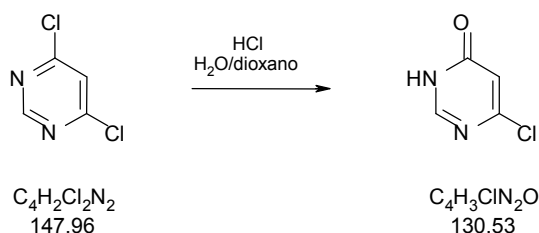
Método LC-EM

Se evalúa la pureza de los compuestos intermedios por LC-EM aplicando las condiciones siguientes. Columna: Atlantis dC18, 2,1 x 50 mm, 5 µm; fase móvil A = agua que contiene un 0,1% de ácido fórmico, fase móvil B = acetonitrilo que contiene un 0,1% de ácido fórmico; gradiente: del 5% de B al 100% de B durante 2,5 min; caudal = 1 ml/min; volumen a inyectar = 3 µl; detección a 215 nm.

La pureza e identidad de los compuestos de los ejemplos se evalúa por LC-EM empleando un espectrómetro del tipo Micromass Platform II: ionización ES en modo positivo (intervalo de masas: 150-1200 amu). Fase móvil = agua que contiene un 0,02% de TFA, fase móvil B = acetonitrilo que contiene un 0,02% de TFA; gradiente: del 10% de B al 90% de B a lo largo de 3 minutos; tiempo de equilibrado de 1 minuto; caudal = 2 ml/minuto

Compuesto intermedio 1

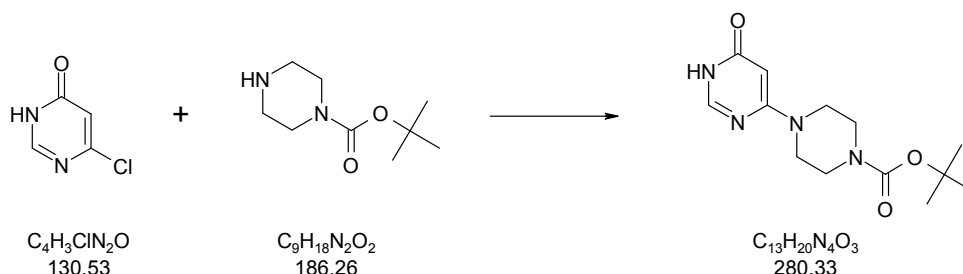
6-cloro-3H-pirimidin-4-ona



Se calienta a 70°C durante 6 h una mezcla de 4,6-dicloropirimidina (Aldrich; 10,00 g, 67,1 mmoles), ácido clorhídrico concentrado (50 ml), agua (50 ml) y dioxano (50 ml) y después se deja enfriar a temperatura ambiente. Se forma una solución rosa. Se evaporan los disolventes a presión reducida (bomba de vacío), obteniéndose un sólido rosa. Se añade etanol (50 ml) y se calienta la mezcla. El sólido se disuelve. Se coloca la solución sobre un baño caliente (unos 50°C) y se deja enfriar lentamente. Después del reposo de un fin de semana se separa por filtración un sólido blanco mate, obteniéndose la 6-cloro-3H-pirimidin-4-ona (5,02 g, 57%), de p.f. = 193-194°C (según la bibliografía técnica, p.f. = 192-193°C en D.J. Brown y J.S. Harper, J. Chem. Soc. 1298-1303, 1961). RMN- ^1H (DMSO- d_6) δ = 6,50 (s, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 13,00 (ancha s, 1 H).

Compuesto intermedio 2

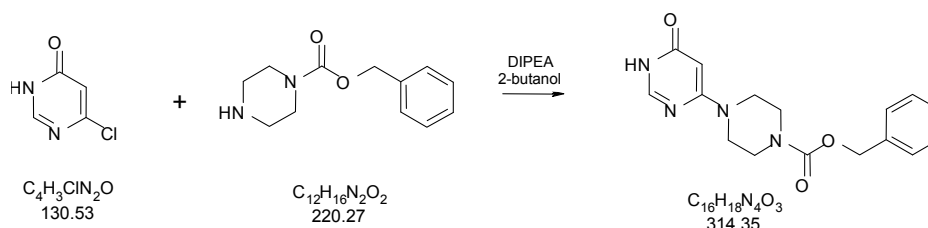
4-(6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il)-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo



A una suspensión de 6-cloro-3H-pirimidin-4-ona (~ 0,23 moles) en sec-butanol (525 ml) se le añaden la etildiisopropilamina (49,7 ml, 0,3 moles) y BOC-piperazina (suministrada por Aldrich; 55,9 g, 0,3 moles). Se agita la mezcla reaccionante a 80°C durante 8 horas y después se deja enfriar a temperatura ambiente. Se filtra la mezcla reaccionante en bruto y se lava con sec-butanol, obteniéndose el 4-(6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il)-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (47,8 g, 74%) pureza según LC-EM = 100% (Rt = 1,42). RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,80 (s, 1 H), 5,34 (s, 1H), 3,56-3,46 (m, 4 H), 3,46-3,38 (m, 4 H), 1,38 (s, 9 H).

Compuesto intermedio 3

4-(6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il)-piperazina-1-carboxilato de bencilo

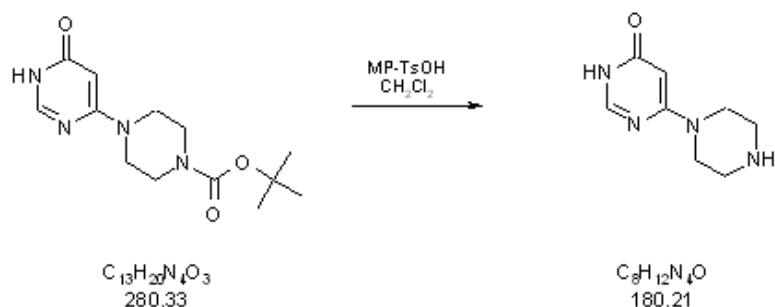


En un matraz de fondo redondo de 250 ml, equipado con condensador de reflujo, colocado sobre un baño de aceite se calienta a 80°C (temperatura del baño de aceite) durante 8 horas una mezcla de 6-cloro-3H-pirimidin-4-ona (36984-063-A; 3,90 g, 29,9 mmoles), 1-piperazinacarboxilato de bencilo (Aldrich; 8,81 g, 40,0 mmoles) y diisopropiletilamina (7,0 ml, 40,2 mmoles) en 2-butanol (100 ml). Se retira el baño de calentamiento y se deja la mezcla reaccionante en reposo a temperatura ambiente durante una noche. Se filtra el sólido blanco, se lava con 2-butanol y se seca con aire, obteniéndose el 4-(6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il)-piperazina-1-carboxilato de bencilo (7,76 g, 83%) en forma de polvo blanco, p.f. = 247-249°C. RMN- ^1H (DMSO- d_6) δ = 1,39 (s, 9 H), 3,45-3,50 (m, 8 H), 5,08 (s, 2 H), 5,26 (s, 1 H), 7,28-7,38 (m, 5 H), 7,90 (s, 1 H), 11,66 (ancha s, 1 H).

Compuesto intermedio 4

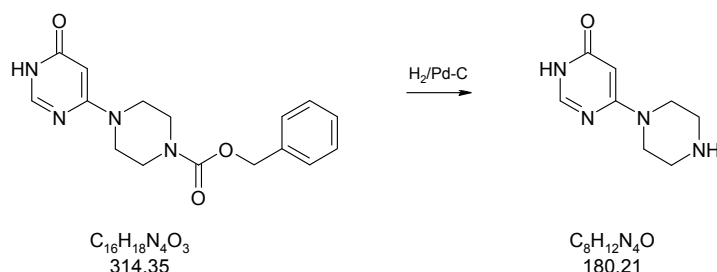
6-piperazin-1-il-3H-pirimidin-4-ona

Método 1



A una solución de 4-(6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il)-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (13,5 g, 48,2 mmoles) en diclorometano (200 ml) se le añade MP-TsOH (suministrado por Aldrich; 81,0 g). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 4 días. Se filtra la mezcla reaccionante en bruto y se lava la resina con metanol (460 ml). Se eluye el producto deseado de la resina con amoníaco 2M en metanol (460 ml), obteniéndose la 6-piperazin-1-il-3H-pirimidin-4-ona (8,4 g, 90%). Pureza según LC-EM = 96% (Rt = 0,22 en el frente del disolvente). RMN- ^1H (DMSO- d_6) δ = 7,75 (s, 1 H), 5,10 (s, 1H), 2,60-2,42 (m, 4 H), 2,38-2,25 (m, 4 H).

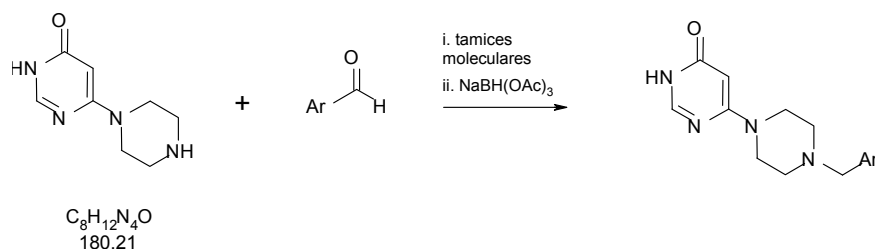
Método 2



Se hidrogena a temperatura ambiente y presión atmosférica una mezcla de 4-(6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il)-piperazina-1-carboxilato de bencilo (compuesto intermedio 3; 2,00 g, 7,14 mmoles) y una cantidad catalíticamente suficiente de paladio al 10% sobre carbón en etanol (300 ml). El material de partida no se disuelve fácilmente en etanol, por lo que es claramente visible. Pasadas 6 h, la cantidad de material de partida se ha reducido significativamente. Se continúa la hidrogenación durante una noche, después de lo cual está presente una gran cantidad de sólido. Se añade acetonitrilo (300 ml) y se calienta la mezcla para disolver el sólido. Se separa el catalizador por filtración empleando Celite y se evapora el disolvente del líquido filtrado, obteniéndose la 6-piperazin-1-il-3H-pirimidin-4-ona (820 mg, 64%) en forma de sólido blanco.

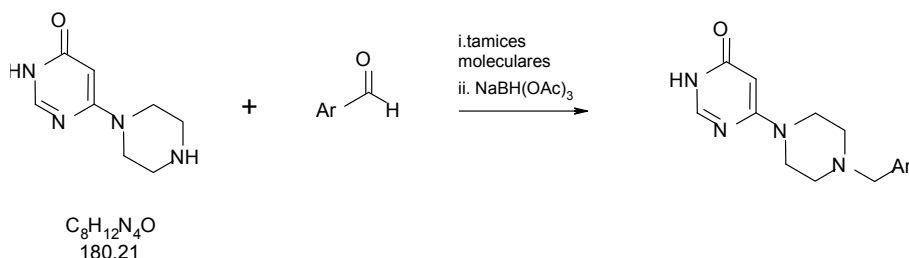
Procedimiento A

Alquilación reductora



A una suspensión de la 6-piperazin-1-il-3H-pirimidin-4-ona en dicloroetano (110 volúmenes) se le añade el aldehído (1,5 equivalentes) y tamices moleculares. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añade el triacetoxiborhidruro sódico (2,0 equivalentes) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 48 horas. Se añade metanol (2 volúmenes) y se deja la mezcla reaccionante en reposo durante 30 minutos. Se le añade la resina PL-NCO (isocianato) (4 equivalentes) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 48 horas. Se separa la resina absorbente de la mezcla reaccionante en bruto por filtración a través de una frita de tamaño de poro grande. En caso de que haya producto sólido presente en el líquido filtrado, entonces este se separa por filtración y se lava con metanol (1 volumen) y dicloroetano (1 volumen). Se concentra el líquido filtrado y se suspende en metanol/dicloroetano (1:1, 1 volumen). Se filtra la suspensión y se lava el sólido deseado con metanol (1 volumen) y dicloroetano (1 volumen). Si no se forma suspensión, entonces se carga la solución resultante en una resina MP-TsOH (3 equivalentes) y se lava con metanol, dicloroetano, metanol, dicloroetano y metanol. Se eluye el producto deseado con amoníaco 7M en metanol (0,5 volúmenes x 5) y se concentra.

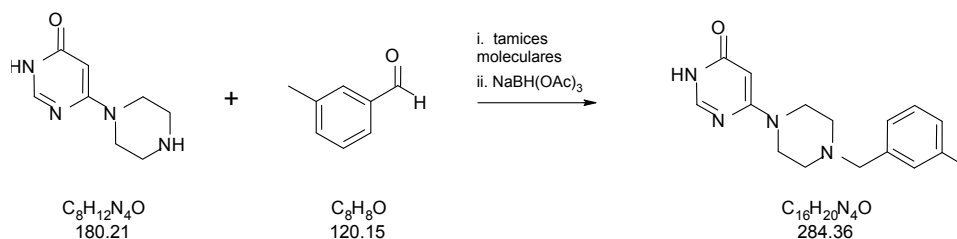
Procedimiento B
Alquilación reductora



- 5 En atmósfera de nitrógeno se agita a temperatura ambiente durante 10 min una mezcla de 6-piperazin-1-il-3H-pirimidin-4-ona (compuesto intermedio 4) y tamices moleculares de 4Å en dicloroetano (0,05 M). Se añade el aldehído (1,5 equivalentes) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Se añade el triacetoxiborhidruro sódico (2,0-2,5 equivalentes) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 48 h. Se evapora el disolvente a presión reducida y se purifica el residuo a través de gel de sílice (100-200 mesh), eluyendo con metanol al 5-10% en diclorometano, obteniéndose el producto.

