

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 620 818**

51 Int. Cl.:

C07D 241/04 (2006.01)
C07D 401/10 (2006.01)
C07D 403/10 (2006.01)
C07D 413/10 (2006.01)
A61K 31/4965 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.12.2007 PCT/US2007/086936**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **26.06.2008 WO08076685**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.12.2007 E 07855037 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.01.2017 EP 2121636**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de derivados de piperazinil y diazepanil benzamida**

30 Prioridad:

14.12.2006 US 870003 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.06.2017

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. (100.0%)
TURNHOUTSEWEG 30
2340 BEERSE, BE**

72 Inventor/es:

**CHOUDHURY, ANUSUYA;
GRIMM, JEFFREY S.;
SORGI, KIRK L.;
PALMER, DAVID y
LIU, JING**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 620 818 T3

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

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de derivados de piperazinil y diazepanil benzamida5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de derivados de piperazinil- y diazepanil- benzamida, útiles para el tratamiento de trastornos y afecciones mediadas por un receptor de histamina, preferiblemente el receptor H₃.

10

Antecedentes de la invención

La Publicación de la Solicitud de Patente de Estados Unidos Núm. 2004-0110746 A1, publicada el 21 de abril de 2005 (también publicada como Publicación PCT WO 04/037801 de 6 de mayo de 2004), describe nuevos derivados de piperazinil- y diazepanil- benzamida útiles para el tratamiento de trastornos mediados por receptores de histamina. Más específicamente, los compuestos son útiles para el tratamiento de trastornos y afecciones mediados por el receptor H₃. Más concretamente, los compuestos son útiles para tratar o prevenir trastornos neurológicos incluyendo trastornos de sueño/vigilia y alerta/vigilancia (por ejemplo, insomnio y desfase horario), trastornos por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), trastornos de aprendizaje y memoria, disfunción cognitiva, migraña, inflamación neurogénica, demencia, deterioro cognitivo leve (pre-demencia), enfermedad de Alzheimer, epilepsia, narcolepsia, trastornos alimentarios, obesidad, cinetosis, vértigo, la esquizofrenia, abuso de sustancias, trastornos bipolares, trastornos maníacos y depresión, así como otros trastornos mediados por el receptor H₃ de histamina tales como la respuesta alérgica de las vías respiratorias superiores, asma, prurito, congestión nasal y rinitis alérgica en un sujeto que lo necesite. Por ejemplo, métodos para prevenir, inhibir la progresión o tratar la respuesta alérgica de las vías respiratorias superiores, asma, prurito, congestión nasal y rinitis alérgica.

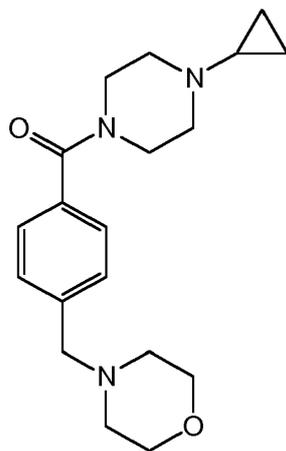
25

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

30

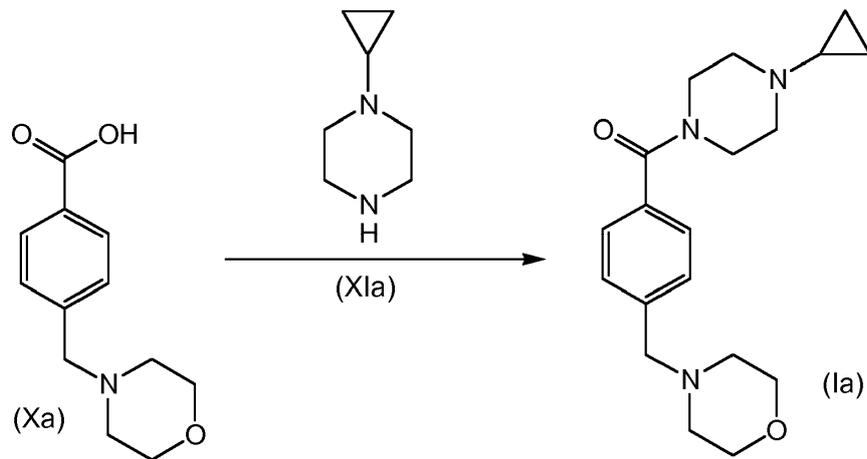
Compendio de la invención

35 La presente invención se refiere a procedimientos para la preparación de un compuesto de fórmula (1a)



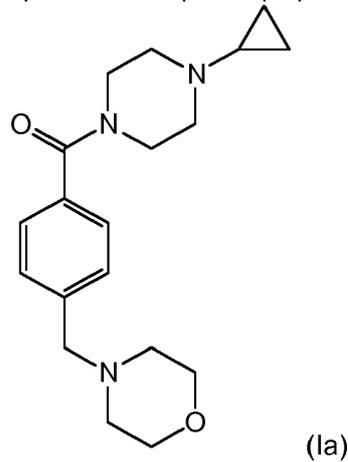
(1a)

40 o una sal, tautómero o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo; en donde que comprende

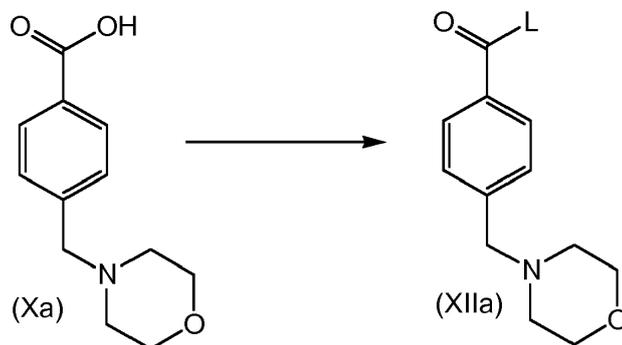


5 hacer reaccionar un compuesto de fórmula (Xa) con un compuesto de fórmula (XIa); en presencia de un agente de acoplamiento peptídico; en un disolvente orgánico o una mezcla de disolventes orgánicos; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (Ia).

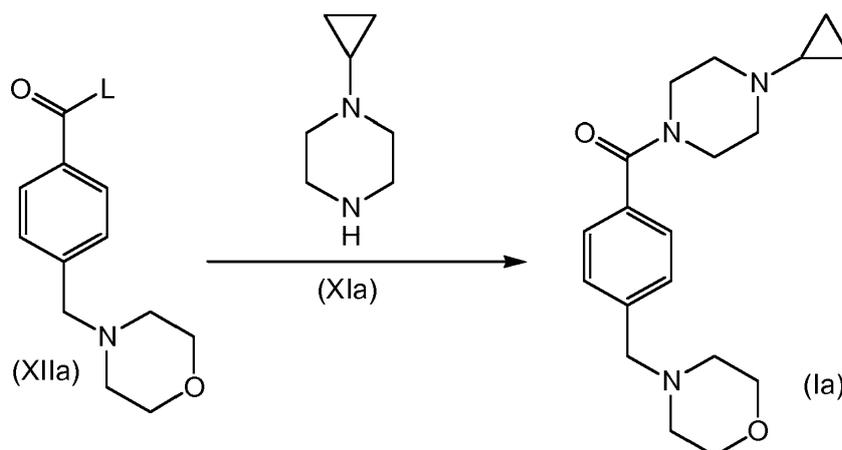
La invención se refiere adicionalmente a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (Ia)



10 o una sal, tautómero o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo; en donde que comprende

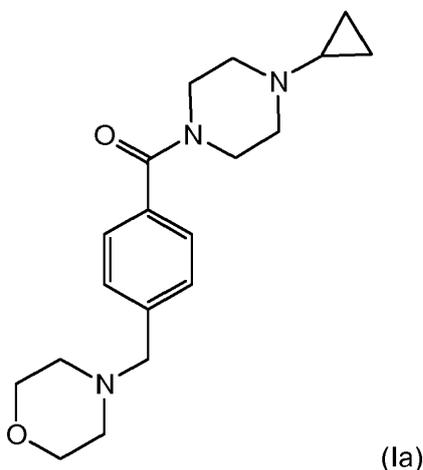


15 activar un compuesto de fórmula (Xa), para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XIIa), en donde L es un grupo eliminable;



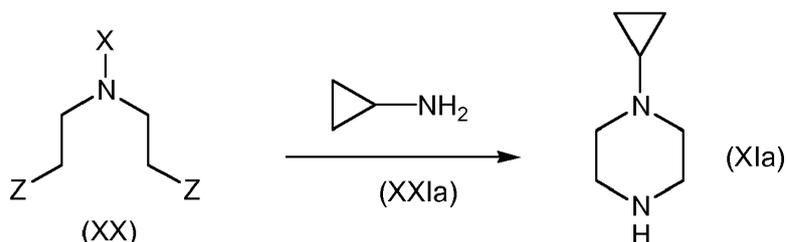
5 hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XIIa) con un compuesto de fórmula (XIa); en presencia de una base orgánica o inorgánica terciaria; en un disolvente o mezcla de disolventes; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (Ia).

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



10 También conocido como (4-ciclopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona, o su sal farmacéuticamente aceptable, preferiblemente la correspondiente sal dihidrocloruro.

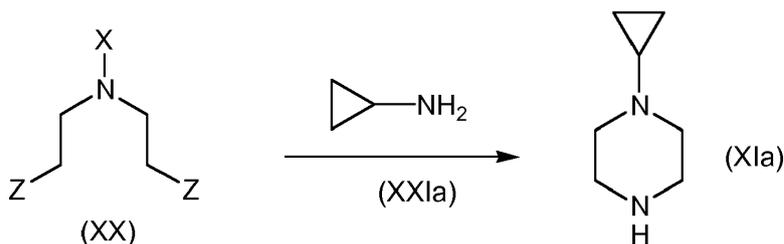
15 En una realización de la invención, el compuesto de fórmula (XIa) se prepara



20 haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XX) adecuadamente sustituido, en donde X es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno seleccionado adecuadamente y en donde Z se selecciona entre grupos eliminables adecuados y en donde ambos sustituyentes Z son iguales, con un compuesto de fórmula (XXIa), en un disolvente orgánico tal como THF, tolueno, DMF, 2-metil-THF y acetonitrilo; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XIa),

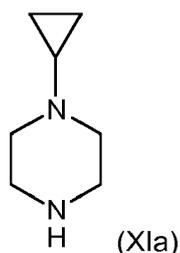
25 o cuando X es hidrógeno, haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (XX) con el compuesto de fórmula (XXIa) en forma de su sal de adición de ácido correspondiente en agua; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XIa).