Ejemplo 1

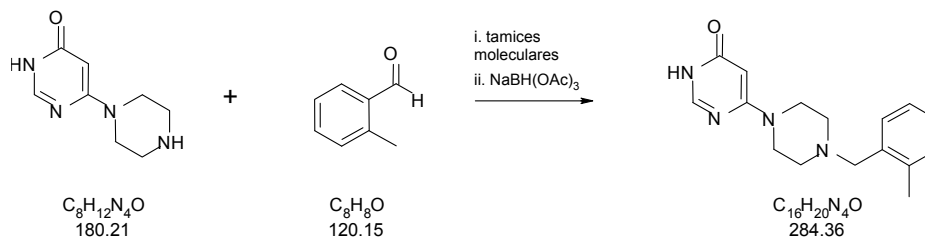
6-[4-(3-metil-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona



- 15 Se obtiene la 6-[4-(3-metil-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona aplicando el procedimiento A a partir de la 6-piperazin-1-il-3H-pirimidin-4-ona (compuesto intermedio 4) y m-tolualdehído. Espectro de masas (ES) $\text{MH}^+ = 285$.

Ejemplo 2

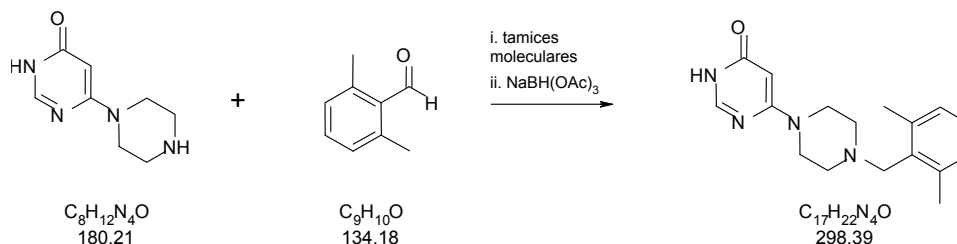
6-[4-(2-metil-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona



- 25 Se obtiene la 6-[4-(2-metil-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona aplicando el procedimiento A a partir de la 6-piperazin-1-il-3H-pirimidin-4-ona (compuesto intermedio 4) y o-tolualdehído. Espectro de masas (ES) $\text{MH}^+ = 285$.

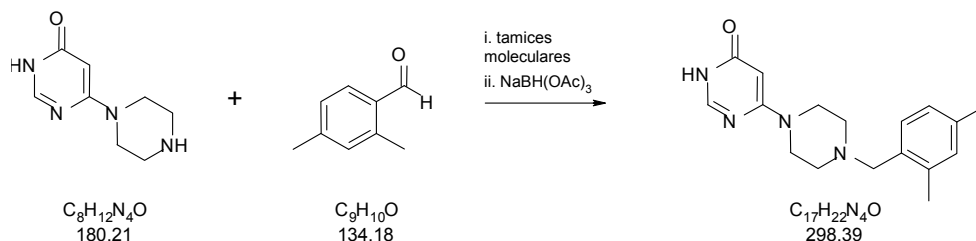
Ejemplo 3

6-[4-(2,6-dimetil-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona



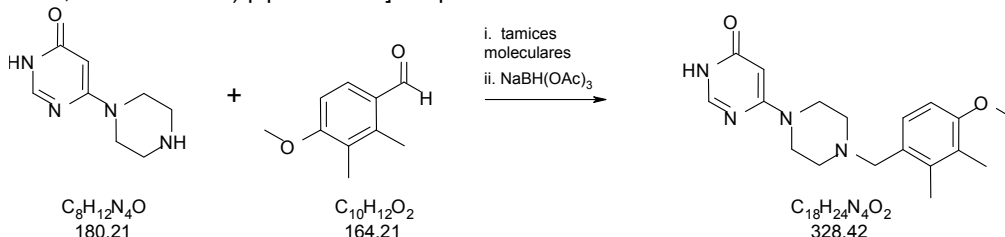
Se obtiene la 6-[4-(2,6-dimetil-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona aplicando el procedimiento A a partir de la 6-piperazin-1-il-3H-pirimidin-4-ona (compuesto intermedio 4) y 2,6-dimetilbenzaldehído. Espectro de masas (ES) MH⁺ = 299.

5 Ejemplo 4
6-[4-(2,4-dimetil-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona



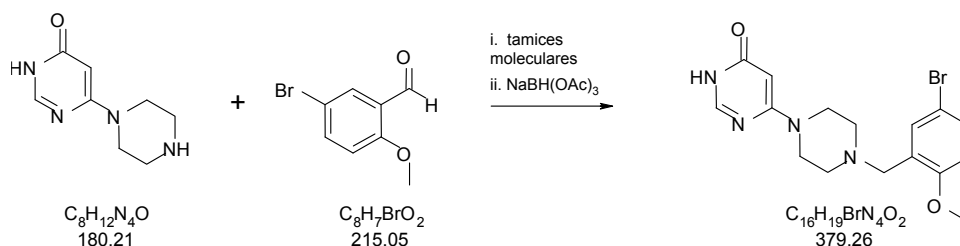
10 Se obtiene la 6-[4-(2,4-dimetil-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona aplicando el procedimiento A a partir de la 6-piperazin-1-il-3H-pirimidin-4-ona (compuesto intermedio 4) y 2,4-dimetilbenzaldehído. Espectro de masas (ES) MH⁺ = 299.

Ejemplo 5
6-[4-(4-metoxi-2,3-dimetil-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona



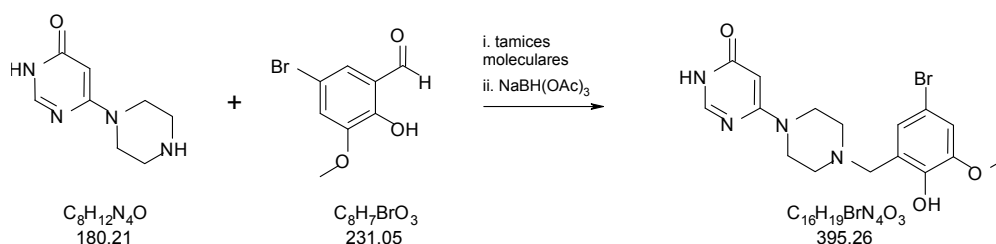
15 Se obtiene la 6-[4-(4-metoxi-2,3-dimetil-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona aplicando el procedimiento A a partir de la 6-piperazin-1-il-3H-pirimidin-4-ona (compuesto intermedio 4) y 2,3-dimetilanisalaldehído. Espectro de masas (ES) MH⁺ = 329.

20 Ejemplo 6
6-[4-(5-bromo-2-metoxi-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona



25 Se obtiene la 6-[4-(5-bromo-2-metoxi-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona aplicando el procedimiento A a partir de la 6-piperazin-1-il-3H-pirimidin-4-ona (compuesto intermedio 4) y 5-bromo-2-metoxibenzaldehído. Espectro de masas (ES) MH⁺ = 379.

30 Ejemplo 7
6-[4-(5-bromo-2-hidroxi-3-metoxi-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona

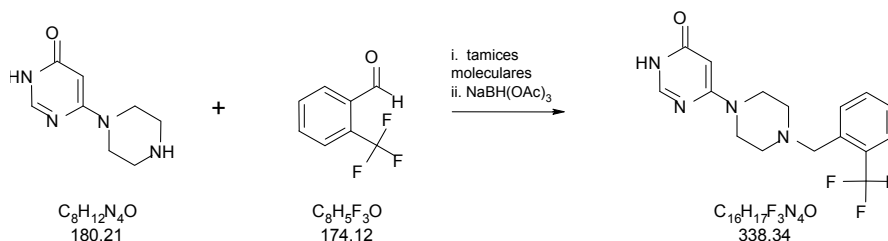


Se obtiene la 6-[4-(5-bromo-2-hidroxi-3-metoxi-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona aplicando el procedimiento A a partir de la 6-piperazin-1-il-3H-pirimidin-4-ona (compuesto intermedio 4) y 5-bromo-2-hidroxi-3-metoxibenzaldehído. Espectro de masas (ES) $MH^+ = 395$.

5

Ejemplo 8

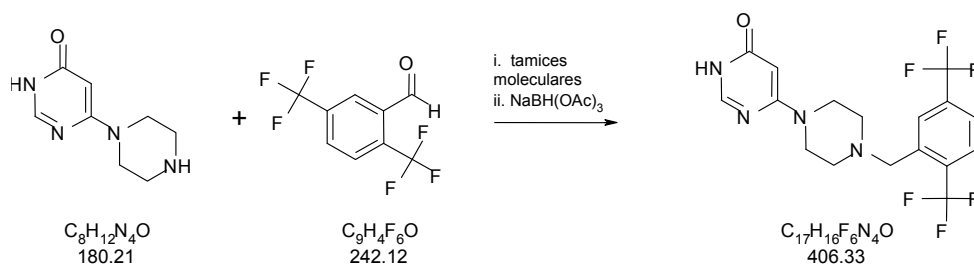
6-[4-(2-trifluormetil-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona



10 Se obtiene la 6-[4-(2-trifluormetil-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona aplicando el procedimiento A a partir de la 6-piperazin-1-il-3H-pirimidin-4-ona (compuesto intermedio 4) y 2-(trifluormetil)benzaldehído. Espectro de masas (ES) $MH^+ = 339$.

Ejemplo 9

6-[4-(2,5-bis-trifluormetil-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona



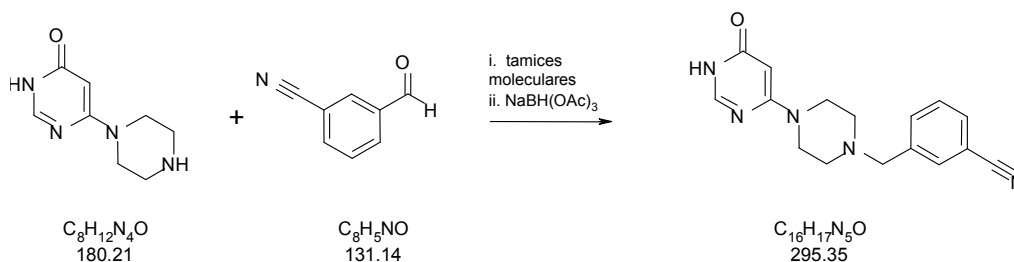
15

Se obtiene la 6-[4-(2,5-bis-trifluormetil-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona aplicando el procedimiento A a partir de la 6-piperazin-1-il-3H-pirimidin-4-ona (compuesto intermedio 4) y 2,5-bis(trifluormetil)benzaldehído. Espectro de masas (ES) $MH^+ = 407$.

20

Ejemplo 10

3-[4-(6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-benzonitrilo

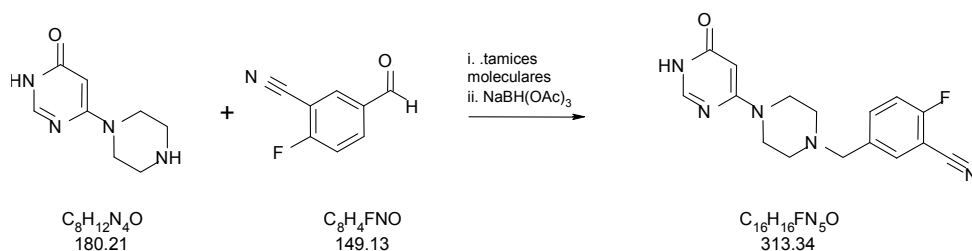


25 Se obtiene el 3-[4-(6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-benzonitrilo aplicando el procedimiento A a partir de la 6-piperazin-1-il-3H-pirimidin-4-ona (compuesto intermedio 4) y 3-cianobenzaldehído. Espectro de masas (ES) $MH^+ = 296$.

Ejemplo 11

2-fluor-5-[4-(6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-benzo-nitrilo

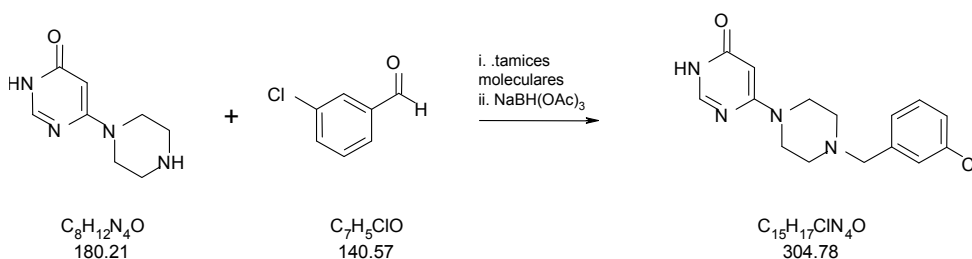
30



5 Se obtiene el 2-fluor-5-[4-(6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-benzonitrilo aplicando el procedimiento A a partir de la 6-piperazin-1-il-3H-pirimidin-4-ona (compuesto intermedio 4) y 2-fluor-5-formilbenzonitrilo. Espectro de masas (ES) $\text{MH}^+ = 314$.

Ejemplo 12

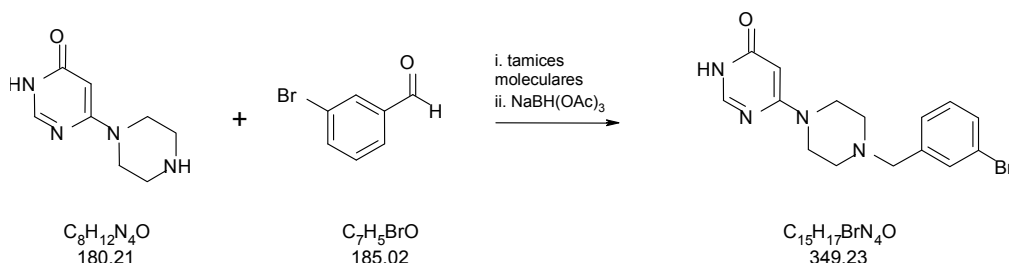
6-[4-(3-cloro-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona



10 Se obtiene la 6-[4-(3-cloro-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona aplicando el procedimiento A a partir de la 6-piperazin-1-il-3H-pirimidin-4-ona (compuesto intermedio 4) y 3-clorobenzaldehído. Espectro de masas (ES) $\text{MH}^+ = 305$.

Ejemplo 13

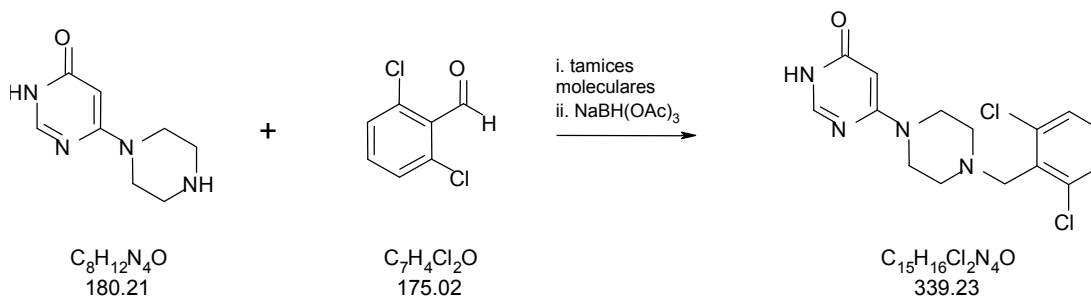
6-[4-(3-bromo-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona



20 Se obtiene la 6-[4-(3-bromo-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona aplicando el procedimiento A a partir de la 6-piperazin-1-il-3H-pirimidin-4-ona (compuesto intermedio 4) y 3-bromobenzaldehído. Espectro de masas (ES) $\text{MH}^+ = 349$.

Ejemplo 14

6-[4-(2,6-dicloro-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona

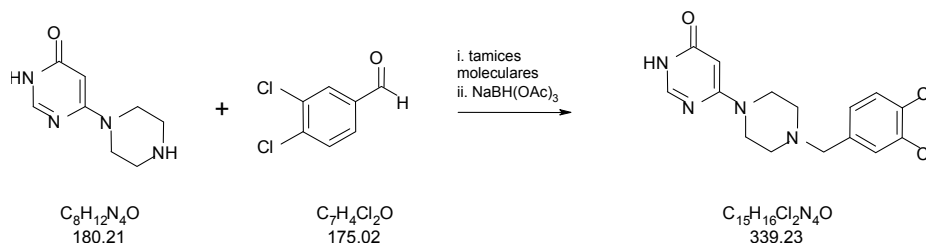


25

Se obtiene la 6-[4-(2,6-dicloro-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona aplicando el procedimiento A a partir de la 6-piperazin-1-il-3H-pirimidin-4-ona (compuesto intermedio 4) y 2,6-diclorobenzaldehído (suministrado por Fluka). Espectro de masas (ES) $MH^+ = 339$.

5 Ejemplo 15

6-[4-(3,4-dicloro-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona

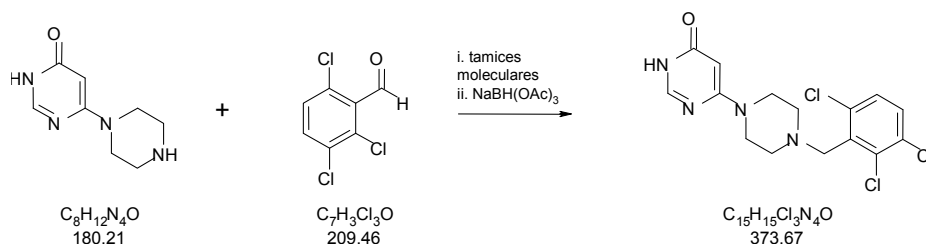


Se obtiene la 6-[4-(3,4-dicloro-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona aplicando el procedimiento A a partir de la 6-piperazin-1-il-3H-pirimidin-4-ona (compuesto intermedio 4) y 3,4-diclorobenzaldehído. Espectro de masas (ES) $MH^+ = 339$.

10

Ejemplo 16

6-[4-(2,3,6-tricloro-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona

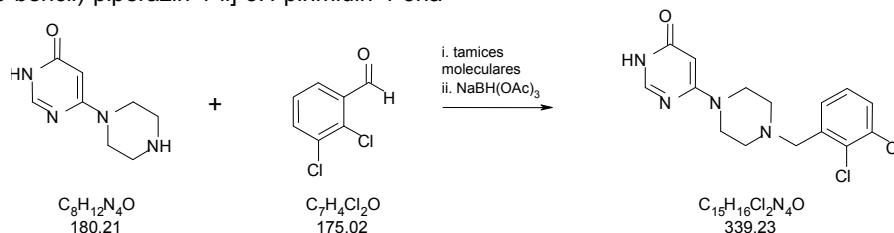


15

Se obtiene la 6-[4-(2,3,6-tricloro-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona aplicando el procedimiento A a partir de la 6-piperazin-1-il-3H-pirimidin-4-ona (compuesto intermedio 4) y 2,3,6-triclorobenzaldehído. Espectro de masas (ES) $MH^+ = 373$.

20 Ejemplo 17

6-[4-(2,3-dicloro-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona

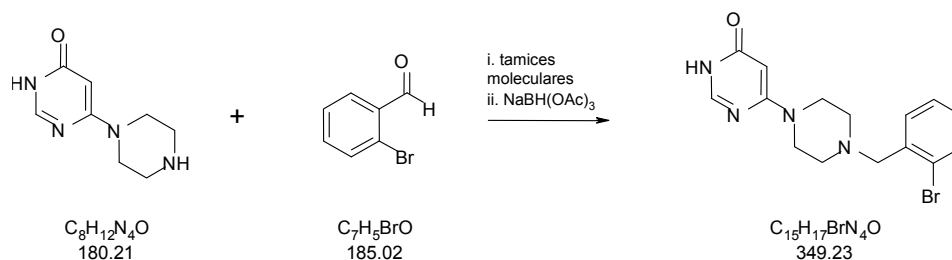


Se obtiene la 6-[4-(2,3-dicloro-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona aplicando el procedimiento A a partir de la 6-piperazin-1-il-3H-pirimidin-4-ona (compuesto intermedio 4) y 2,3-diclorobenzaldehído. Espectro de masas (ES) $MH^+ = 339$.

25

Ejemplo 18

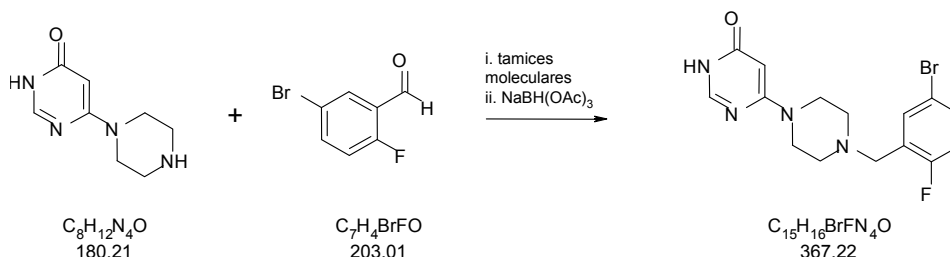
6-[4-(2-bromo-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona



30

Se obtiene la 6-[4-(2-bromo-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona aplicando el procedimiento A a partir de la 6-piperazin-1-il-3H-pirimidin-4-ona (compuesto intermedio 4) y 2-bromobenzaldehído. Espectro de masas (ES) $MH^+ = 349$.

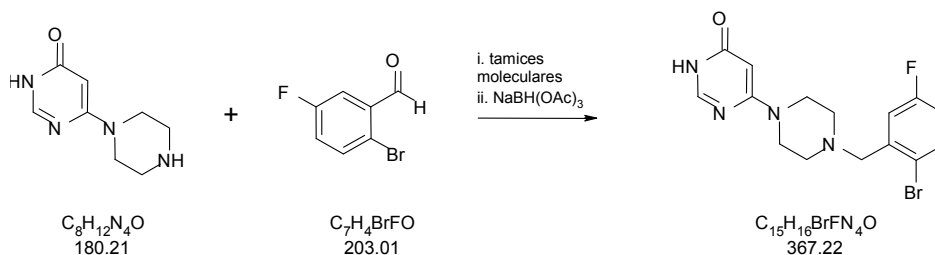
5 Ejemplo 19
6-[4-(5-bromo-2-fluor-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona



Se obtiene la 6-[4-(5-bromo-2-fluor-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona aplicando el procedimiento A a partir de la 6-piperazin-1-il-3H-pirimidin-4-ona (compuesto intermedio 4) y 5-bromo-2-fluorobenzaldehído. Espectro de masas (ES) $MH^+ = 367$.

10

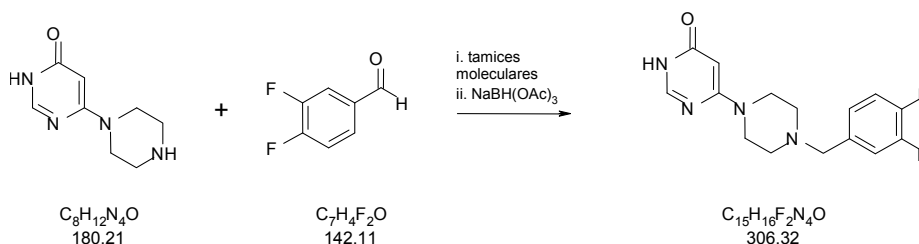
Ejemplo 20
6-[4-(2-bromo-5-fluor-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona



15

Se obtiene la 6-[4-(2-bromo-5-fluor-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona aplicando el procedimiento A a partir de la 6-piperazin-1-il-3H-pirimidin-4-ona (compuesto intermedio 4) y 2-bromo-5-fluorobenzaldehído. Espectro de masas (ES) $MH^+ = 367$.

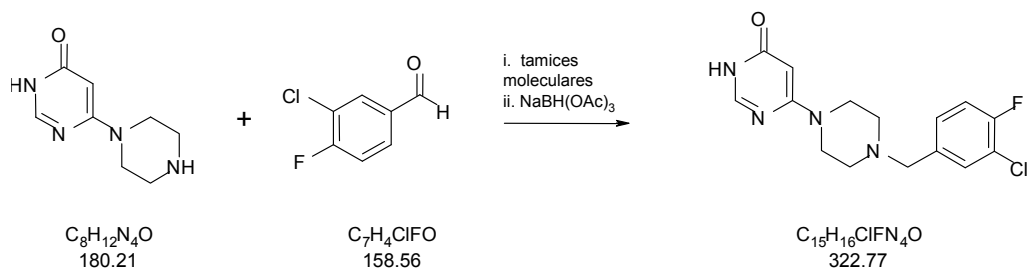
20 Ejemplo 21
6-[4-(3,4-difluor-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona



Se obtiene la 6-[4-(3,4-difluor-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona aplicando el procedimiento A a partir de la 6-piperazin-1-il-3H-pirimidin-4-ona (compuesto intermedio 4) y 3,4-difluorobenzaldehído. Espectro de masas (ES) $MH^+ = 307$.

25

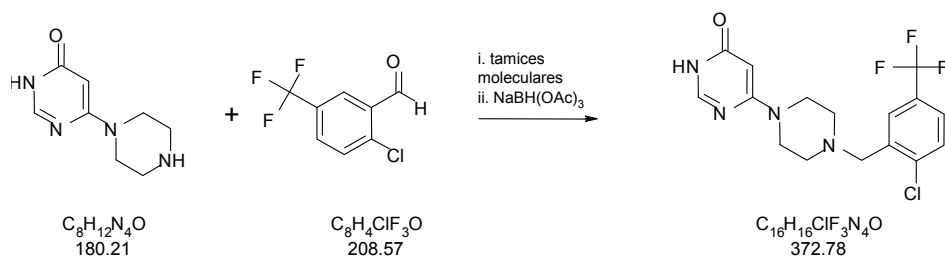
Ejemplo 22
6-[4-(3-cloro-4-fluor-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona



Se obtiene la 6-[4-(3-cloro-4-fluor-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona aplicando el procedimiento A a partir de la 6-piperazin-1-il-3H-pirimidin-4-ona (compuesto intermedio 4) y 3-cloro-4-fluorbenzaldehído. Espectro de masas (ES) MH⁺ = 323.

Ejemplo 23

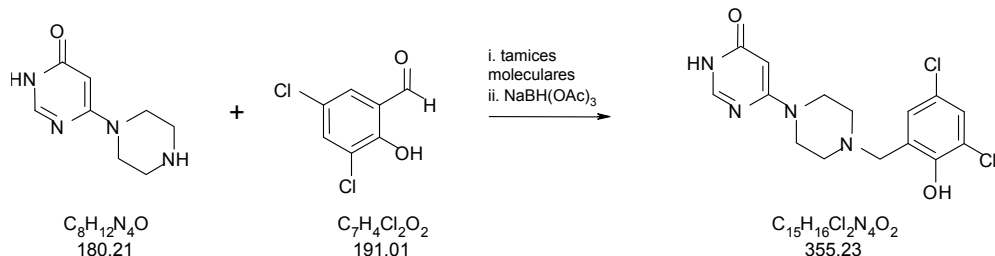
6-[4-(2-cloro-5-trifluormetil-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona



Se obtiene la 6-[4-(2-cloro-5-trifluormetil-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona aplicando el procedimiento A a partir de la 6-piperazin-1-il-3H-pirimidin-4-ona (compuesto intermedio 4) y 2-cloro-5-(trifluormetil)benzaldehído. Espectro de masas (ES) MH⁺ = 373.