La presente invención se refiere adicionalmente a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (XIa) que comprende



5 hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XX) adecuadamente sustituido, en donde X es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno seleccionado adecuadamente y en donde Z se selecciona entre grupos eliminables adecuados y en donde ambos sustituyentes Z son iguales, con un compuesto de fórmula (XXIa), en un disolvente orgánico tal como THF, tolueno, DMF, 2-metil-THF y acetonitrilo; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XIa),
 10 o cuando X es hidrógeno, hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XX) con el compuesto de fórmula (XXIa) en forma de su sal de adición de ácido correspondiente en agua; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XIa).

15 En una realización, la presente invención se refiere adicionalmente a un procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (XIa)



20 También conocido como 1-ciclopropil-piperazina. El compuesto de fórmula (XIa) es útil como intermediario en la síntesis de compuestos de fórmula (I) y más concretamente, en la síntesis del compuesto de fórmula (Ia).

La presente invención se refiere adicionalmente a un producto preparado de acuerdo con cualquiera de los procedimientos descritos en la presente memoria.

25 Es ilustrativo de la invención una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un producto preparado de acuerdo con cualquiera de los procedimientos descritos en la presente memoria. Una ilustración de la invención es una composición farmacéutica elaborada mezclando un producto preparado de acuerdo con cualquiera de los procedimientos descritos en la presente memoria y un portador farmacéuticamente aceptable. La invención ilustra un procedimiento para elaborar una composición farmacéutica que comprende mezclar un producto preparado de acuerdo con cualquiera de los procedimientos descritos en la presente memoria y un portador farmacéuticamente aceptable.

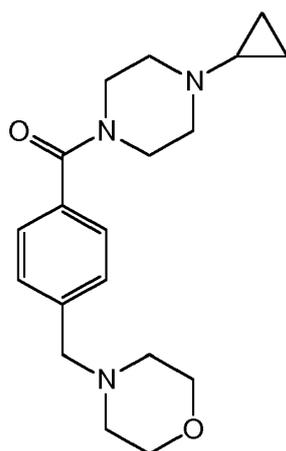
35 La descripción ilustra métodos de tratamiento de un trastorno mediado por histamina, preferiblemente el receptor H₃ de histamina (seleccionado del grupo que consiste en trastornos neurológicos incluyendo trastorno de sueño/vigilia y alerta/vigilancia (p.ej, insomnio y desfase horario), trastornos por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), trastornos de aprendizaje y memoria, disfunción cognitiva, migraña, inflamación neurogénica, demencia, deterioro cognitivo leve (pre-demencia), enfermedad de Alzheimer, epilepsia, narcolepsia, trastornos alimentarios, obesidad, cinetosis, vértigo, esquizofrenia, abuso de sustancias, trastornos bipolares, trastornos maniacos y depresión, así
 40 como otros trastornos mediados por receptores H₃ de histamina tales como la respuesta alérgica de las vías respiratorias superiores, asma, prurito, congestión nasal y rinitis alérgica) que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un producto preparado de acuerdo con cualquiera de los procedimientos descritos en la presente memoria o una composición farmacéutica como se describe más arriba.

45 Otro ejemplo de la invención es el uso de un producto preparado de acuerdo con cualquiera de los procedimientos descritos en la presente memoria en la preparación de un medicamento para tratar: (a) un trastorno de sueño/vigilia, (b) trastornos de alerta/vigilancia, (c) insomnio, (d) desfase horario, (e) trastornos por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), (f) un trastorno de aprendizaje, (g) un trastorno de memoria, (h) disfunción cognitiva, (i)

migraña, (j) inflamación neurogénica, (k) demencia, (l) deterioro cognitivo leve (pre-demencia), (m) enfermedad de Alzheimer, (n) epilepsia, (o) narcolepsia, (p) un trastorno alimentario, (q) obesidad, (r) cinetosis, (s) vértigo, (t) esquizofrenia, (u) abuso de sustancias, (v) trastorno bipolar, (w) trastorno maniaco, (x) depresión, (y) respuesta alérgica de las vías respiratorias superiores, (z) asma, (aa) prurito, (bb) congestión nasal o (cc) rinitis alérgica, en un sujeto que lo necesite.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a procedimientos para la preparación de compuestos de fórmula (Ia)



(Ia).

Los compuestos de fórmula (Ia) de la presente invención son útiles para el tratamiento de trastornos y afecciones mediados por un receptor de histamina, preferiblemente el receptor H₃.

En particular, los compuestos se pueden utilizar en procedimientos para tratar o prevenir trastornos neurológicos o neuropsiquiátricos incluyendo trastornos de sueño/vigilia y de alerta/vigilancia (p.ej., insomnio y desfase horario), trastornos por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), trastornos de aprendizaje y memoria, migraña, inflamación neurogénica, demencia, deterioro cognitivo leve (pre-demencia), enfermedad de Alzheimer, epilepsia, narcolepsia con o sin cataplejía asociada, cataplejía, trastornos de la homeostasis del sueño/vigilia, somnolencia idiopática, somnolencia diurna excesiva, trastornos de los ritmos circadianos, trastornos del sueño/fatiga, fatiga, somnolencia asociada con apnea del sueño, alteración del sueño debida a cambios hormonales perimenopáusicos, fatiga relacionada con Parkinson, fatiga relacionada con la EM, fatiga relacionada con la depresión, fatiga inducida por quimioterapia, trastornos alimentarios, vértigo, esquizofrenia, abuso de sustancias, trastornos bipolares, trastornos maniacos y depresión, así como otros trastornos en los que está implicado el receptor H₃ de histamina, tales como la respuesta alérgica de las vías respiratorias superiores, el asma, el prurito, la congestión nasal y la rinitis alérgica en un sujeto que lo necesite. Por ejemplo, la invención presenta métodos para prevenir, inhibir el progreso o tratar la respuesta alérgica de las vías respiratorias superiores, el asma, el prurito, la congestión nasal y la rinitis alérgica. Puede aparecer somnolencia diurna excesiva (SDE) con o sin apnea del sueño asociada, trabajo por turnos, fibromialgia, EM y similares.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse en métodos para tratar o prevenir estados de enfermedad seleccionados del grupo que consiste en: trastornos cognitivos, trastornos del sueño, trastornos psiquiátricos y otros trastornos.

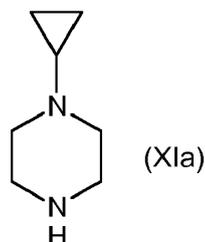
Los trastornos cognitivos incluyen, por ejemplo, demencia, enfermedad de Alzheimer (Panula, P. et al., Soc. Neurosci. Abstr. 1995, 21, 1977), disfunción cognitiva, deterioro cognitivo leve (pre-demencia), trastornos por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), trastornos por déficit de atención y trastornos del aprendizaje y de la memoria (Barnes, J. C. et al., Soc. Neurosci. Abstr. 1993, 19, 1813). Los trastornos del aprendizaje y de la memoria incluyen, por ejemplo, deterioro del aprendizaje, deterioro de la memoria, deterioro cognitivo relacionado con la edad y pérdida de memoria. Se ha demostrado que los antagonistas de H₃ mejoran la memoria en una variedad de pruebas de memoria, incluyendo el laberinto elevado en ratones (Miyazaki, S. et al. Life Sci. 1995, 57(23), 2137-2144), una tarea de reconocimiento de lugar de dos pruebas (Orsetti, M. et al. Behav. Brain Res. 2001, 124(2), 235-242), la prueba de evitación pasiva en ratones (Miyazaki, S. et al. Met. Find. Exp. Clin. Pharmacol. 1995, 17(10), 653-658) y el laberinto radial en ratas (Chen, Z. Acta Pharmacol. Sin. 2000, 21(10), 905-910). Asimismo, en la rata hipertensiva por naturaleza, un modelo animal para las deficiencias de aprendizaje en los trastornos por déficit de atención, se demostró que los antagonistas de H₃ mejoraban la memoria (Fox, G.B. et al. Behav. Brain Res. 2002, 131(1-2), 151-161).

Los trastornos del sueño incluyen, por ejemplo, insomnio, sueño perturbado, narcolepsia (con o sin cataplejía asociada), cataplejía, trastornos de la homeostasis del sueño/vigilia, somnolencia idiopática, somnolencia diurna excesiva, trastornos de los ritmos circadianos, fatiga, letargo, trastorno del comportamiento y desfase horario. La fatiga y/o el deterioro del sueño pueden ser causados por o estar asociados con diversas fuentes, tales como, por ejemplo, apnea del sueño, cambios hormonales perimenopáusicos, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, depresión, quimioterapia o horarios de trabajo por turnos.

Los trastornos psiquiátricos incluyen, por ejemplo, esquizofrenia (Schlicker, E. y Marr, I., Naunyn-Schmiedeberg Arch. Pharmacol. 1996, 353, 290-294), trastornos bipolares, trastornos maníacos, depresión (Lamberti, C. et al. Br. J. Pharmacol. 1998, 123(7), 1331-1363; Pérez-García, C. et al. Psychopharmacology 1999, 142(2), 215-220) (véase también: Stark, H. et al., Drugs Future 1996, 21(5), 507-520; y Leurs, R. et al., Prog. Drug Res. 1995, 45, 107-165 y referencias allí citadas), trastorno obsesivo-compulsivo y trastorno de estrés postraumático.

Otros trastornos incluyen, por ejemplo, cinetosis, vértigo (incluyendo vértigo y vértigo postural benigno), tinitus, epilepsia (Yokoyama, H. et al., Eur. J. Pharmacol. 1993, 234, 129-133), migraña, inflamación neurogénica, trastornos alimentarios (Machidori, H. et al., Brain Res. 1992, 590, 180-186), obesidad, trastornos de abuso de sustancias, trastornos del movimiento (por ejemplo, síndrome de piernas inquietas) y trastornos oculares (por ejemplo, degeneración macular y retinitis pigmentosa).

La presente invención se refiere adicionalmente a procedimientos para la preparación de compuestos de fórmula (XIa)



Los compuestos de fórmula (XIa) son útiles como intermedios en la preparación de los compuestos de fórmula (Ia).

Según se utiliza en la presente memoria, " C_a-C_b " (donde a y b son números enteros) se refiere a un radical que contiene de a a b átomos de carbono inclusive. Por ejemplo, C_1-C_3 denota un radical que contiene 1, 2 ó 3 átomos de carbono.

Según se utiliza en la presente memoria, "**halo**" o "**halógeno**" significará radicales monovalentes de cloro, bromo, flúor y yodo.

Según se utiliza en la presente memoria, el término "**alquilo**", ya se utilice solo o como parte de un grupo sustituyente, incluirá cadenas de carbono saturadas lineales y ramificadas. Por ejemplo, los radicales alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo y similares. A menos que se indique lo contrario, "**inferior**" cuando se utiliza con alquilo significa una composición de cadena de carbono de 1-4 átomos de carbono. "Alquileno" se refiere a un grupo hidrocarbilo bivalente, tal como metileno ($-CH_2-$), etileno ($-CH_2-CH_2-$) o propileno ($-CH_2CH_2CH_2-$), etcétera.