Ejemplo 24

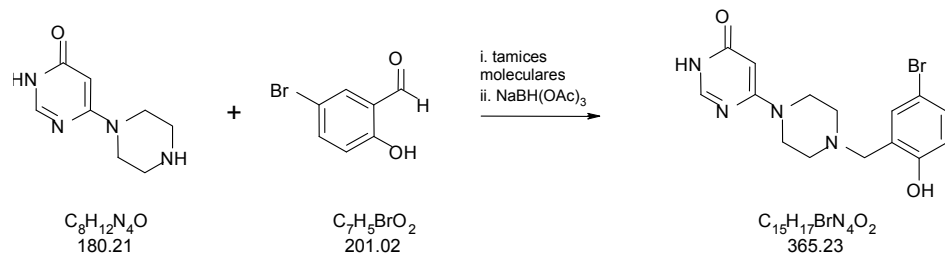
6-[4-(3,5-dicloro-2-hidroxi-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona



Se obtiene la 6-[4-(3,5-dicloro-2-hidroxi-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona aplicando el procedimiento A a partir de la 6-piperazin-1-il-3H-pirimidin-4-ona (compuesto intermedio 4) y 3,5-diclorosalicilaldehído. Espectro de masas (ES) MH⁺ = 355.

Ejemplo 25

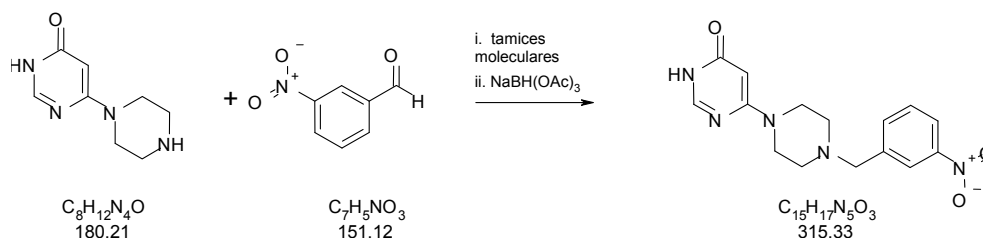
6-[4-(5-bromo-2-hidroxi-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona



Se obtiene la 6-[4-(5-bromo-2-hidroxi-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona aplicando el procedimiento A a partir de la 6-piperazin-1-il-3H-pirimidin-4-ona (compuesto intermedio 4) y 5-bromosalicilaldehído. Espectro de masas (ES) MH⁺ = 365.

Ejemplo 26

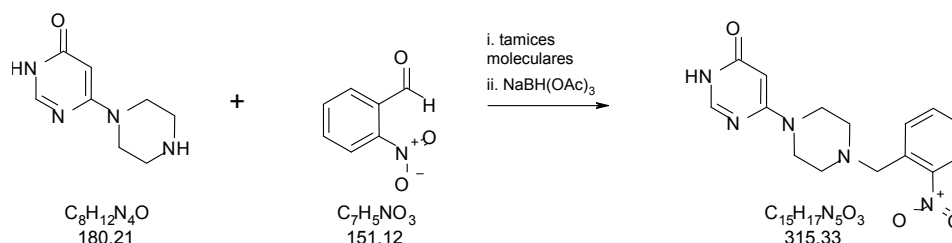
6-[4-(3-nitro-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona



- 5 Se obtiene la 6-[4-(3-nitro-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona aplicando el procedimiento A a partir de la 6-piperazin-1-il-3H-pirimidin-4-ona (compuesto intermedio 4) y 3-nitrobenzaldehído. Espectro de masas (ES) $\text{MH}^+ = 316$.

Ejemplo 27

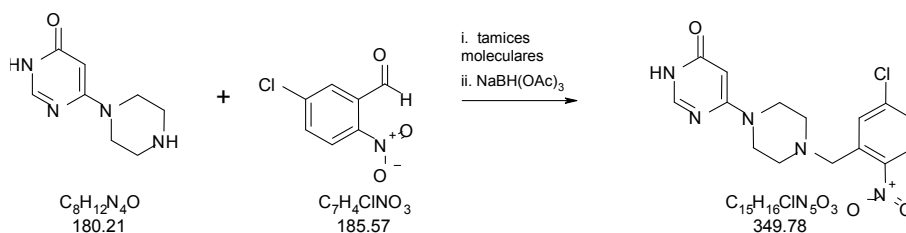
6-[4-(2-nitro-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona



- 15 Se obtiene la 6-[4-(2-nitro-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona aplicando el procedimiento A a partir de la 6-piperazin-1-il-3H-pirimidin-4-ona (compuesto intermedio 4) y 2-nitrobenzaldehído. Espectro de masas (ES) $\text{MH}^+ = 316$.

Ejemplo 28

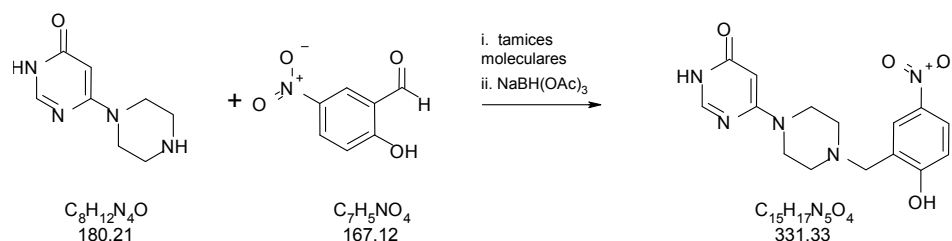
6-[4-(5-cloro-2-nitro-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona



- 20 Se obtiene la 6-[4-(5-cloro-2-nitro-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona aplicando el procedimiento A a partir de la 6-piperazin-1-il-3H-pirimidin-4-ona (compuesto intermedio 4) y 5-cloro-2-nitrobenzaldehído. Espectro de masas (ES) $\text{MH}^+ = 350$.

Ejemplo 29

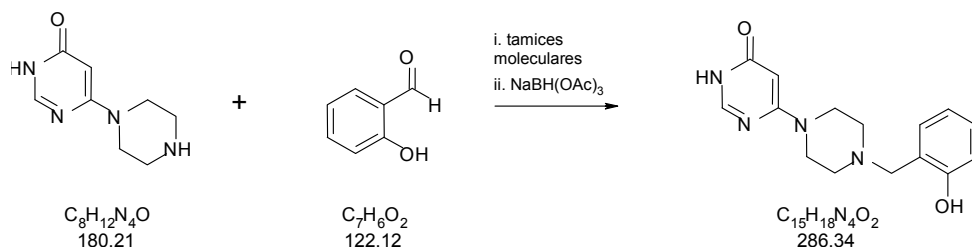
6-[4-(2-hidroxi-5-nitro-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona



- 30 Se obtiene la 6-[4-(2-hidroxi-5-nitro-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona aplicando el procedimiento A a partir de la 6-piperazin-1-il-3H-pirimidin-4-ona (compuesto intermedio 4) y 2-hidroxi-5-nitrobenzaldehído. Espectro de masas (ES) $\text{MH}^+ = 332$.

Ejemplo 30

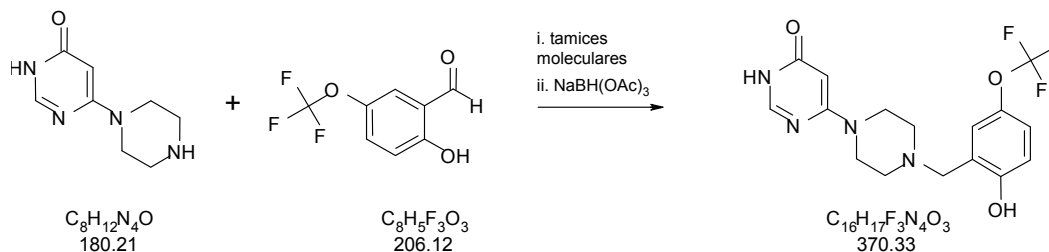
6-[4-(2-hidroxi-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona



- 5 Se obtiene la 6-[4-(2-hidroxi-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona aplicando el procedimiento A a partir de la 6-piperazin-1-il-3H-pirimidin-4-ona (compuesto intermedio 4) y salicilaldehído. Espectro de masas (ES) $\text{MH}^+ = 287$.

Ejemplo 31

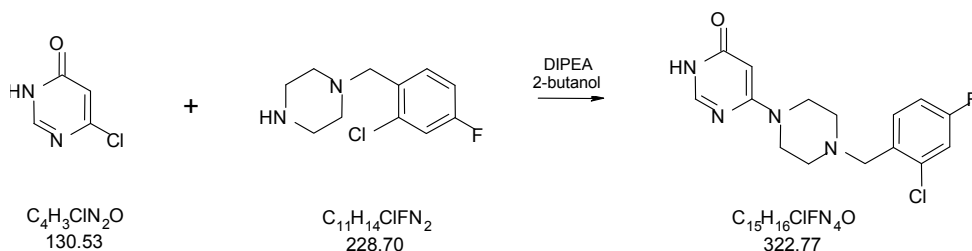
6-[4-(2-hidroxi-5-trifluorometoxi-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona



Se obtiene la 6-[4-(2-hidroxi-5-trifluorometoxi-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona aplicando el procedimiento A a partir de la 6-piperazin-1-il-3H-pirimidin-4-ona (compuesto intermedio 4) y 2-hidroxi-5-trifluorometoxibenzaldehído. Espectro de masas (ES) $\text{MH}^+ = 371$.

Ejemplo 32

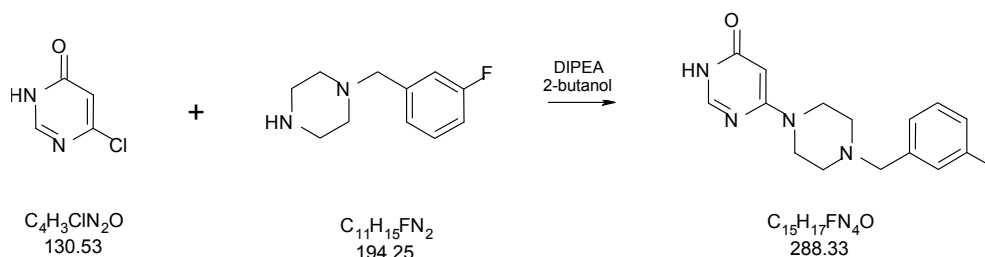
6-[4-(2-cloro-4-fluor-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona



- 20 Sobre una plancha caliente, dentro de un vial de centelleo sellado se calienta a 80°C durante 8 horas una mezcla de 6-cloro-3H-pirimidin-4-ona (compuesto intermedio 4; 100 mg, 0,77 mmoles), 1-(2-cloro-6-fluorobencil)piperazina (Oakwood; 87 mg, 0,38 mmoles) y diisopropiletilamina (200 µl, 1,1 mmoles) en 2-butanol (5 ml), después se deja enfriar a temperatura ambiente y se deja en reposo a temperatura ambiente durante 40 horas. Se filtra la mezcla. Se lava el sólido con 2-butanol y se seca con aire, obteniéndose la 6-[4-(2-cloro-6-fluorobencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona (21 mg, 17%) en forma de sólido blanco, de p.f. = 255-256°C (descomp.). RMN-H^1 (DMSO-d_6) $\delta = 2,41\text{-}2,44$ (m, 4 H), $3,42\text{-}3,45$ (m, 4 H), $5,24$ (s, 1 H), $7,19\text{-}7,24$ (m, 1 H), $7,40\text{-}7,43$ (m, 1 H), $7,51\text{-}7,56$ (m, 1 H), $7,87$ (s, 1 H), $11,61$ (ancha s, 1 H). LR-EM $\text{ES}^+ \text{M}+\text{H} = 323$. HR-EM calculado para el $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{ClFN}_4\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$) = 323,1070; hallado = 323,1069.

Ejemplo 33

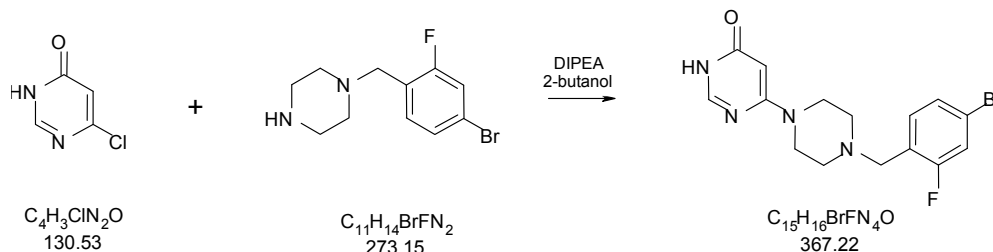
6-[4-(3-fluor-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona



Sobre una plancha caliente, dentro de un vial de centelleo sellado se calienta a 80°C durante 8 horas una mezcla de 6-cloro-3H-pirimidin-4-ona (compuesto intermedio 4; 100 mg, 0,77 mmoles), 1-(3-fluorobencil)piperazina (Aldrich; 194 mg, 1,0 mmoles) y diisopropiletilamina (200 µl, 1,1 mmoles) en 2-butanol (5 ml), después se deja enfriar y se deja en reposo a temperatura ambiente durante una noche. Se filtra la mezcla. Se lava el sólido con 2-butanol y se seca con aire, obteniéndose 6-[4-(3-fluorobencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona (145 mg, 65%), en forma de sólido blanco, de p.f. = 273-275°C (descomp.). RMN- H^1 (DMSO- d_6) δ = 2,36-2,39 (m, 4 H), 3,44-3,47 (m, 4 H), 5,23 (s, 1 H), 7,04-7,16 (m, 3 H), 7,32-7,40 (m, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 11,60 (s, 1 H). LR-EM ES+ M+H = 289. HR-EM calculado para el $C_{15}H_{18}FN_4O$ (M+H) = 289,1459; hallado = 289,1459.