Según se utiliza en la presente memoria, el término "**alquileno**" se refiere a un grupo alquilo divalente de cadena lineal o ramificada. Los ejemplos adecuados incluyen, pero no se limitan a, metileno, etileno, n-propileno y similares.

Según se utiliza en la presente memoria, a menos que se indique lo contrario, "**alquenilo**" significará un grupo alquileno con al menos dos átomos de hidrógeno reemplazados con un enlace pi para formar un doble enlace carbono-carbono, tal como propenilo, butenilo, pentenilo, etcétera. Cuando el grupo alquenilo es R^8 o R^9 , el radical abierto (punto de anclaje al resto de la molécula) está en el carbono sp^3 , según se ilustra mediante alilo, y el doble enlace o enlaces son por lo tanto al menos alfa (si no beta, gamma, etc.) con respecto al radical abierto.

Según se utiliza en la presente memoria, "**alquilideno**" se refiere a un radical hidrocarbonado divalente ramificado, de cadena lineal o cíclico, saturado o insaturado, obtenido por eliminación de dos átomos de hidrógeno del mismo átomo de carbono de un alcano, alqueno o alquino parental. El centro del radical divalente forma un doble enlace con un solo átomo en el resto de la molécula. Los radicales alquilideno típicos incluyen, pero no se limitan a, etanilideno; propilidenos tales como propan-1-ilideno, propan-2-ilideno, ciclopropan-1-ilideno; butilidenos tales como butan-1-ilideno, butan-2-ilideno, 2-metilpropan-1-ilideno, ciclobutan-1-ilideno; y similares.

Según se utiliza en la presente memoria, a menos que se indique lo contrario, "**alcoxi**" denotará un radical éter de oxígeno de los grupos alquilo de cadena lineal o ramificada anteriormente descritos. Por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, sec-butoxi, t-butoxi, n-hexiloxi y similares.

5 Según se utiliza en la presente memoria, a menos que se indique lo contrario, "**cicloalquilo**" denotará una estructura de anillo carbocíclico monocíclico saturado de tres a ocho miembros. Los ejemplos adecuados incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

10 Según se utiliza en la presente memoria, a menos que se indique lo contrario, "**cicloalquenilo**" denotará una estructura de anillo carbocíclico monocíclico parcialmente insaturado de tres a ocho miembros, en donde la estructura anular contiene al menos un doble enlace. Los ejemplos adecuados incluyen ciclohexenilo, ciclopentenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo, ciclohex-1,3-dienilo y similares.

15 Según se utiliza en la presente memoria, a menos que se indique lo contrario, "**arilo**" se referirá a grupos aromáticos carbocíclicos tales como fenilo, naftilo y similares. Los radicales divalentes incluyen fenileno ($-C_6H_4-$) que es preferiblemente fen-1,4-diilo, pero también puede ser fen-1,3-diilo.

20 Según se utiliza en la presente memoria, a menos que se indique lo contrario, "**aralquilo**" significa cualquier grupo alquilo sustituido con un grupo arilo tal como fenilo, naftilo y similares. Los ejemplos de los grupos aralquilo incluyen bencilo, fenetilo y fenilpropilo.

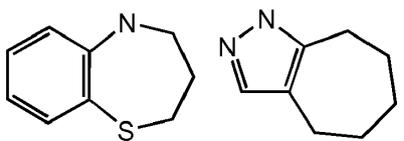
25 Según se utiliza en la presente memoria, a menos que se indique lo contrario, "**carbociclilo**" significa cualquier grupo cíclico que consta de 3 a 12 átomos de carbono, y preferiblemente de 6 a 9 átomos de carbono, en el anillo o anillos del esqueleto, si el carbociclo es un grupo fusionado o espiro bicíclico o tricíclico. Un carbociclo puede ser saturado, insaturado, parcialmente insaturado o aromático. Los ejemplos incluyen cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo; los ejemplos específicos incluyen fenilo, bencilo, indanilo y bifenilo. Un carbociclo puede tener sustituyentes que no sean carbono o hidrógeno, tales como hidroxilo, halo, halometilo, etcétera como se proporciona en otra parte de la presente memoria.

30 Según se utiliza en la presente memoria, a menos que se indique lo contrario, los términos "**heterocíclico**", "**heterociclilo**" y "**heterociclo**" denotarán cualquier estructura de anillo tricíclico de tres, cuatro, cinco, seis, siete, u ocho miembros, bicíclico o de nueve o diez miembros, o tricíclico de trece o catorce miembros que contenga al menos un radical heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en NH, O, SO, SO₂, (C=O) y S, y preferiblemente NH, O o S, que contienen opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos adicionales en cada anillo.
35 En algunas realizaciones, el heterociclilo contiene entre 1 y 3 o entre 1 y 2 heteroátomos adicionales. A menos que se especifique lo contrario, un heterociclilo puede ser saturado, parcialmente insaturado, aromático o parcialmente aromático. El grupo heterociclilo puede estar unido a cualquier heteroátomo o átomo de carbono que de como resultado la creación de una estructura estable.

40 Los grupos heterocíclicos monocíclicos ilustrativos pueden incluir pirrolidinilo, pirrolilo, indolilo, pirazolilo, oxetanilo, pirazolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, furilo, tetrahidrofurilo, tienilo, oxadiazolilo, piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxazepinilo, azepinilo, hexahidroazepinilo, 4-piperidinilo, piridilo, N-oxo-piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tetrahidropirano, tetrahidrotiopianilo, tetrahidrotiopianilsulfona, morfolinilo, 45 tiomorfolinilo, tiomorfolinilsulfóxido, tiomorfolinilsulfonamida, 1,3-dioxano, tetrahidro-1,1-dioxotienilo, dioxanilo, isotiazolidinilo, tietanilo, tiiranilo, triazinilo, triazolilo, tetrazolilo, azetidino y similares.

50 Por ejemplo, cuando Q es un heterociclilo saturado de 3 a 12 miembros conectado a N, Q contiene necesariamente al menos un nitrógeno y los átomos de carbono son hibridados sp³. Cuando Q es un heterociclilo bicíclico fusionado, los átomos de carbono del anillo conectado a L son hibridados sp³, siempre que el anillo adyacente (y los átomos de carbono comunes) puedan ser sp², tal como un indanilo en donde uno de los átomos de carbono se ha reemplazado por nitrógeno.

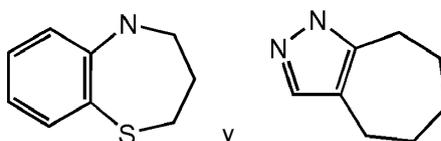
55 En general, los heterociclilos bicíclicos ilustrativos incluyen benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzoxazinilo, benzotienilo, quinuclidinilo, quinolinilo, quinolinil-N-óxido, tetrahidroisoquinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, benzopirano, indolizino, benzofurilo, cromonilo, cumarinilo, cinolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridinilo (tal como furo{2,3-c}piridinilo, furo{3,1-b}piridinilo), o furo{2,3-b}piridinilo), dihidroisoindolilo, dihidroquinazolinilo (tal como 3,4-dihidro-oxo-quinazolinilo), tetrahidroquinolinilo (tal como 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo), tetrahidroisoquinolinilo (tal como 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo), benzisotiazolilo, benzisoxazolilo, benzodiazinilo, benzofurazanilo, 60 benzotiopianilo, benzotriazolilo, bencipirazolilo, dihidrobenzofurilo, dihidrobenzotienonilo, dihidrobenzotiopianilo, dihidrobenzotiopianilsulfona, dihidrobenzopirano, indolinilo, isoindolilo, tetrahidroindazolilo (tal como 4,5,6,7-tetrahidroindazolilo), isocromanilo, isoindolinilo, naftiridinilo, ftalazinilo, piperonilo, purinilo, piridopiridilo, quinazolinilo, tetrahidroquinolinilo, tienofurilo, tienopiridilo, tienotienilo,



y similares.

- 5 Los grupos heterocíclicos tricíclicos ilustrativos incluyen acridinilo, fenoxazinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, carbozolilo, perminidinilo, fenantrolinilo, carbolinilo, naftotienilo, tiantrenilo y similares.

- Los grupos heterociclilo preferidos incluyen morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, pirimidinilo, piridilo, pirrolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, acridinilo, azepinilo, hexahidroazepinilo, azetidino, indolilo, isoindolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 1,3,4-trihidroisoquinolinilo, 4,5,6,7-tetrahidroindadolilo, benzoxazinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzimidazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo,

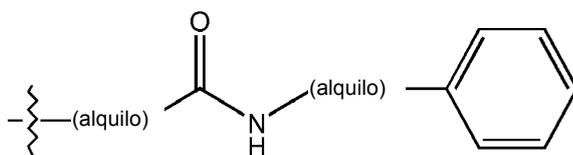


- 15 Según se utiliza en la presente memoria, a menos que se indique lo contrario, el término "**heterociclil-alquilo**" o "**heterociclil-alquileo**" denotará cualquier grupo alquilo sustituido con un grupo heterociclilo, en donde el grupo heterociclilo-alquilo está unido a través de la porción alquílica a la porción central de la molécula. Los ejemplos adecuados de grupos heterociclil-alquilo incluyen, pero no se limitan a, piperidinilmetilo, pirrolidinilmetilo, piperidiniletilo, piperazinilmetilo, pirrolilbutilo, piperidinilisobutilo, piridilmetilo, pirimidiletilo y similares.

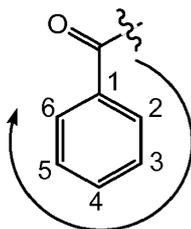
- 20 Cuando un grupo concreto está "**sustituido**" (p.ej., alquilo, alquileo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo), ese grupo puede tener uno o más sustituyentes, preferiblemente de uno a cinco sustituyentes, más preferiblemente de uno a tres sustituyentes, más preferiblemente de uno a dos sustituyentes, seleccionados independientemente de la lista de sustituyentes.

- 25 Se pretende que la definición de cualquier sustituyente o variable en un lugar concreto de una molécula sea independiente de sus definiciones en otra parte de esa molécula. Se entiende que los sustituyentes y los patrones de sustitución en los compuestos de esta invención pueden ser seleccionados por un experto en la técnica para proporcionar compuestos que sean químicamente estables y que puedan sintetizarse fácilmente mediante mecanismos conocidos en la técnica así como los métodos establecidos en la presente memoria.