Ejemplo 34

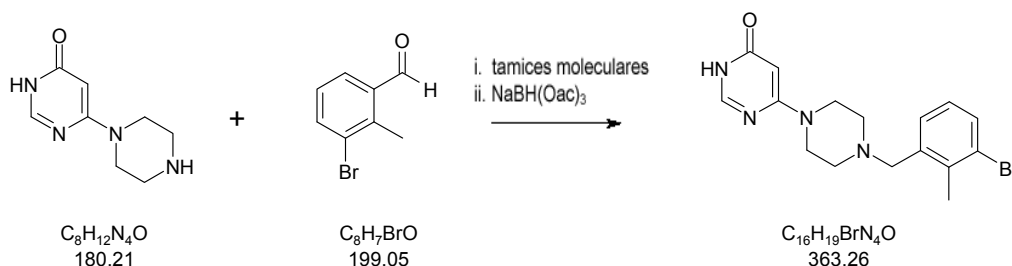
6-[4-(4-bromo-2-fluorobencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona



Sobre una plancha caliente, dentro de un vial de centelleo sellado se calienta a 80°C durante 14 horas una mezcla de 6-cloro-3H-pirimidin-4-ona (compuesto intermedio 4; 100 mg, 0,77 mmoles), 1-(4-bromo-2-fluorobencil)piperazina (Aldrich; 273 mg, 1,0 mmoles) y diisopropiletilamina (200 µl, 1,1 mmoles) en 2-butanol (5 ml), se deja enfriar y se deja en reposo a temperatura ambiente durante una noche. Se filtra la mezcla. Se lava el sólido con 2-butanol y se seca con aire, obteniéndose la 4-(4-bromo-2-fluorobencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona (229 mg, 81%), en forma de sólido blanco, de p.f. = 275-276°C. RMN- H^1 (DMSO- d_6) δ = 2,37-2,40 (m, 4 H), 3,42-3,45 (m, 4 H), 5,22 (s, 1 H), 7,35-7,41 (m, 2 H), 7,49-7,52 (m, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 11,59 (ancha s, 1 H). LR-EM ES+ M+H = 367. HR-EM calculado para el $C_{15}H_{17}BrFN_4O$ (M+H) = 367,0565; hallado = 367,0564.

Ejemplo 35

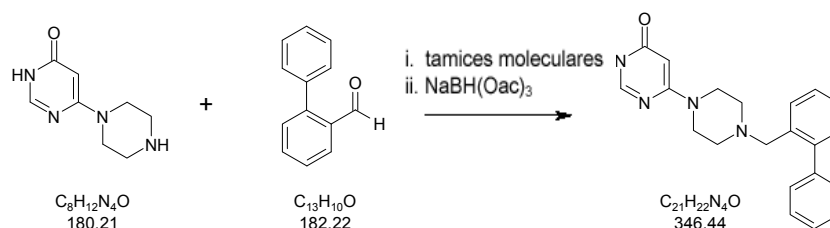
6-[4-(3-bromo-2-metilbencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona



Se obtiene la 6-[4-(3-bromo-2-metilbencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona aplicando el procedimiento B a partir de la 6-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona (compuesto intermedio 4) y 3-bromo-2-metilbenzaldehído (que puede obtenerse del modo descrito por N. Subasinghe y col., WO 2003/099805). RMN- H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 2,45-2,50 (m, 7 H), 3,48-3,54 (m, 6 H), 5,36 (s, 1 H), 6,97-7,01 (m, 1 H), 7,16-7,21 (m, 1 H), 7,47-7,49 (m, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 11,95 (ancha s, 1 H). Espectro de masas (ES) MH+ = 363.

Ejemplo 36

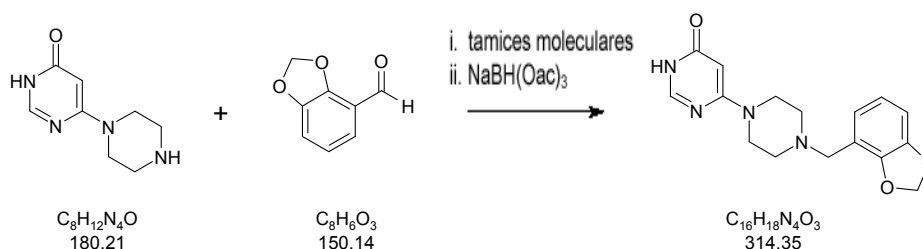
6-(4-bifenil-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona



Se obtiene la 6-(4-bifenil-2-ylmetil-piperazin-1-il)-3H-pirimidin-4-ona aplicando el procedimiento B a partir de la 6-piperazin-1-il-3H-pirimidin-4-ona (compuesto intermedio 4) y 2-bifenilbenzaldehído (suministrado por Aldrich). RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 2,36-2,39 (m, 4 H), 3,43-3,48 (m, 6 H), 5,32 (s, 1 H), 7,25-7,40 (m, 8 H), 7,80 (s, 1 H), 12,20 (ancha s, 1 H). Espectro de masas (ES) MH^+ = 347.

Ejemplo 37

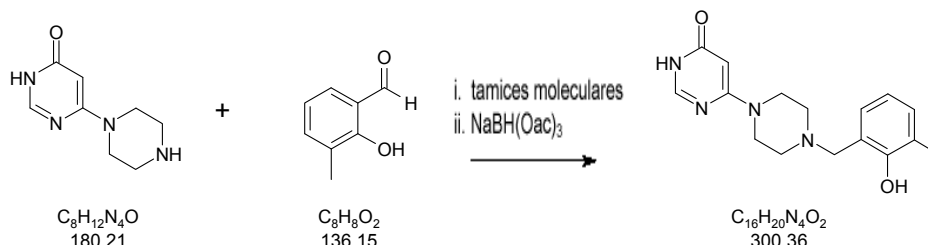
6-(4-benzo[1,3]dioxol-4-ylmetil-piperazin-1-il)-3H-pirimidin-4-ona



Se obtiene la 6-(4-benzo[1,3]dioxol-4-ylmetil-piperazin-1-il)-3H-pirimidin-4-ona aplicando el procedimiento B a partir de la 6-piperazin-1-il-3H-pirimidin-4-ona (compuesto intermedio 4) y 2,3-(metilendioxi)benzaldehído (suministrado por Aldrich). RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 2,51-2,54 (m, 4 H), 3,48-3,58 (m, 6 H), 5,35 (s, 1 H), 5,95 (s, 2 H), 6,74-6,82 (m, 2 H), 7,81 (s, 1 H). Espectro de masas (ES) MH^+ = 315.

Ejemplo 38

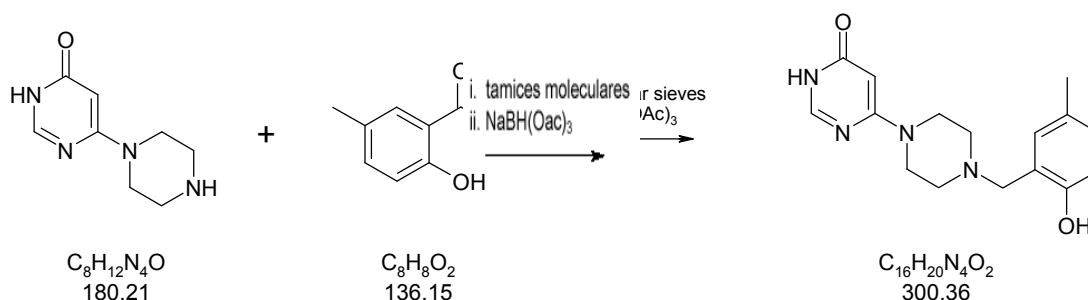
6-[4-(2-hidroxi-3-metil-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona



Se obtiene la 6-[4-(2-hidroxi-3-metil-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona aplicando el procedimiento B a partir de la 6-piperazin-1-il-3H-pirimidin-4-ona (compuesto intermedio 4) y 2-hidroxi-3-metilbenzaldehído (suministrado por Aldrich). RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 2,25 (s, 3 H), 2,58-2,63 (m, 4 H), 3,48-3,63 (m, 4 H), 3,71 (s, 2 H), 5,39 (s, 1 H), 6,69-6,73 (m, 1 H), 6,82-6,83 (m, 1 H), 7,05-7,07 (m, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 10,60 (ancha s, 1 H), 12,60 (ancha s, 1 H). Espectro de masas (ES) MH^+ = 301.

Ejemplo 39

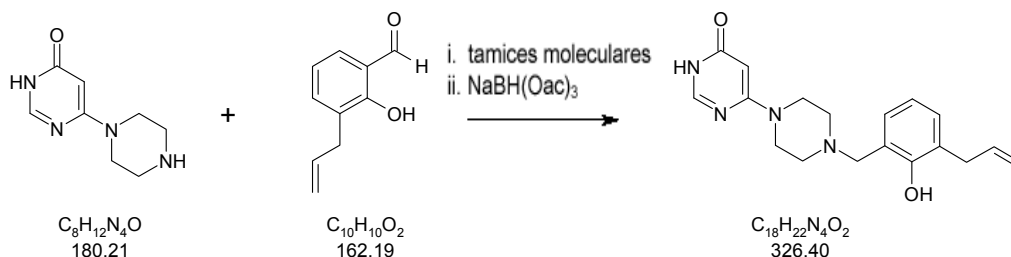
6-[4-(2-hidroxi-5-metil-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona



Se obtiene la 6-[4-(2-hidroxi-5-metil-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona aplicando el procedimiento B a partir de la 6-piperazin-1-il-3H-pirimidin-4-ona (compuesto intermedio 4) y 2-hidroxi-5-metilbenzaldehído (suministrado por Aldrich). RMN- H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 2,23 (s, 3 H), 2,58-2,63 (m, 4 H), 3,48-3,63 (m, 4 H), 3,69 (s, 2 H), 5,39 (s, 1 H), 6,73-6,78 (m, 2 H), 6,98-7,00 (m, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 10,10 (ancha s, 1 H), 12,75 (ancha s, 1 H). Espectro de masas (ES) MH^+ = 301.

Ejemplo 40

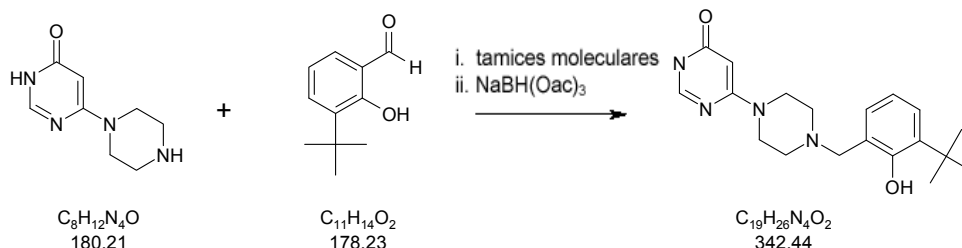
6-[4-(3-alil-2-hidroxi-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona



Se obtiene la 6-[4-(3-alil-2-hidroxi-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona aplicando el procedimiento B a partir de la 6-piperazin-1-il-3H-pirimidin-4-ona (compuesto intermedio 4) y 3-alilsalicilaldehído (suministrado por Aldrich). RMN- H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 2,58-2,64 (m, 4 H), 3,38 (s, 2 H), 3,58-3,63 (m, 4 H), 3,89 (s, 2 H), 5,06-5,15 (m, 2 H), 5,39 (s, 1 H), 5,97-6,06 (m, 1 H), 6,73-6,77 (m, 1 H), 6,85-6,89 (m, 1 H), 6,99-7,08 (m, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 10,65 (ancha s, 1 H), 12,31 (ancha s, 1 H). Espectro de masas (ES) MH^+ = 327.

Ejemplo 41

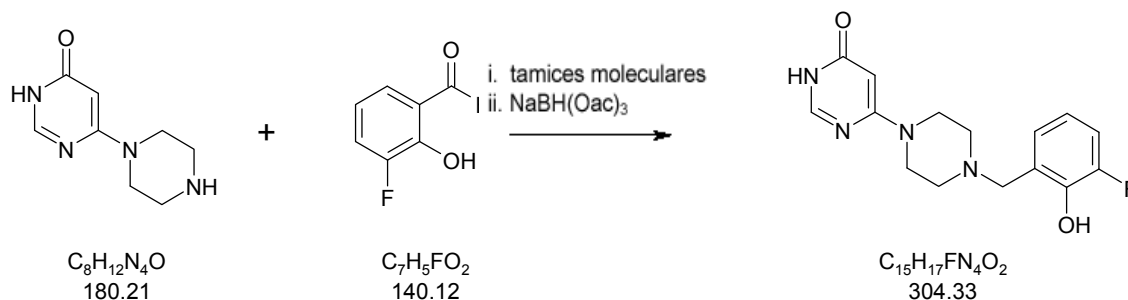
6-[4-(3-tert-butil-2-hidroxi-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona



Se obtiene la 6-[4-(3-tert-butil-2-hidroxi-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona aplicando el procedimiento B a partir de la 6-piperazin-1-il-3H-pirimidin-4-ona (compuesto intermedio 4) y 3-tert-butil-2-hidroxibenzaldehído (suministrado por Aldrich). RMN- H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 1,40 (s, 9 H), 2,58-2,63 (m, 4 H), 3,48-3,60 (m, 4 H), 3,73 (s, 2 H), 5,40 (s, 1 H), 6,72-6,76 (m, 1 H), 6,84-6,86 (m, 1 H), 7,20-7,22 (m, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 10,80 (ancha s, 1 H), 12,65 (ancha s, 1 H). Espectro de masas (ES) MH^+ = 343.