- 30 Bajo la nomenclatura convencional utilizada a lo largo de esta descripción, la parte terminal de la cadena lateral designada se describe en primer lugar, seguida de la funcionalidad adyacente hacia el punto de anclaje. Así, por ejemplo, un sustituyente "fenil(alquil)amido(alquilo)" se refiere a un grupo de la fórmula



- 35 A menos que se indique lo contrario, las posiciones sobre el núcleo del anillo de fenilo de los compuestos de fórmula (I) a la que se unen los grupos sustituyentes R^2 , R^3 y $-(CH_2)_m-Q$ se definirán como numeradas en el sentido de las agujas del reloj alrededor del anillo de fenilo, comenzando con el átomo de carbono al que está unido el grupo $-C(O)-$, como se muestra a continuación



En los compuestos de fórmula (I) de la presente invención, R^2 , R^3 y $-(CH_2)_m-Q$ se pueden unir sólo en las posiciones 2, 3 y/o 4. Adicionalmente, las posiciones 5 y 6 no están sustituidas. Así, en los compuestos de fórmula (I), las posiciones a las que se unen R^2 , R^3 y $-(CH_2)_m-Q$ pueden ser las enumeradas a continuación:

posición 2	posición 3	posición 4
R^2	R^3	$-(CH_2)_m-Q$
R^3	R^2	$-(CH_2)_m-Q$
R^2	$-(CH_2)_m-Q$	R^3
R^3	$-(CH_2)_m-Q$	R^2
$-(CH_2)_m-Q$	R^2	R^3
$-(CH_2)_m-Q$	R^3	R^2

5 Las abreviaturas utilizadas en la memoria descriptiva, particularmente en los Esquemas y los Ejemplos, son las siguientes:

10	BOC	= T-Butoxicarbonilo
	Cbz	= Benciloxicarbonilo
	CDI	= 1,1-Carbonildiimidazol
	DCC	= N,N'-diciclohexil-carbodiimida
	DIPEA	= Diisopropiletilamina
	DMF	= Dimetilformamida
15	ECF	= Cloroformiato de etilo
	EDAC	= Hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
	HATU	= Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
	HBTU	= Hexafluorofosfato O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
	HOBt	= 1-Hidroxibenzotriazol
20	HPLC	= Cromatografía líquida de alto rendimiento
	IBCF	= Cloroformiato de isobutilo
	IPA	= Alcohol isopropílico
	NaBH (OAc) ₃	= Triacetoxiborohidruro de sodio
	RMN	= Resonancia Magnética Nuclear
25	OBT	= -O-(1-benzotriazolilo)
	Oms	= -O-mesilo (-O-SO ₂ -CH ₃)
	Otf	= -O-triflilo (-O-SO ₂ -CF ₃)
	Ots	= -O-tosilo (O-SO ₂ -(4-metilfenilo))
	TBTU	= Tetrafluoroborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
30	TEA o Et ₃ N	= Trietilamina
	THF	= Tetrahidrofurano

El término "**sujeto**" según se utiliza en la presente memoria, se refiere a un animal, preferiblemente un mamífero, lo más preferiblemente un humano, que ha sido objeto de tratamiento, observación o experimento.

El término "**cantidad terapéuticamente eficaz**" según se utiliza en la presente memoria, significa aquella cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un sistema tisular, animal o humano que está siendo buscado por un investigador, veterinario, médico u otro facultativo, que incluye la prevención, la inhibición de la aparición o el alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno que se está tratando.

Según se utiliza en la presente memoria, se pretende que el término "**composición**" abarque un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas proporcionadas en la presente memoria no están calificadas con el término "**aproximadamente**". Se entiende que si el término "aproximadamente" se utiliza explícitamente o no, cada cantidad proporcionada en la presente memoria se refiere al valor real proporcionado, y también se refiere a la aproximación a dicho valor proporcionado que podría ser inferida razonablemente basándose en el experto normal en la técnica, incluyendo aproximaciones debidas a las condiciones experimentales y/o de medición para dicho valor proporcionado.

Según se utiliza en la presente memoria, a menos que se indique lo contrario, el término "**grupo eliminable**"

significa un átomo o grupo cargado o no cargado que se separa durante una reacción de sustitución o desplazamiento. Los ejemplos adecuados incluyen, pero no se limitan a, Br, Cl, imidazolilo y similares.

Según se utiliza en la presente memoria, a menos que se indique lo contrario, el término "**grupo protector de nitrógeno**" significa un grupo que puede estar anclado a un átomo de nitrógeno para proteger dicho átomo de nitrógeno de la participación en una reacción y que puede eliminarse fácilmente después de la reacción. Los grupos protectores de nitrógeno adecuados incluyen, pero no se limitan a, carbamatos - grupos de fórmula $-C(O)O-R$ en donde R es por ejemplo metilo, etilo, t-butilo, bencilo, feniletilo, $CH_2=CH-CH_2-$, y similares; amidas - grupos de fórmula $-C(O)-R'$ en donde R' es, por ejemplo, metilo, fenilo, trifluorometilo y similares; derivados N-sulfonilo - grupos de fórmula $-SO_2-R''$ en donde R'' es, por ejemplo, toluilo, fenilo, trifluorometilo, 2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-il-, 2,3,6-trimetil-4-metoxibenceno y similares. Otros grupos protectores de nitrógeno adecuados se pueden encontrar en textos tales como T.W. Greene & P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1991.

Un experto en la técnica reconocerá que cuando se puede llevar a cabo una etapa de reacción de la presente invención en una diversidad de disolventes o sistemas disolventes, dicha etapa de reacción también puede llevarse a cabo en una mezcla de los disolventes o sistemas disolventes adecuados.

Cuando los procedimientos para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención dan lugar a una mezcla de estereoisómeros, estos isómeros se pueden separar por técnicas convencionales tales como cromatografía preparativa. Los compuestos pueden prepararse en forma racémica, o pueden prepararse enantiómeros individuales mediante síntesis enantiospecífica o mediante resolución. Los compuestos pueden por ejemplo resolverse en sus enantiómeros componentes mediante técnicas convencionales, tales como la formación de pares diastereoméricos por formación de sal con un ácido ópticamente activo, tal como ácido (-)-di-p-toluoil-D-tartárico y/o ácido (+)-di-p-toluoil-L-tartárico seguido de cristalización fraccionada y regeneración de la base libre. Los compuestos también pueden resolverse por formación de ésteres o amidas diastereoméricos, seguido de separación cromatográfica y eliminación del agente auxiliar quiral. Alternativamente, los compuestos pueden resolverse utilizando una columna HPLC quiral.

Durante cualquiera de los procedimientos para la preparación de los compuestos de la presente invención, puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos sobre cualquiera de las moléculas afectadas. Esto se puede conseguir por medio de grupos protectores convencionales, tales como los descritos en *Protective Groups in Organic Chemistry*, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T.W. Greene & P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1991. Los grupos protectores pueden ser eliminados en una etapa posterior conveniente utilizando métodos conocidos en la técnica.

Cuando los compuestos de acuerdo con esta invención tienen al menos un **centro quiral**, estos pueden existir en forma de enantiómeros. Cuando los compuestos poseen dos o más centros quirales, pueden existir adicionalmente en forma de diastereómeros. Debe entenderse que todos estos isómeros y mezclas de los mismos están incluidos dentro del alcance de la presente invención. Preferiblemente, cuando el compuesto está presente en forma de un enantiómero, el enantiómero está presente en un exceso enantiomérico superior o igual a aproximadamente 80%, más preferiblemente, en un exceso enantiomérico superior o igual a aproximadamente 90%, aún más preferiblemente, en un exceso enantiomérico superior o igual a aproximadamente 95%, aún más preferiblemente, a un exceso enantiomérico superior o igual a aproximadamente 98%, lo más preferiblemente, a un exceso enantiomérico mayor o igual a aproximadamente 99%. De forma similar, cuando el compuesto está presente como diastereómero, el diastereómero está presente en un exceso diastereomérico mayor o igual a aproximadamente 80%, más preferiblemente, en un exceso diastereomérico superior o igual a aproximadamente 90%, aún más preferiblemente, en un exceso diastereomérico superior o igual a aproximadamente 95%, aún más preferiblemente, en un exceso diastereomérico superior o igual a aproximadamente 98%, lo más preferiblemente, en un exceso diastereomérico superior o igual a aproximadamente 99%.

Además, algunas de las formas cristalinas para los compuestos de la presente invención pueden existir como formas polimorfas y, como tales, se pretende que estén incluidas en la presente invención. Además, algunos de los compuestos de la presente invención pueden formar solvatos con agua (es decir, hidratos) o disolventes orgánicos comunes, y también se pretende que tales solvatos estén incluidos dentro del alcance de esta invención.

Para uso en medicina, las sales de los compuestos de esta invención se refieren a "**sales farmacéuticamente aceptables**" no tóxicas. Sin embargo, otras sales pueden ser útiles en la preparación de compuestos de acuerdo con esta invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos incluyen sales de adición de ácido que pueden formarse, por ejemplo, mezclando una solución del compuesto con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido fosfórico. Además, cuando los compuestos de la invención portan un resto ácido, sus sales farmacéuticamente aceptables adecuadas pueden incluir sales de metales alcalinos, por ejemplo sales de sodio o potasio; sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo sales de calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos

orgánicos adecuados, por ejemplo, sales de amonio cuaternario. Así, las sales farmacéuticamente aceptables representativas incluyen las siguientes:

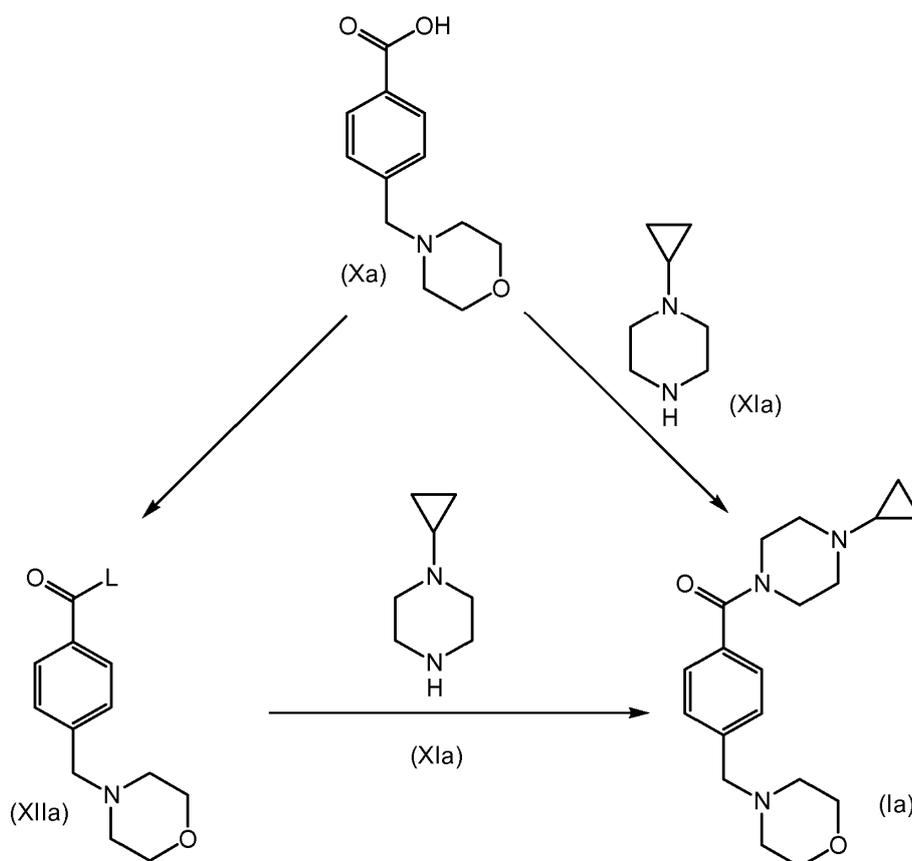
5 acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, dihidrocloruro, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato,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

Los ácidos y bases representativos que se pueden utilizar en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen los siguientes:

15 ácido acético, ácido 2,2-dloroacético, aminoácidos acilados, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido L-aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido (+)-canfórico, ácido canforsulfónico, ácido (+)-(1S)-canfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido hidroxietanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido D-glucónico, ácido D-glucorónico, ácido L-glutámico, ácido α -oxo-glutárico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido (+)-L-láctico, ácido (\pm)-DL-láctico, ácido lactobiónico, ácido maleico, ácido (-)-L-málico, ácido malónico, ácido (\pm)-DL-mandélico, ácido metanosulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido 1-hidroxietano-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmitrico, ácido pamoico, ácido fosfórico, ácido L-piroglutámico, ácido salicílico, ácido 4-amino-salicílico, ácido sebáico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tánico, ácido (+)-L-tartárico, ácido tiocianico, ácido p-toluenosulfónico y undecilénico ácido; y bases incluyendo amoniaco, L-arginina, benetamina, benzetina, hidróxido de calcio, colina, deanol, dietanolamina, dietilamina, 2-(dietilamino)-etanol, etanolamina, etilendiamina, N-metilglucamina, hidrabamina, 1H-imidazol, L-lisina, hidróxido de magnesio, 4-(2-hidroxietil)-morfolina, piperazina, hidróxido de potasio, 1-(2-hidroxietil)-pirolidina, amina secundaria, hidróxido sódico, trietanolamina, trometamina e hidróxido de zinc.

35 En una realización de la presente invención, la presente invención se refiere a procedimientos para la preparación de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en el compuesto de fórmula (1a) y sus sales farmacéuticamente aceptables. En otra realización, la presente invención se refiere a procedimientos para la preparación del compuesto seleccionado del grupo que consiste en el compuesto de fórmula (1a) y la sal dihidrocloruro del compuesto de fórmula (1a).

En una realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (1a), como se describe con más detalle en el Esquema 2 a continuación.



Esquema 2

Por consiguiente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (Xa), también conocido como ácido 4-morfolin-4-ilmetil-benzoico, un compuesto conocido, se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XIa), también conocido como 1-ciclopropil-piperazina, un compuesto conocido; en donde el compuesto de fórmula (XIa) está preferiblemente presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,95 a aproximadamente 1,25 equivalentes molares, más preferiblemente aproximadamente 1,1 equivalentes molares; en presencia de un agente de acoplamiento de péptidos seleccionado adecuadamente tal como HOBt/EDAC, ECF, IBCF, CDI, HATU, HBTU, TBTU, DCC y similares, preferiblemente HOBt/EDAC; en donde el agente de acoplamiento está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente una cantidad catalítica a aproximadamente un equivalente molar (con respecto a la cantidad molar del compuesto de fórmula (X)), preferiblemente aproximadamente 1 equivalente molar; en un disolvente orgánico o una mezcla de los mismos, tal como tolueno, acetonitrilo, acetato de etilo, DMF, THF, cloruro de metileno y similares, preferiblemente una mezcla de tolueno y acetonitrilo en una proporción de aproximadamente 4:1 volumen:volumen; para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (Ia).

Alternativamente, el compuesto de fórmula (Xa) se activa de acuerdo con métodos conocidos, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XIIa), en donde L es un grupo eliminable adecuado tal como cloro, bromo, -OC(O)-O-alquilo C₁-C₄, imidazolida, y similares, preferiblemente cloro. Por ejemplo, cuando el grupo eliminable es cloro, el compuesto de fórmula (Xa) se activa mediante reacción con una fuente de cloro seleccionada adecuadamente, tal como cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo y similares.

El compuesto de fórmula (XIIa) se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XIa), un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos; en donde el compuesto de fórmula (XIa) está preferiblemente presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 equivalentes molares, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 1,2 equivalentes molares; en presencia de una base orgánica o inorgánica terciaria seleccionada apropiadamente tal como TEA, NaOH, Na₂CO₃, y similares, preferentemente una base inorgánica, más preferiblemente una mezcla de relación molar 1:1 de NaOH y Na₂CO₃; en donde la base orgánica o inorgánica terciaria está preferiblemente presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 4 a aproximadamente 10 equivalentes molares, más preferiblemente, en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 4 a aproximadamente 6 equivalentes molares; en un disolvente o mezcla de los

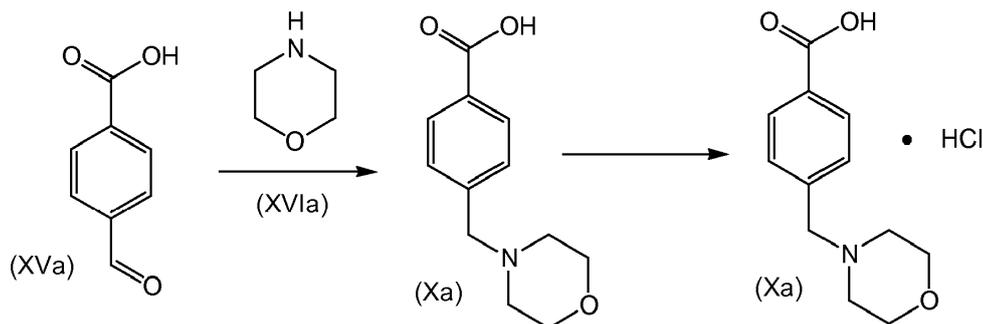
mismos, tal como tolueno, diclorometano, THF, agua y similares, preferiblemente una mezcla de tolueno y agua, en donde la razón molar de tolueno a agua está preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1:2; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (Ia).

5 El compuesto de fórmula (Ia) se puede aislar opcionalmente de acuerdo con métodos conocidos, por ejemplo mediante filtración, evaporación de disolvente, destilación y similares. El compuesto de fórmula (Ia) se puede purificar adicionalmente opcionalmente de acuerdo con métodos conocidos, por ejemplo mediante recristalización, cromatografía en columna y similares. Preferiblemente, el compuesto de fórmula (Ia) se aísla mediante evaporación de disolvente y se purifica mediante formación de sal como se describe a continuación.

10 Alternativamente, el compuesto de fórmula (Ia) se hace reaccionar con un ácido seleccionado adecuadamente, para producir la sal de adición de ácido correspondiente. Preferiblemente, el compuesto de fórmula (Ia) se hace reaccionar con HCl, en un disolvente orgánico, preferiblemente en un alcohol tal como acetato de etilo, THF, dioxano, dietil etilo, IPA, etanol y similares, preferiblemente el compuesto de fórmula (Ia) se hace reaccionar con HCl 5/6N en IPA, para producir la sal de adición de ácido correspondiente. Un experto en la técnica reconocerá que para el compuesto de fórmula (Ia) que se ha hecho reaccionar con HCl 5/6N, la sal de adición de ácido correspondiente es una sal dihidrocloruro. Más específicamente, el procedimiento produce la sal dihidrocloruro cristalina.

20 La sal dihidrocloruro cristalina del compuesto de fórmula (Ia) se aísla y/o purifica opcionalmente de acuerdo con métodos conocidos, por ejemplo, se aísla mediante filtración, evaporación de disolvente y similares y se purifica mediante recristalización, cromatografía en columna y similares. Preferiblemente, la sal dihidrocloruro del compuesto de fórmula (Ia) se purifica mediante recristalización en una mezcla de etanol y agua, a una razón de 90L:15L.

25 Los compuestos de fórmula (X) son compuestos conocidos o compuestos que se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos. Como ejemplo, el Esquema 4 siguiente describe un procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (Xa).



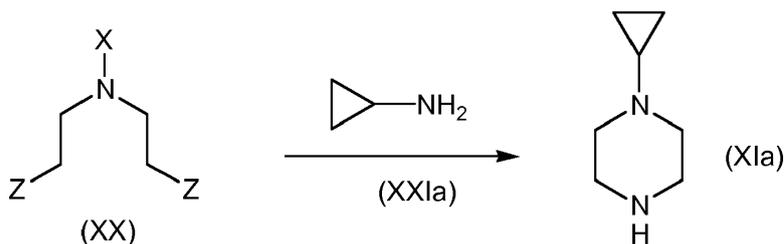
Esquema 4

30 Por consiguiente, un compuesto sustituido adecuadamente de fórmula (XVa), también conocido como ácido 4-formilbenzoico, un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos, se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XVIa), también conocido como morfolina, un compuesto conocido; en donde el compuesto de fórmula (XVIa) está preferiblemente presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 equivalentes molares, o cualquier intervalo en el mismo, más preferiblemente, el compuesto de fórmula (XVIa) está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5 equivalentes molares, aún más preferiblemente, el compuesto de fórmula (XVIa) está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,25 a aproximadamente 1,5 equivalentes molares; en presencia de un agente reductor tal como NaBH(OAc)₃, NaBH₄, cianoborohidruro de sodio, y similares, preferiblemente NaBH(OAc)₃; en donde el agente reductor está preferiblemente presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 equivalentes, o cualquier intervalo en el mismo, más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,25 a aproximadamente 1,5 equivalentes; en un disolvente orgánico tal como THF, tolueno, acetonitrilo y similares, preferiblemente THF; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (Xa). Preferiblemente, el compuesto de fórmula (Xa) no se aísla.

45 El compuesto de fórmula (Xa) se hace reaccionar con un ácido seleccionado adecuadamente, tal como HCl, como se muestra anteriormente, de acuerdo con métodos conocidos, para producir la correspondiente sal de adición de ácido del compuesto de fórmula (Xa). El compuesto de fórmula (Xa) y/o la sal de adición de ácido correspondiente del compuesto de fórmula (Xa) se pueden aislar y/o purificar adicionalmente, opcionalmente de acuerdo con métodos conocidos tales como filtración, evaporación de disolvente, destilación, cromatografía en columna, recristalización, y similares.