Ejemplo 42

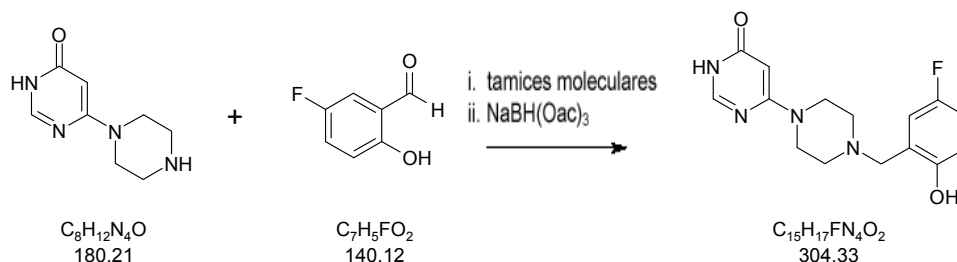
6-[4-(3-fluor-2-hidroxi-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona



Se obtiene la 6-[4-(3-fluor-2-hidroxi-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona aplicando el procedimiento B a partir de la 6-piperazin-1-il-3H-pirimidin-4-ona (compuesto intermedio 4) y 3-fluorsalicilaldehído (suministrado por Aldrich). RMN- H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 2,62-2,66 (m, 4 H), 3,58-3,65 (m, 4 H), 3,79 (s, 2 H), 5,40 (s, 1 H), 6,71-6,76 (m, 2 H), 6,99-7,03 (m, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 11,85 (ancha s, 1 H). Espectro de masas (ES) MH^+ = 305.

Ejemplo 43

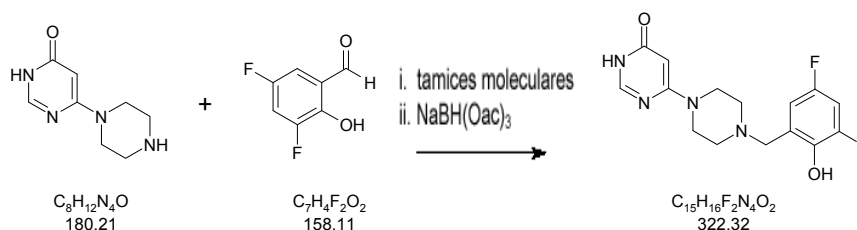
6-[4-(5-fluor-2-hidroxi-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona



- 5 Se obtiene la 6-[4-(5-fluor-2-hidroxi-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona aplicando el procedimiento B a partir de la 6-piperazin-1-il-3H-pirimidin-4-ona (compuesto intermedio 4) y 5-fluor-2-hidroxibenzaldehído (suministrado por Aldrich). RMN- ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 2,45-2,48 (m, 4 H), 3,43-3,49 (m, 4 H), 3,57 (s, 2 H), 5,28 (s, 1 H), 6,73-6,80 (m, 1 H), 6,89-6,94 (m, 1 H), 6,99-7,02 (m, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 9,90 (ancha s, 1 H), 11,64 (ancha s, 1 H). Espectro de masas (ES) MH^+ = 305.

Ejemplo 44

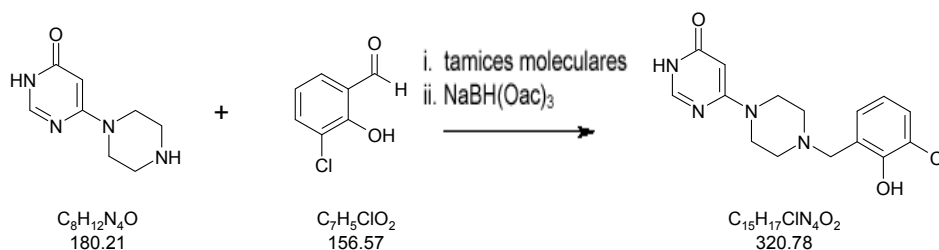
6-[4-(3,5-difluor-2-hidroxi-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona



- 15 Se obtiene la 6-[4-(3,5-difluor-2-hidroxi-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona aplicando el procedimiento B a partir de la 6-piperazin-1-il-3H-pirimidin-4-ona (compuesto intermedio 4) y 3,5-difluorsalicilaldehído (suministrado por Aldrich). RMN- ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 3,48-3,53 (m, 4 H), 3,67 (s, 2 H), 5,27 (s, 1 H), 6,89-6,91 (m, 1 H), 7,09-7,13 (m, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 11,64 (ancha s, 1 H). Espectro de masas (ES) MH^+ = 323.

Ejemplo 45

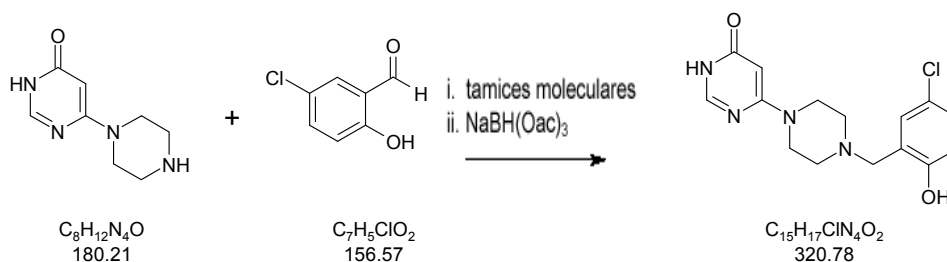
6-[4-(3-cloro-2-hidroxi-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona



- 25 Se obtiene la 6-[4-(3-cloro-2-hidroxi-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona aplicando el procedimiento B a partir de la 6-piperazin-1-il-3H-pirimidin-4-ona (compuesto intermedio 4) y 3-cloro-2-hidroxibenzaldehído (suministrado por Aldrich). RMN- ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3,50-3,58 (m, 4 H), 3,79 (s, 2 H), 5,29 (s, 1 H), 6,76-6,80 (m, 1 H), 7,04-7,06 (m, 1 H), 7,27-7,29 (m, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 11,66 (ancha s, 1 H). Espectro de masas (ES) MH^+ = 321.

Ejemplo 46

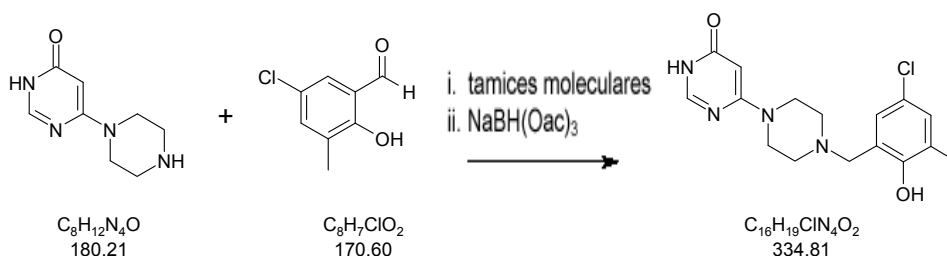
6-[4-(5-cloro-2-hidroxi-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona



Se obtiene la 6-[4-(5-cloro-2-hidroxi-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona aplicando el procedimiento B a partir de la 6-piperazin-1-il-3H-pirimidin-4-ona (compuesto intermedio 4) y 5-clorosalicilaldehído (suministrado por Aldrich). RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 2,60-2,64 (m, 4 H), 3,58-3,65 (m, 4 H), 3,70 (s, 2 H), 5,40 (s, 1 H), 6,76-6,78 (m, 1 H), 6,96-6,99 (m, 1 H), 7,13-7,15 (m, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 10,60 (ancha s, 1 H), 12,65 (ancha s, 1 H). Espectro de masas (ES) MH^+ = 321.

Ejemplo 47

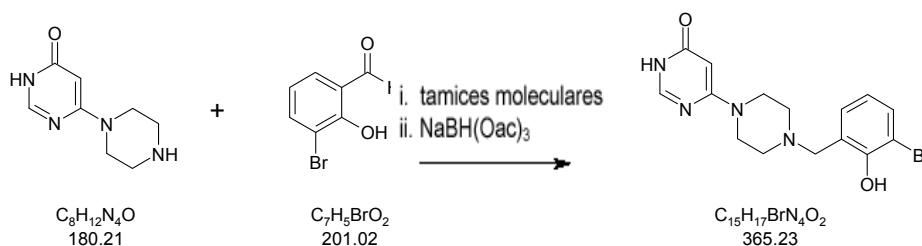
6-[4-(5-cloro-2-hidroxi-3-metil-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona



Se obtiene la 6-[4-(5-cloro-2-hidroxi-3-metil-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona aplicando el procedimiento B a partir de la 6-piperazin-1-il-3H-pirimidin-4-ona (compuesto intermedio 4) y 5-cloro-2-hidroxi-3-metilbenzaldehído (suministrado por Alfa Aesar, Ward Hill, MA, EE.UU.). RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 2,19 (s, 3 H), 2,58-2,63 (m, 4 H), 3,48-3,67 (m, 6 H), 5,40 (s, 1 H), 6,80-6,81 (m, 1 H), 7,03-7,04 (m, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 10,60 (ancha s, 1 H), 12,45 (ancha s, 1 H). Espectro de masas (ES) MH^+ = 335.

Ejemplo 48

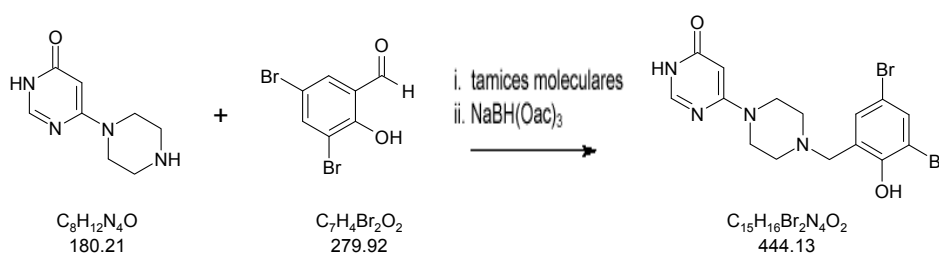
6-[4-(3-bromo-2-hidroxi-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona



Se obtiene la 6-[4-(3-bromo-2-hidroxi-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona aplicando el procedimiento B a partir de la 6-piperazin-1-il-3H-pirimidin-4-ona (compuesto intermedio 4) y 3-bromo-2-hidroxibenzaldehído (suministrado por Aldrich). RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 2,62-2,66 (m, 4 H), 3,60-3,70 (m, 4 H), 3,75 (s, 2 H), 5,40 (s, 1 H), 6,67-6,70 (m, 1 H), 6,92-6,94 (m, 1 H), 7,43-7,45 (m, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 11,95 (ancha s, 1 H). Espectro de masas (ES) MH^+ = 365.

Ejemplo 49

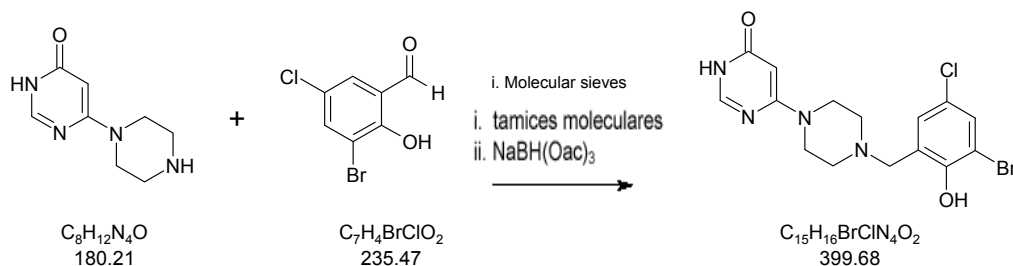
6-[4-(3,5-dibromo-2-hidroxi-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona



Se obtiene la 6-[4-(3,5-dibromo-2-hidroxi-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona aplicando el procedimiento B a partir de la 6-piperazin-1-il-3H-pirimidin-4-ona (compuesto intermedio 4) y 3,5-dibromosalicilaldehído (suministrado por Aldrich). RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 2,62-2,66 (m, 4 H), 3,48 (s, 1 H), 3,58-3,65 (m, 4 H), 3,72 (s, 2 H), 5,40 (s, 1 H), 7,07 (s, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 11,90 (ancha s, 1 H). Espectro de masas (ES) MH^+ = 445.