50

En una realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (XIa), como se describe con más detalle en el Esquema 6, a continuación.



Esquema 6

5 Por consiguiente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XX), en donde X es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno seleccionado adecuadamente tal como -C(O)-CF₃, acetilo, benzoilo, BOC, Cbz y similares, preferiblemente, X es hidrógeno o -C(O)-CF₃; y en donde Z se selecciona entre grupos eliminables adecuados tales como -OMs, -O-SO₂-OH, -OTf, -OTs, y similares, y en donde ambos sustituyentes Z son iguales, preferiblemente cada Z es -OMs, un compuesto conocido o compuesto preparado de acuerdo con métodos conocidos; se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (XXIa), también conocido como ciclopropilamina, un compuesto conocido; en donde el compuesto de fórmula (XXIa) está preferiblemente presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 equivalentes molares; en un disolvente orgánico tal como THF, tolueno, DMF, 2-metil-THF, acetonitrilo y similares, preferiblemente THF; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XIa).

Alternativamente, cuando X es hidrógeno, el compuesto de fórmula (XX) se hace reaccionar con el compuesto de fórmula (XXIa) en forma de su sal de adición de ácido correspondiente, preferiblemente en forma de su correspondiente sal monosulfato. Por consiguiente, la sal de adición de ácido del compuesto de fórmula (XX) en donde X es hidrógeno, un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (XXIa), también conocido como ciclopropilamina, un compuesto conocido, en donde el compuesto de fórmula (XXIa) está preferiblemente presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 equivalentes molares, más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 2 a aproximadamente 3 equivalentes molares; en agua; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XIa).

El compuesto de fórmula (XIa) se puede aislar adicionalmente de acuerdo con métodos conocidos, por ejemplo mediante filtración, evaporación de disolvente, destilaciones y similares; y/o purificar adicionalmente opcionalmente de acuerdo con métodos conocidos, por ejemplo por cromatografía en columna, recristalización y similares. Preferiblemente, el compuesto de fórmula (XIa) se aísla por destilación.

Un experto en la técnica reconocerá que en las reacciones descritas en los Esquemas 5, 6 y 7 anteriores, el compuesto de fórmula (XXIa) actúa como reactivo y como base. El compuesto de fórmula (XXIa), cuando sea apropiado, también puede actuar como disolvente.

Un experto en la técnica reconocerá adicionalmente que la reacción del compuesto de fórmula (XXa) con el compuesto de fórmula (XXIa) se puede llevar a cabo alternativamente en presencia de una base orgánica o inorgánica terciaria adicional tal como TEA, DIPEA, piridina, carbonato de potasio, carbonato de cesio, bicarbonato de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y similares, y el uso de dicha base adicional permite el uso de una cantidad molar menor del compuesto de fórmula (XXIa), que en el caso en el que no se agrega ninguna base adicional. Por ejemplo, cuando se utiliza 1 equivalente molar de la base orgánica o inorgánica terciaria adicional, se necesita aproximadamente 1 equivalente molar menos del compuesto de fórmula (XXIa).

La presente invención comprende adicionalmente composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos de fórmula (Ia) con un portador farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de los compuestos de la invención descritos en la presente memoria como ingrediente activo pueden prepararse mezclando íntimamente el compuesto o los compuestos con un portador farmacéutico de acuerdo con las técnicas convencionales de composición farmacéutica. El portador puede adoptar una amplia variedad de formas dependiendo de la vía de administración deseada (por ejemplo, oral, parenteral). Por lo tanto, para preparaciones orales líquidas tales como suspensiones, elixires y soluciones, los portadores y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, estabilizantes, agentes colorantes y similares; para preparaciones orales sólidas, tales como polvos, cápsulas y comprimidos, los portadores y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares. Las preparaciones orales sólidas también pueden recubrirse con sustancias tales como azúcares o revestirse con un revestimiento entérico para modular el sitio principal de absorción. Para la

administración parenteral, el portador normalmente consistirá en agua estéril y se pueden añadir otros ingredientes para aumentar la solubilidad o la conservación. También se pueden preparar suspensiones o soluciones inyectables utilizando portadores acuosos junto con aditivos apropiados.

5 Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, uno o más compuestos de la presente invención como ingrediente activo se mezclan íntimamente con un portador farmacéutico de acuerdo con las técnicas convencionales de composición farmacéutica, cuyo portador puede adoptar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración, p.ej., oral o parenteral tal como intramuscular. En la preparación de las composiciones en la forma de dosificación oral, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos habituales. Por lo tanto, para preparaciones orales líquidas, tales como por ejemplo suspensiones, elixires y soluciones, los portadores y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, agentes colorantes y similares; para preparaciones orales sólidas tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas, cápsulas de gel y comprimidos, los portadores y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean obviamente portadores farmacéuticos sólidos. Si se desea, los comprimidos pueden estar recubiertos de azúcar o recubiertos de forma entérica mediante técnicas convencionales. Para las formas parenterales, el portador usualmente comprenderá agua estéril, aunque se pueden incluir otros ingredientes, por ejemplo, para propósitos tales como ayudar a la solubilidad o para la conservación. También se pueden preparar suspensiones inyectables, en cuyo caso pueden emplearse portadores líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención contendrán, por unidad de dosificación, p. ej., comprimido, cápsula, polvo, inyectable, cucharadita y similares, una cantidad del ingrediente activo necesaria para administrar una dosis eficaz como se ha descrito anteriormente.

25 Se prevé que la dosis diaria (ya sea administrada como una dosis única o como dosis divididas) estará en el intervalo de 0,01 a 1000 mg por día, más usualmente de 1 a 500 mg por día y más usualmente de 10 a 200 mg por día. Expresada como dosificación por unidad de peso corporal, se espera que una dosis típica se encuentre entre 0,0001 mg/kg y 15 mg/kg, especialmente entre 0,01 mg/kg y 7 mg/kg, y muy especialmente entre 0,15 mg/kg y 2,5 mg/kg.

30 Sin embargo, las dosificaciones pueden variarse dependiendo del requerimiento de los pacientes, de la gravedad de la afección que se esté tratando y del compuesto que se emplee. Se puede emplear la administración diaria o la dosificación post-periódica.

35 Preferiblemente, estas composiciones están en formas de dosificación unitaria tales como comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos, gránulos, soluciones o suspensiones parenterales estériles, aerosoles o aerosoles medidos, gotas, ampollas, dispositivos autoinyectores o supositorios; para administración parenteral oral, intranasal, sublingual o rectal, o para administración mediante inhalación o insuflación. Alternativamente, la composición puede presentarse en una forma adecuada para su administración una vez por semana o una vez al mes; por ejemplo, se puede adaptar una sal insoluble del compuesto activo, tal como la sal decanoato, para proporcionar una preparación de depósito para inyección intramuscular. Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, el ingrediente activo principal se mezcla con un portador farmacéutico, p.ej. ingredientes de formación de comprimidos convencionales tales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato dicálcico o gomas y otros diluyentes farmacéuticos, p.ej. agua, para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, se entiende que el ingrediente activo se dispersa uniformemente en toda la composición de modo que la composición puede subdividirse fácilmente en formas de dosificación igualmente eficaces tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta composición de preformulación sólida se subdivide a continuación en formas de dosificación unitarias del tipo descrito anteriormente que contienen de 0,1 a aproximadamente 500 mg del ingrediente activo de la presente invención. Los comprimidos o píldoras de la nueva composición pueden revestirse o combinarse de otro modo para proporcionar una forma de dosificación que proporcione la ventaja de una acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o píldora pueden comprender una dosis interna y un componente de dosificación externo, estando éste último en forma de una envoltura sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir la disgregación en el estómago y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o se retrase en su liberación. Se puede utilizar una variedad de materiales para tales capas o recubrimientos entéricos, incluyendo tales materiales diversos ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

60 Las formas líquidas a las que se pueden incorporar las nuevas composiciones de la presente invención para administración oral o mediante inyección incluyen soluciones acuosas, jarabes adecuadamente aromatizados, suspensiones acuosas o oleosas y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, así como elixires y portadores farmacéuticos similares. Los agentes de dispersión o suspensión adecuados para suspensiones acuosas incluyen gomas sintéticas

y naturales tales como tragacanto, acacia, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o gelatina.

5 El método de tratamiento de trastornos y afecciones mediados por un receptor de histamina descrito en la presente invención también se puede llevar a cabo utilizando una composición farmacéutica que comprende cualquiera de los compuestos definidos en la presente memoria y un portador farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede contener entre aproximadamente 0,1 mg y 1000 mg, preferiblemente de aproximadamente 50 a 100 mg, del compuesto, y puede estar constituida en cualquier forma adecuada para el modo de administración seleccionado. Los portadores incluyen excipientes farmacéuticos necesarios e inertes, incluyendo, pero no limitados a, 10 aglutinantes, agentes de suspensión, lubricantes, aromatizantes, edulcorantes, conservantes, colorantes y recubrimientos. Las composiciones adecuadas para la administración oral incluyen formas sólidas, tales como píldoras, comprimidos, comprimidos oblongos, cápsulas (incluyendo cada una formulaciones de liberación inmediata, liberación retardada y liberación sostenida), gránulos y polvos y formas líquidas, tales como soluciones, jarabes, elixires, emulsiones, y suspensiones. Las formas útiles para la administración parenteral incluyen soluciones estériles, emulsiones y suspensiones. 15

Ventajosamente, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en una sola dosis diaria, o la dosis diaria total se puede administrar en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día. Además, los compuestos para el presente Invención pueden administrarse en forma intranasal mediante el uso tópico de portadores intranasales adecuados, o mediante parches cutáneos transdérmicos bien conocidos por los expertos en la técnica. Para administrarse en forma de un sistema de administración transdérmica, la administración de la dosis será, por supuesto, continua en lugar de intermitente a lo largo de todo el régimen de dosificación. 20

Por ejemplo, para administración oral en forma de comprimido o cápsula, el componente de fármaco activo puede combinarse con un portador inerte, farmacéuticamente aceptable, oral, no tóxico, tal como etanol, glicerol, agua y similares. Además, cuando se desee o sea necesario, también se pueden incorporar a la mezcla aglutinantes adecuados; lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes. Los aglutinantes adecuados incluyen, sin limitación, almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, tragacanto u oleato sódico, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metil celulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares. 25 30

El líquido se forma en agentes de suspensión o dispersión adecuadamente aromatizados tales como las gomas sintéticas y naturales, por ejemplo, tragacanto, acacia, metilcelulosa y similares. Para la administración parenteral, se desean suspensiones y soluciones estériles. Se emplean preparaciones isotónicas que contienen generalmente conservantes adecuados cuando se desea la administración intravenosa. 35