Ejemplo 50

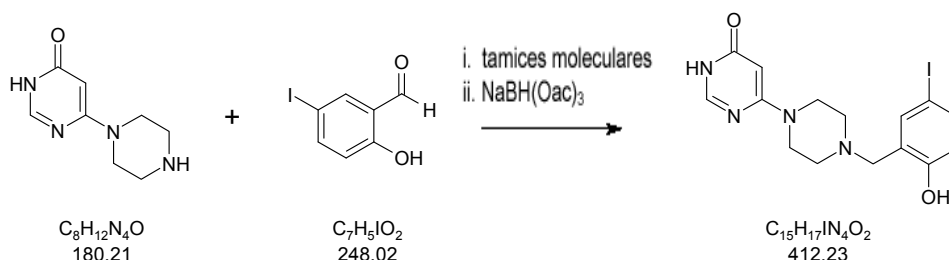
6-[4-(3-bromo-5-cloro-2-hidroxi-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona



Se obtiene la 6-[4-(3-bromo-5-cloro-2-hidroxi-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona aplicando el procedimiento B a partir de la 6-piperazin-1-il-3H-pirimidin-4-ona (compuesto intermedio 4) y 3-bromo-5-clorosalicilaldehído (suministrado por Aldrich). RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 2,62-2,66 (m, 4 H), 3,48-3,66 (m, 4 H), 3,72 (s, 2 H), 5,40 (s, 1 H), 6,93-6,94 (m, 1 H), 7,44-7,45 (m, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 12,85 (ancha s, 1 H). Espectro de masas (ES) MH^+ = 401.

Ejemplo 51

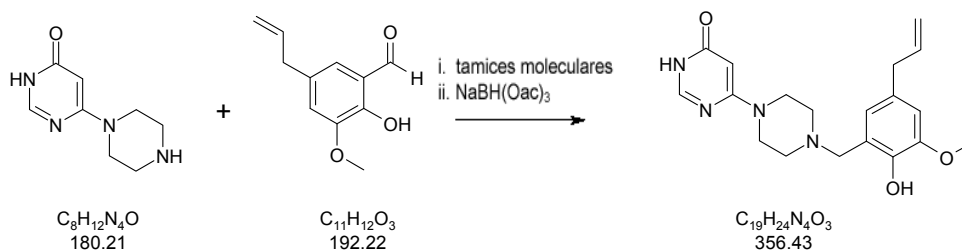
6-[4-(2-hidroxi-5-yodo-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona



Se obtiene la 6-[4-(2-hidroxi-5-yodo-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona aplicando el procedimiento B a partir de la 6-piperazin-1-il-3H-pirimidin-4-ona (compuesto intermedio 4) y 5-yodosalicilaldehído (suministrado por Aldrich). RMN- ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 2,42-2,47 (m, 4 H), 3,28-3,55 (m, 6 H), 5,26 (s, 1 H), 6,61-6,63 (m, 1 H), 7,38-7,46 (m, 2 H), 7,84 (s, 1 H), 10,30 (ancha s, 1 H), 11,63 (ancha s, 1 H). Espectro de masas (ES) MH^+ = 413.

Ejemplo 52

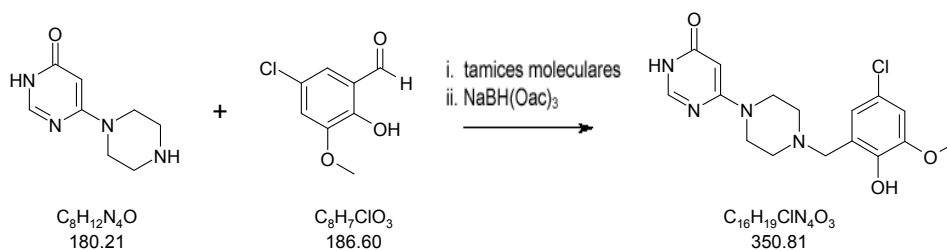
6-[4-(5-alil-2-hidroxi-3-metoxi-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona



Se obtiene la 6-[4-(5-alil-2-hidroxi-3-metoxi-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona aplicando el procedimiento B a partir de la 6-piperazin-1-il-3H-pirimidin-4-ona (compuesto intermedio 4) y 5-alil-2-hidroxi-3-metoxibenzaldehído (suministrado por Acros Organics, Geel, Bélgica). RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 2,58-2,63 (m, 4 H), 3,27-3,29 (m, 2 H), 3,58-3,65 (m, 4 H), 3,71 (s, 2 H), 3,91 (s, 3 H), 5,03-5,08 (m, 2 H), 5,39 (s, 1 H), 5,88-5,95 (m, 1 H), 6,43 (s, 1 H), 6,65 (s, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 10,40 (ancha s, 1 H), 12,80 (ancha s, 1 H). Espectro de masas (ES) MH^+ = 357.

Ejemplo 53

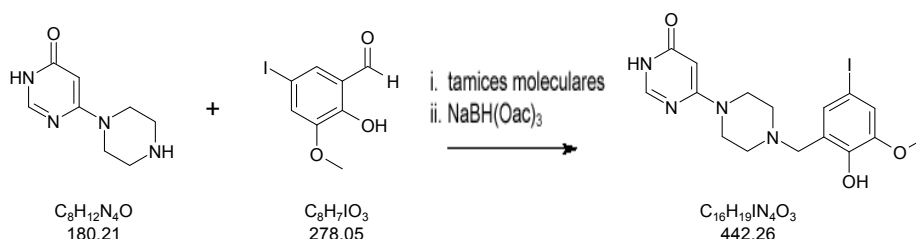
6-[4-(5-cloro-2-hidroxi-3-metoxi-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona



Se obtiene la 6-[4-(5-cloro-2-hidroxi-3-metoxi-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona aplicando el procedimiento B a partir de la 6-piperazin-1-il-3H-pirimidin-4-ona (compuesto intermedio 4) y 5-cloro-2-hidroxi-3-metoxibenzaldehído (suministrado por Aldrich). RMN- H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 2,50-2,55 (m, 4 H), 3,60-3,66 (m, 4 H), 3,70 (s, 2 H), 3,88 (s, 3 H), 5,39 (s, 1 H), 6,61-6,62 (m, 1 H), 6,80-6,81 (m, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 12,40 (ancha s, 1 H). Espectro de masas (ES) MH^+ = 351.

Ejemplo 54

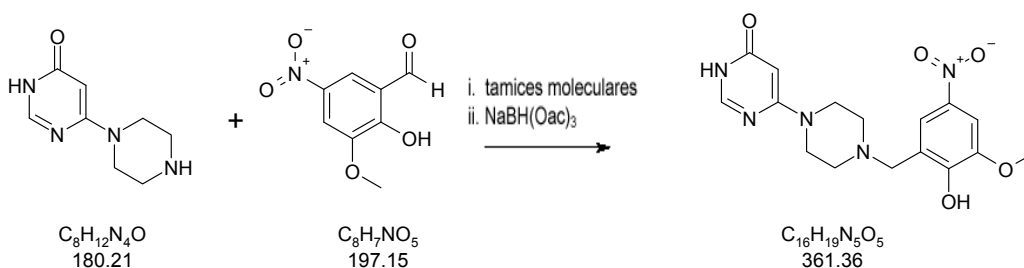
6-[4-(2-hidroxi-5-yodo-3-metoxi-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona



Se obtiene la 6-[4-(2-hidroxi-5-yodo-3-metoxi-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona aplicando el procedimiento B a partir de la 6-piperazin-1-il-3H-pirimidin-4-ona (compuesto intermedio 4) y 5-yodo-o-vanilina (suministrada por Alfa Aesar, Ward Hill, MA, EE.UU.). RMN- H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 2,60-2,64 (m, 4 H), 3,48-3,52 (m, 4 H), 3,69 (s, 2 H), 3,85 (s, 3 H), 5,39 (s, 1 H), 6,94-6,96 (m, 1 H), 7,07 (s, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 12,13 (ancha s, 1 H). Espectro de masas (ES) MH^+ = 443.

Ejemplo 55

6-[4-(2-hidroxi-3-metoxi-5-nitro-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona



Se obtiene la 6-[4-(2-hidroxi-3-metoxi-5-nitro-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona aplicando el procedimiento B a partir de la 6-piperazin-1-il-3H-pirimidin-4-ona (compuesto intermedio 4) y 3-metoxi-5-nitrosalicilaldehído (suministrado por Aldrich). RMN- H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 2,65-2,70 (m, 4 H), 3,59-3,66 (m, 4 H), 3,85 (s, 2 H), 3,99 (s, 3 H), 5,40 (s, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 12,20 (ancha s, 1 H). Espectro de masas (ES) MH^+ = 362.

Ensayo biológico

Ejemplo 56

Ensayo "in vitro" de los compuestos de la invención

Se hace el seguimiento de la actividad de la estearoil-CoA-desaturasa por una modificación del ensayo de la proteína vehicular acilo descrito por B.R. Talamo y K. Bloch en Anal. Biochem. 29, 300-304, 1968. Con el ensayo de la SCD se hace el seguimiento de la liberación de agua tritiada de la desaturación de la 9,10-estearoil-CoA- H^3 .

Se toman microsomas de hígado de ratón, preparados a partir de ratones alimentados con dieta de alto contenido en hidratos de carbono, como fuentes de la SCD y de las reductasas cyt b5 y cyt b5, proteínas accesorias necesarias para la reacción de condensación. Las mezclas reaccionantes para las valoraciones del compuesto contienen 50 mM Tris HCl de pH = 7,5, 100 mM NaCl, 0,165 mg/ml BSA, 2,4% DMSO, 1 mM NADH, 0,03% T-20, y 300 nM (9,10)-estearoil-CoA- H^3 (Perkin-Elmer). Se inician las reacciones con la adición de 4 μ g/ml de microsomas de SCD. Se terminan las incubaciones a temperatura ambiente después de 25 minutos con TCA del 6% frío. Se dejan las

5 muestras en reposo a 4°C durante 10 minutos y se centrifugan a 4000 rpm durante 15 minutos, obteniéndose la proteína precipitada en forma de culote. Se introducen los líquidos sobrenadantes a las placas de microvaloración que contienen suspensiones de carbón activo (Darco G-60, Fisher Scientific) y se mezclan por inversión. Después se centrifugan las placas para separar el producto H_2O-H^3 de los reactivos fijados sobre el carbón. Se cuantifican los líquidos sobrenadantes en un instrumento Perkin Elmer Topcount 384 después de solubilizar en ScintiSafe Plus 50% (Fisher Scientific).

10 Se calcula la inhibición (en %) de la actividad de la SCD causada por los compuestos con arreglo a la fórmula siguiente:
 inhibición en % = $100 * [1 - (CPM_{muestra} - CPM_{blanco}) / (CPM_{total} - CPM_{blanco})]$

Los resultados de la inhibición “in vitro” de la SCD1 causada por compuestos representativos de la presente invención se recogen en la siguiente tabla, en la que “A” significa un valor de IC_{50} inferior o igual a 1,0 μM y “B” un valor de IC_{50} mayor que o igual a 1,1 μM .

Compuesto	Nombre	IC_{50} μM
Ejemplo 1	6-[4-(3-metil-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona	1,886
Ejemplo 2	6-[4-(2-metil-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona	0,528
Ejemplo 3	6-[4-(2,6-dimetil-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona	0,324
Ejemplo 4	6-[4-(2,4-dimetil-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona	2,633
Ejemplo 5	6-[4-(4-metoxi-2,3-dimetil-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona	1,37
Ejemplo 6	6-[4-(5-bromo-2-metoxi-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona	1,081
Ejemplo 7	6-[4-(5-bromo-2-hidroxi-3-metoxi-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona	0,772
Ejemplo 8	6-[4-(2-trifluorometil-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona	0,329
Ejemplo 9	6-[4-(2,5-bis-trifluorometil-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona	0,41
Ejemplo 10	3-[4-(6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-benzonitrilo	2,035
Ejemplo 11	2-fluor-5-[4-(6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-benzonitrilo	0,943
Ejemplo 12	6-[4-(3-cloro-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona	0,265
Ejemplo 13	6-[4-(3-bromo-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona	0,378

ES 2 528 471 T3

Compuesto	Nombre	IC ₅₀ μM
Ejemplo 14	6-[4-(2,6-dicloro-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona	1,672
Ejemplo 15	6-[4-(3,4-dicloro-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona	0,479
Ejemplo 16	6-[4-(2,3,6-tricloro-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona	0,412
Ejemplo 17	6-[4-(2,3-dicloro-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona	0,525
Ejemplo 18	6-[4-(2-bromo-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona	0,49
Ejemplo 19	6-[4-(5-bromo-2-fluor-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona	1,325
Ejemplo 20	6-[4-(2-bromo-5-fluor-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona	0,599
Ejemplo 21	6-[4-(3,4-difluor-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona	1,016
Ejemplo 22	6-[4-(3-cloro-4-fluor-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona	0,515
Ejemplo 23	6-[4-(2-cloro-5-trifluormetil-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona	1,799
Ejemplo 24	6-[4-(3,5-dicloro-2-hidroxi-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona	0,066
Ejemplo 25	6-[4-(5-bromo-2-hidroxi-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona	0,124
Ejemplo 26	6-[4-(3-nitro-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona	3,674
Ejemplo 27	6-[4-(2-nitro-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona	0,269
Ejemplo 28	6-[4-(5-cloro-2-nitro-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona	0,08
Ejemplo 29	6-[4-(2-hidroxi-5-nitro-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona	0,537
Ejemplo 30	6-[4-(2-hidroxi-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona	1,882
Ejemplo 31	6-[4-(2-hidroxi-5-trifluormetoxi-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona	0,036