Para preparar una composición farmacéutica de la presente invención, se mezcla íntimamente un compuesto de fórmula (Ia) como ingrediente activo con un portador farmacéutico de acuerdo con las técnicas convencionales de composición farmacéutica, que puede adoptar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración (p. ej., oral o parenteral). Los portadores farmacéuticamente adecuados son bien conocidos en la técnica. Las descripciones de algunos de estos portadores farmacéuticamente aceptables se pueden encontrar en The Handbook of Pharmaceutical Excipients, publicado por la American Pharmaceutical Association y la Pharmaceutical Society of Great Britain. 40 45

Los métodos de formulación de composiciones farmacéuticas se han descrito en numerosas publicaciones tales como Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Segunda Edición, Revisada y Ampliada, Volúmenes 1-3, editado por Lieberman et al; Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, Volúmenes 1-2, editado por Avis et al; y Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, Volúmenes 1-2, editado por Lieberman et al; Publicado por Marcel Dekker, Inc. 50

Los compuestos de esta invención se pueden administrar en cualquiera de las composiciones anteriores y de acuerdo con regímenes de dosificación establecidos en la técnica siempre que se requiera el tratamiento de trastornos o condiciones mediados por un receptor de histamina. 55

Las dosis óptimas que se deben administrar pueden ser determinadas fácilmente por los expertos en la técnica y variarán con el compuesto concreto utilizado, el modo de administración, la resistencia de la preparación, el modo de administración y el avance de la enfermedad. Además, los factores asociados con el paciente particular que esté siendo tratado, incluyendo la edad del paciente, el peso, la dieta y el tiempo de administración, darán lugar a la necesidad de ajustar las dosificaciones. 60

Un experto en la técnica reconocerá que, los ensayos tanto *in vivo* como *in vitro* que utilizan modelos celulares y/o animales adecuados, conocidos y generalmente aceptados son predictivos de la capacidad de un compuesto de ensayo para tratar o prevenir un trastorno dado.

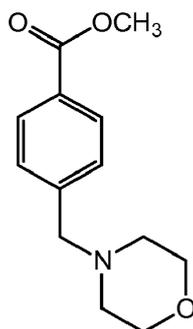
Un experto en la técnica reconocerá adicionalmente que las pruebas clínicas en seres humanos que incluyen pruebas de intervalo de dosis y eficacia por primera vez en seres humanos, en pacientes sanos y/o que sufren un trastorno dado, pueden ser completadas de acuerdo con métodos bien conocidos en las técnicas clínicas y médicas.

- 5 Los siguientes Ejemplos se exponen para ayudar a la comprensión de la invención, y no se pretende y no debe interpretar que limitan en modo alguno la invención expuesta en las reivindicaciones que siguen a continuación.

En los Ejemplos que siguen, algunos productos de síntesis se enumeran por haber sido aislados como residuo. Un experto en la técnica comprenderá que el término "residuo" no limita el estado físico en el que se ha aislado el producto y puede incluir, por ejemplo, un sólido, un aceite, una espuma, una goma, un jarabe, y similares.

Ejemplo 1

15 Éster metílico de ácido 4-morfolin-4-ilmetil-benzoico



Un matraz de 2 litros de tres bocas equipado con un agitador mecánico, un embudo de adición y una sonda de termopar, se cargó con éster metílico del ácido 4-formil-benzoico (50,0 g, 0,31 moles, 1,0 eq) y 1,2-dicloroetano (700 mL). La mezcla resultante se enfrió a 10°C. Después se añadió gota a gota morfolina (53 mL, 0,61 moles, 2,0 eq) durante 10 min. Después de 5 min, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (90 g, 0,43 moles, 1,4 eq) en porciones durante 5 min. Después de agitar durante 30 minutos, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente. En este punto, se observó un aumento lento y constante de la temperatura, y se usó un baño de agua para mantener la temperatura de la mezcla de reacción por debajo de 25°C. La mezcla de reacción se agitó durante 22 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua/hielo (100 mL) a la reacción y la mezcla de reacción se agitó durante 15 min. Se añadió una solución de NaOH (1,0 M en agua, 400 mL) en varias porciones, seguido de la adición de agua (250 mL). La mezcla resultante se agitó durante 45 min. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (150 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (150 mL) ya continuación se secó sobre Na₂SO₄. Se eliminó el disolvente *a vacío* para producir el compuesto del título en forma de un aceite viscoso de color amarillo pálido.

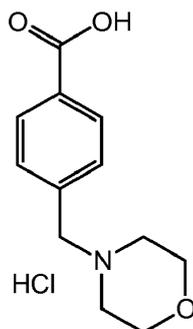
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,99 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,41 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 3,92 (s, 3H), 3,72-3,70 (m, 4H), 3,54 (s, 2H), 2,46-2,43 (m, 4H)

RMN ¹H (126 MHz, CDCl₃): δ 167,0, 143,4, 129,6, 129,1, 128,9, 70,0, 63,0, 53,7, 52,0

EM *m/z* (ESI⁺): 236,1 (M+H⁺).

Ejemplo 2

4-Cloruro de (4-carboxi-bencil)-morfolin-4-io



Un matraz de fondo redondo de 200 mL se cargó con éster metílico de ácido 4-morfolin-4-ilmetil-benzoico (4,0 g,

0,017 moles, 1,0 eq). Se añadió una solución de NaOH (2,0 g, 0,051 moles, 3,0 eq) en agua y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadieron a continuación NaCl (5,0 g) y HCl (6,0 M en agua, 17 mL, 6,0 eq). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y después se agitó durante 1 h. El sólido se recogió mediante filtración, se lavó con pentano y se secó a 50°C a vacío para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

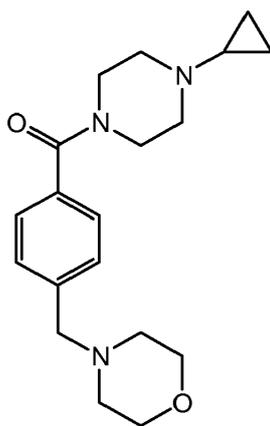
RMN ^1H (500 MHz, d_6 -DMSO): δ 13,1 (s ancho, 1H), 11,8 (s ancho, 1H), 7,99 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz), 7,79 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz), 4,40 (s, 2H), 3,92-3,83 (m, 4H), 3,20-3,10 (m, 4H)

RMN ^{13}C (126 MHz, d_6 -DMSO): δ 167,3, 134,5, 132,2, 132,1, 130,0, 63,4, 58,8, 51,2

EM m/z (ESI+): 222,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 3

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



Etapa A: Un matraz de fondo redondo de 200 mL equipado con un condensador de reflujo se cargó con cloruro de 4-(4-carboxibencil)-morfolin-4-ilo (10,0 g, 0,039 moles, 1,0 eq), tolueno (50 mL), DMF 0,3 mL, 0,0039 moles, 0,1 eq) y cloruro de tionilo (7,1 mL, 0,097 moles, 2,5 equivalentes) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 6 h y después se enfrió a 0°C. La mezcla resultante se filtró y el sólido se lavó con pentano para proporcionar cloruro de 4-morfolin-4-ilmetil-benzoilo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa B: Un matraz de dos bocas de 250 mL equipado con un embudo de adición y una sonda de termopar se cargó con dihidrocloruro de 1-ciclopropil-piperazina (7,1 g, 0,036 moles, 1,0 eq) y tolueno (70 mL) y después se enfrió a 0°C. Se añadió una solución acuosa de NaOH (1,0 M, 70 mL, 2,0 eq) a una velocidad tal que la temperatura de reacción no excediera los 10°C. Se añadió a continuación polvo de Na_2CO_3 (7,5 g, 0,071 moles, 2,0 eq) a la mezcla de reacción. El cloruro de 4-morfolin-4-ilmetil-benzoilo, preparado como en la Etapa A anterior (9,8 g, 0,036 moles, 1,0 eq) se añadió en porciones durante 3 minutos, mientras que la temperatura de la mezcla de reacción se mantenía por debajo de 5°C. La mezcla de reacción se agitó después durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró, se separaron las capas, la capa acuosa se extrajo con tolueno (30 mL x 2) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 . Se eliminó el disolvente a vacío para producir el compuesto del título en forma de un aceite viscoso amarillo pálido.

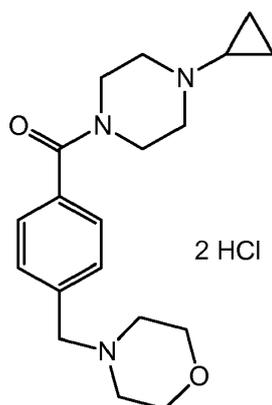
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,35 (s ancho, 4H), 3,73 (s ancho, 2H), 3,69 (t, 4H, $J = 2$ Hz), 2,67 (s ancho, 2H), 2,53 (s ancho, 2H), 2,43 (t, 4H, $J = 4,2$ Hz), 1,63 (ddd, 1H, $J = 10,3, 6,7, 3,7$ Hz), 0,49-0,43 (m, 2H), 0,42-0,39 (s ancho, 2H)

RMN ^1H (101 MHz, CDCl_3): δ 170,6, 140,0, 135,1, 129,5, 127,5, 67,4, 63,4, 54,0, 38,7, 6,3

EM m/z (ESI+): 330,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 4

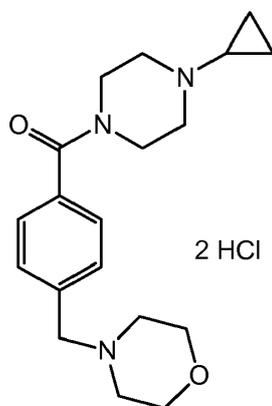
Sal dihidrocloruro de (4-ciclopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona



- Un matraz de tres bocas de 250 mL equipado con un agitador mecánico, un embudo de adición, una sonda de termopar y un manto de calentamiento, se cargó con (4-ciclopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)metanona (11,0 g, 0,034 moles, 1,0 eq) y etanol (75 mL). La solución resultante se calentó a 60°C. A continuación se añadió gota a gota ácido clorhídrico concentrado (6,1 mL, 0,074 moles, 2,2 eq) durante 8 min. La mezcla de reacción se calentó a continuación a 60°C durante otros 10 min y después se enfrió lentamente a 20°C durante 3 h. El sólido resultante se recogió mediante filtración, se aclaró con pentano y se secó a 50°C durante 3 h en un horno de vacío para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.
- 5 RMN ^1H (400 MHz, D_2O): δ 7,64 (pseudo d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,58 (pseudo d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 4,44 (s ancho, 2H), 4,20-3,10 (m, 16H), 2,88 (ddd, 1H, $J = 11,2, 6,6, 4,8$ Hz), 1,03-0,98 (m, 4H)
- 10 RMN ^1H (101 MHz, D_2O): δ 172,1, 135,3, 132,2, 130,9, 128,0, 64,0, 60,5, 52,6, 52,4, 51,7, 44,8, 39,7, 39,5, 3,9
- EM m/z (ESI+): 330,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