ES 2 528 471 T3

Compuesto	Nombre	IC ₅₀ μM
Ejemplo 32	6-[4-(2-cloro-4-fluor-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona	5,716
Ejemplo 33	6-[4-(3-fluor-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona	3,713
Ejemplo 34	6-[4-(4-bromo-2-fluor-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona	4,854
Ejemplo 35	6-[4-(3-bromo-2-metil-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona	0,047
Ejemplo 36	6-(4-bifenil-2-ilmetil-piperazin-1-il)-3H-pirimidin-4-ona	0,999
Ejemplo 37	6-(4-benzo[1,3]dioxol-4-ilmetil-piperazin-1-il)-3H-pirimidin-4-ona	1,743
Ejemplo 38	6-[4-(2-hidroxi-3-metil-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona	0,024
Ejemplo 39	6-[4-(2-hidroxi-5-metil-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona	0,29
Ejemplo 40	6-[4-(3-alil-2-hidroxi-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona	0,289
Ejemplo 41	6-[4-(3-tert-butil-2-hidroxi-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona	0,775
Ejemplo 42	6-[4-(3-fluor-2-hidroxi-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona	0,542
Ejemplo 43	6-[4-(5-fluor-2-hidroxi-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona	0,426
Ejemplo 44	6-[4-(3,5-difluor-2-hidroxi-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona	0,097
Ejemplo 45	6-[4-(3-cloro-2-hidroxi-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona	0,058
Ejemplo 46	6-[4-(5-cloro-2-hidroxi-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona	0,029
Ejemplo 47	6-[4-(5-cloro-2-hidroxi-3-metil-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona	0,001
Ejemplo 48	6-[4-(3-bromo-2-hidroxi-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona	0,116
Ejemplo 49	6-[4-(3,5-dibromo-2-hidroxi-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona	0,003

Compuesto	Nombre	IC ₅₀ μM
Ejemplo 50	6-[4-(3-bromo-5-cloro-2-hidroxi-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona	0,007
Ejemplo 51	6-[4-(2-hidroxi-5-yodo-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona	0,008
Ejemplo 52	6-[4-(5-alil-2-hidroxi-3-metoxi-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona	3,818
Ejemplo 53	6-[4-(5-cloro-2-hidroxi-3-metoxi-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona	0,976
Ejemplo 54	6-[4-(2-hidroxi-5-yodo-3-metoxi-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona	0,467
Ejemplo 55	6-[4-(2-hidroxi-3-metoxi-5-nitro-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona	2,117

Ejemplo A

Puede utilizarse un compuesto de la fórmula I de una manera de por sí conocida como ingrediente activo para la producción de tabletas de la composición siguiente:

		<u>por tableta</u>
5	ingrediente activo	200 mg
	celulosa microcristalina	155 mg
	almidón de maíz	25 mg
	talco	25 mg
	hidroxipropilmetilcelulosa	20 mg
10		-----
		425 mg

Ejemplo B

Puede utilizarse un compuesto de la fórmula I de una manera de por sí conocida como ingrediente activo para la producción de cápsulas de la composición siguiente:

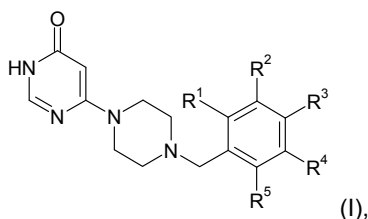
		<u>por cápsula</u>
15	ingrediente activo	100,0 mg
	almidón de maíz	20,0 mg
	lactosa	95,0 mg
	talco	4,5 mg
20	estearato magnésico	0,5 mg

		220,0 mg

Se da por supuesto que la invención no se limita a las formas de ejecución concretas de la invención antes descritas, ya que pueden introducirse variaciones en las formas de ejecución concretas sin apartarse del alcance que se define en las reivindicaciones anexas.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula (I):



en la que:

R^1 y R^5 , con independencia entre sí, son hidrógeno, alquilo inferior sin sustituir, halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, arilo, alcoxi o NO_2 ;

R^2 y R^4 , con independencia entre sí, son hidrógeno, alquilo inferior sin sustituir, alqueno inferior, alcoxi, halógeno, ciano, cianometilo, trifluorometilo, O-trifluorometilo o NO_2 ;

R^3 es hidrógeno, alquilo inferior sin sustituir, alcoxi o halógeno; o

R^1 y R^2 junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo de 9 eslabones que tiene 1 ó 2 heteroátomos; o

R^4 y R^5 juntos forman 1,3-dioxo; y

en la que por lo menos uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 o R^5 es hidrógeno;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en donde el término "alquilo inferior" es un radical alquilo monovalente de cadena ramificada o lineal de uno a seis átomos de carbono.

2. Compuestos según la reivindicación 1, en los que

R^1 y R^5 , con independencia entre sí, son hidrógeno, alquilo inferior sin sustituir, halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, arilo, alcoxi o NO_2 ; o

R^1 y R^2 junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo de 9 eslabones que tiene 1 ó 2 heteroátomos;

R^2 y R^4 , con independencia entre sí, son hidrógeno, alquilo inferior sin sustituir, alqueno inferior, alcoxi, halógeno, ciano, trifluorometilo, O-trifluorometilo o NO_2 ;

R^3 es hidrógeno, alquilo inferior sin sustituir, alcoxi o halógeno; y

en la que por lo menos uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 o R^5 es hidrógeno,

3. Compuestos según la reivindicación 1 ó 2, en los que R^1 es halógeno, R^4 es alcoxi y R^5 es hidroxilo.

4. Compuestos según la reivindicación 1 ó 2, en los que R^1 , R^4 y R^5 son en cada caso hidrógeno.

5. Compuestos según la reivindicación 1 ó 2, en los que R^2 es halógeno, R^4 es halógeno y R^5 es hidroxilo.

6. Compuestos según la reivindicación 1 ó 2, en los que tanto R^2 como R^3 son alquilo inferior sin sustituir.

7. Compuestos según la reivindicación 1 ó 2, en los que tanto R^2 como R^5 son trifluorometilo.

8. Compuestos según la reivindicación 1 ó 2, en los que tanto R^3 como R^4 son halógeno.

9. Compuestos según la reivindicación 1 ó 2, en los que tanto R^4 como R^5 son halógeno.

10. Compuestos según la reivindicación 1 ó 2, en los que R^2 es halógeno y R^3 es hidroxilo.

11. Compuestos según la reivindicación 1 ó 2, en los que R^2 es halógeno y R^5 es NO_2 .

12. Compuestos según la reivindicación 1 ó 2, en los que R^2 es -O-trifluorometilo y R^5 es hidroxilo.

13. Compuestos según la reivindicación 1 ó 2, en los que R^3 es halógeno.

14. Compuestos según la reivindicación 1 ó 2, en los que R^4 es alquilo inferior sin sustituir.

15. Compuestos según la reivindicación 1 ó 2, en los que R^5 es alquilo inferior sin sustituir.

16. Compuestos según la reivindicación 1 ó 2, en los que R^5 es trifluorometilo.

17. Compuestos según la reivindicación 1 ó 2, en los que R^5 es halógeno.

18. Compuestos según la reivindicación 1 ó 2, en los que R⁵ es NO₂.

19. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 18, elegidos entre:

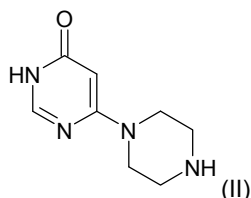
- 5 6-[4-(3-metil-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona;
6-[4-(2-metil-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona;
6-[4-(2,6-dimetil-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona;
6-[4-(2,4-dimetil-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona;
6-[4-(4-metoxi-2,3-dimetil-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona;
6-[4-(5-bromo-2-metoxi-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona;
- 10 6-[4-(5-bromo-2-hidroxi-3-metoxi-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona;
6-[4-(2-trifluormetil-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona;
6-[4-(2,5-bis-trifluormetil-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona;
3-[4-(6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-benzonitrilo;
2-fluor-5-[4-(6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-benzonitrilo;
- 15 6-[4-(3-cloro-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona;
6-[4-(3-bromo-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona;
6-[4-(2,6-dicloro-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona;
6-[4-(3,4-dicloro-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona;
6-[4-(2,3,6-tricloro-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona;
- 20 6-[4-(2,3-dicloro-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona;
6-[4-(2-bromo-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona;
6-[4-(5-bromo-2-fluor-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona;
6-[4-(2-bromo-5-fluor-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona;
6-[4-(3,4-difluor-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona;
- 25 6-[4-(3-cloro-4-fluor-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona;
6-[4-(2-cloro-5-trifluormetil-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona;
6-[4-(3,5-dicloro-2-hidroxi-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona;
6-[4-(5-bromo-2-hidroxi-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona;
6-[4-(3-nitro-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona;
- 30 6-[4-(2-nitro-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona;
6-[4-(5-cloro-2-nitro-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona;
6-[4-(2-hidroxi-5-nitro-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona;
6-[4-(2-hidroxi-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona;
6-[4-(2-hidroxi-5-trifluormetoxi-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona;
- 35 6-[4-(2-cloro-4-fluor-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona;
6-[4-(3-fluor-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona;
6-[4-(4-bromo-2-fluor-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona;
6-[4-(3-bromo-2-metil-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona;
6-(4-bifenil-2-ilmetil-piperazin-1-il)-3H-pirimidin-4-ona;
- 40 6-(4-benzo[1,3]dioxol-4-ilmetil-piperazin-1-il)-3H-pirimidin-4-ona;
6-[4-(2-hidroxi-3-metil-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona;
6-[4-(2-hidroxi-5-metil-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona;
6-[4-(3-alil-2-hidroxi-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona;
6-[4-(3-tert-butil-2-hidroxi-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona;
- 45 6-[4-(3-fluor-2-hidroxi-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona;
6-[4-(5-fluor-2-hidroxi-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona;
6-[4-(3,5-difluor-2-hidroxi-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona;
6-[4-(3-cloro-2-hidroxi-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona;
6-[4-(5-cloro-2-hidroxi-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona;
- 50 6-[4-(5-cloro-2-hidroxi-3-metil-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona;
6-[4-(3-bromo-2-hidroxi-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona;
6-[4-(3,5-dibromo-2-hidroxi-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona;
6-[4-(3-bromo-5-cloro-2-hidroxi-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona;
6-[4-(2-hidroxi-5-yodo-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona;
- 55 6-[4-(5-alil-2-hidroxi-3-metoxi-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona;
6-[4-(5-cloro-2-hidroxi-3-metoxi-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona;
6-[4-(2-hidroxi-5-yodo-3-metoxi-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona; y
6-[4-(2-hidroxi-3-metoxi-5-nitro-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona.

- 60 20. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 19, elegidos entre:
6-[4-(3-bromo-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona;
6-[4-(5-bromo-2-hidroxi-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona;
6-[4-(3-cloro-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona;
6-[4-(5-cloro-2-nitro-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona;
- 65 6-[4-(2,3-dicloro-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona;
6-[4-(3,5-dicloro-2-hidroxi-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona;

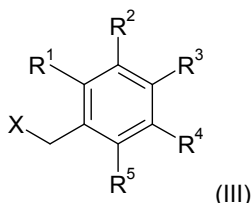
6-[4-(2,6-dimetil-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona;
 6-[4-(2-hidroxi-5-trifluormetoxi-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona;
 6-[4-(2-nitro-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona; y
 6-[4-(2-trifluormetil-bencil)-piperazin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona.

- 5 21. Un proceso para la obtención de los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 20 que consiste en uno de los pasos siguientes:

(a) la reacción de un compuesto de la fórmula (II)

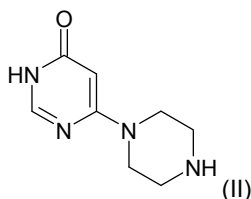


- 10 con un compuesto de la fórmula (III)

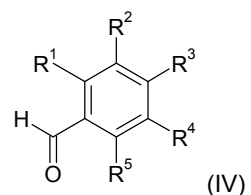


en presencia de una base, para obtener un compuesto de la fórmula (I);

- 15 (b) la reacción de un compuesto de la fórmula (II)

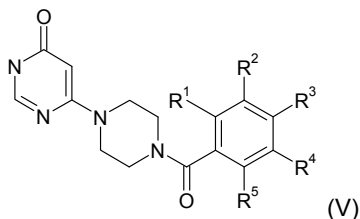


con un compuesto de la fórmula (IV)



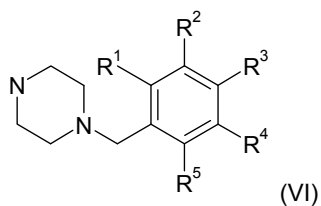
- 20 para formar un compuesto que se trata con un reductor, para obtener un compuesto de la fórmula (I);

(c) el tratamiento de un compuesto de la fórmula (V)

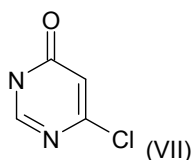


con un reductor, para obtener un compuesto de la fórmula (I);

- 25 (d) la reacción de un compuesto de la fórmula (VI)



con un compuesto de la fórmula (VII)



- 5 en presencia de una base, para obtener un compuesto de la fórmula (I);
 en las que X es un grupo saliente y R¹-R⁵ tienen los significados definidos en una cualquiera de las reivindicaciones
 de 1 a 18.
- 10 22. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 20 para el uso como sustancia terapéuti-
 camente activa.
23. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 20 para la fabricación de medicamentos desti-
 nados a la profilaxis y la terapia de enfermedades causadas por trastornos asociados con la enzima estearoil-CoA-
 desaturasa 1.
- 15 24. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a
 20 y un vehículo terapéuticamente inerte.
- 20 25. El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 20 para la fabricación de medica-
 mentos destinados al tratamiento y profilaxis de la obesidad.