15 Ejemplo 6

Sal hidrocloreto de (4-ciclopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona



20 Etapa A: Preparación

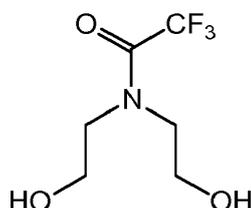
- Un reactor revestido de vidrio de 100 litros con tolueno (45,00 kg) y se agitó a ~20-25°C. Se añadieron hidrocloreto de ácido 4-(4-morfolinilmetil)benzoico (6,50 kg, 93,5%, 24,04 moles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (2,32 kg, 15,13 moles), 1-ciclopropilpiperazina (3,50 kg, 27,07 moles) y acetonitrilo (9,00 kg). La suspensión blanquecina resultante se agitó bajo N_2 a ~20-25°C durante 40 minutos. Se añadió hidrocloreto de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (3,50 kg, 27,07 moles), seguido de un aclarado con acetonitrilo (1,20 kg). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a ~20-25°C durante la noche. A continuación se añadieron agua (32,50 kg) y carbonato sódico acuoso saturado (19,50 L) a la suspensión agitada. La suspensión se agitó durante 30 minutos más. Se dejó sedimentar la solución bifásica resultante. La fase acuosa se desechó y la fase orgánica se lavó con una solución de salmuera al 50% [agua (19,50 L)/salmuera (19,50 L)]. A la fase orgánica agitada se le añadió a continuación sulfato de sodio anhidro (2,86 kg) y la mezcla resultante se agitó a ~20-25°C durante 1,5 horas. El sulfato de sodio sólido se separó mediante filtración y la torta de filtración se lavó con acetonitrilo (15,30 kg). El producto filtrado se transfirió a un reactor revestido de vidrio de 100 L limpio y se agitó a ~20-25°C. Se añadieron agua (0,47 kg) y HCl 5/6 N en 2-propanol para precipitar el compuesto del título en forma de la sal bis-hidrocloreto correspondiente en forma de un sólido. El sólido se filtró, se lavó con acetonitrilo (10,2 kg) y se secó (60 Torr (~ 8.000 Pa), ~ 40-45°C) hasta un peso constante para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.
- 25
- 30
- 35

Etapa B: Purificación

En un reactor de vidrio de 50 litros, se disolvió el sólido de color blanco preparado como en la Etapa A anterior (15,0 kg, 37,28 mol) en una mezcla 1:1 (v/v) de etanol:agua (15,0 L:15,0 L) a ~20°C-25°C. La mezcla resultante se agitó durante 45 minutos y se filtró a través de un filtro de pulido (para eliminar partículas extrañas) en un reactor de 100 L limpio revestido de vidrio. El producto filtrado se transfirió a un recipiente de reacción limpio. Después de agitar, se añadió etanol (filtrado de pulido) (75,0 L) y el compuesto del título se precipitó en forma de una sal monohidrato de bis-HCl. La suspensión de color blanco resultante se agitó a ~20-25°C durante la noche. El sólido se filtró, se lavó con etanol (7,5 L) y se secó a ~20-25°C a vacío para producir el compuesto del título en forma de una sal monohidrato de bis-hidrocloruro en forma de un sólido de color blanco. El análisis de Karl Fisher mostró 3,4-3,6% de agua presente. La Pureza Cromatográfica (% p/p) mostró 96,6%

Ejemplo 7

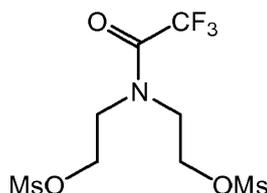
Trifluoro-N,N-bis-(2-hidroxi-etil)-acetamida



Se añadió gota a gota trifluoroacetato de metilo (25 g, 195,3 mmoles) a una solución agitada enfriada con hielo de 2,2'-iminodietanol (20,5 g, 195 mmoles) en THF anhidro (100 mL). La mezcla de reacción se dejó que se calentara a temperatura ambiente naturalmente y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó por evaporación rotativa para producir el compuesto del título en forma de un aceite transparente. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): 3,65 (t, J = 5,4 Hz, 4H), 2,95 (t, J = 5,4 Hz, 4H). MS (ESI $^+$) m/z 202.14 (MH $^+$).

Ejemplo 8

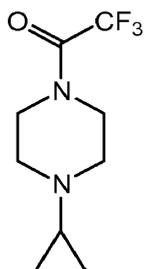
Éster 2-[(2-metanosulfoniloxi-etil)-(2,2,2-trifluoroacetil)-amino]-etilico de ácido metanosulfónico



La trifluoro-N,N-bis-(2-hidroxi-etil)-acetamida (20,01 g, 10 mmoles) en THF (12 mL) se enfrió a la temperatura del baño de hielo. Se añadió trietilamina (20,1 moles, 2,3 g = 1,56 moles) entre 5 y 10°C. A continuación se añadió cloruro de metanosulfonilo a la mezcla de reacción a una temperatura entre 5 y 10°C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 5-10°C y después se dejó que se calentara a temperatura ambiente durante la noche. Los sólidos precipitados resultantes se separaron mediante filtración y el matraz de reacción se enjuagó con THF (porciones de 2 x 10 mL), después se filtró. El producto filtrado se concentró para producir el compuesto del título en forma de un aceite espeso claro. RMN ^1H (400 MHz, CDCl $_3$): (m, 4,67-4,38, 4H), 3,91-3,84 (m, 4H), 3,07 (s, 3H), 3,05 (s, 3H).

Ejemplo 9

1-(4-Ciclopropil-piperazin-1-il)-2,2,2-trifluoro-etanona

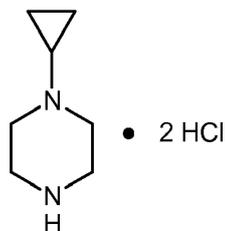


El producto preparado como en el Ejemplo 8 anterior, éster 2-[(2-metanosulfoniloxi-etil)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-
 5 etílico de ácido metanosulfónico (3,6 g) se disolvió en THF (18 mL). Después se añadió ciclopropilamina (1,14 g, 20 mmoles) pura a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se calentó a continuación a 48°C durante 72 horas. La mezcla de reacción se concentró a continuación hasta un aceite espeso y el aceite se cromatografió utilizando una mezcla de acetato de etilo-hexanos 25-35% para producir el compuesto del título en forma de la fracción de elución final y se aisló en forma de un aceite espeso de color pardo.

10 RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$): 3,70-3,54 (2m, 4H), 2,68-2,65 (m, 4H), 1,69-1,63 (m, 1H), 0,53-0,34 (2m, 4H)

Ejemplo 10

Dihidrocloruro de 1-ciclopropilpiperazina:

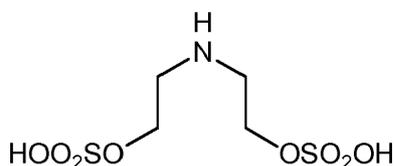


15 A 1-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-2,2,2-trifluoroetanona (444,4 mg, 2 mmoles) se le añadió una mezcla de HCl/IPA (5-6 N, 2 mL). Se observó que los sólidos precipitaban inmediatamente después de añadir el HCl/IPA. La suspensión resultante se agitó durante 5 h. Después se añadió heptano (2 mL) a la mezcla de reacción, seguido de la adición de
 20 IPA (2 mL). La suspensión resultante se agitó durante 0,5 h a temperatura ambiente. Los sólidos se filtraron utilizando un embudo sinterizado de vidrio medio con un papel de filtro en la parte superior. El matraz de reacción se enjuagó con IPA (3 mL) y el producto enjuagado se usó para lavar los sólidos. El sólido se lavó una segunda vez con IPA de nueva aportación (2 mL). Los sólidos se secaron a temperatura ambiente y se incubaron a vacío para producir el compuesto del título en forma de un sólido cristalino de color blanco.

25 RMN H^1 (300 MHz, D_2O): 3,67-3,29 (2 m, 8H), 2,80-2,75 (m, 1 H), 0,91-0,89 (m, 4H).

Ejemplo 11

30 Éster mono-[2-(2-sulfoxietilamino)etílico] de ácido sulfúrico

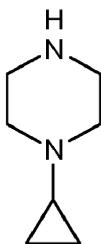


35 Se calentó dietanolamina (10,84 g) con H_2SO_4 concentrado (200,13 g) a un vacío de aproximadamente 10-15 mm (vacío doméstico) y a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 175-180°C durante 5,5 h. La solución resultante se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante el fin de semana bajo nitrógeno. Se determinó mediante RMN H^1 que la solución de color pardo claro resultante contenía el compuesto del título en solución.

RMN H^1 (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ 4,5 (s ancho, 1H), 3,43 (t, $J=6$ Hz, 4H), 2,56 (t, $J=6$ Hz, 4H).

Ejemplo 12

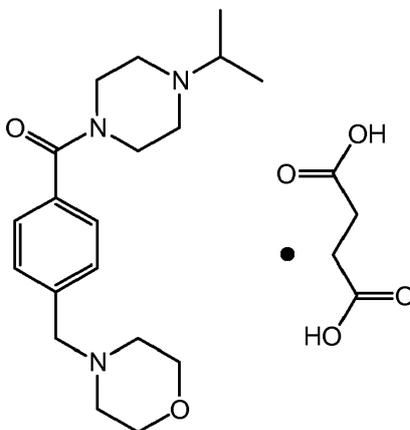
40 1-Ciclopropilpiperazina



5 Se cargó un tubo de carrusel con éster mono-[2-(2-sulfoxietilamino)-etílico] de ácido sulfúrico (1 g) y D₂O (3 mL). A la solución agitada resultante se le añadió después ciclopropilamina (0,7 mL). Se observó que la mezcla resultante formaba una suspensión espesa agitable, que se calentó a 50°C durante una noche. La comparación del RMN H¹ del compuesto del título con el RMN H¹ de la sal dihidrocloruro del compuesto del título confirmó que se preparó el compuesto del título y se presentó en la solución resultante.
MS (ESI⁺) *m/z* 127,2 (MH⁺), 275,1 (2MW + Na).

10 Ejemplo 13 (ejemplo de referencia)

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



15 Etapa A: Preparación de la base libre

Un matraz de 1 L de tres bocas equipado con un agitador de aire y un termopar, se cargó con hidrocloreuro de ácido 4-(4-morfolinilmetil)benzoico (50 g, 0,194 moles), tolueno (400 mL), acetonitrilo (100 mL) y monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (17,8 g, 0,116 moles). Después de agitar la suspensión blanquecina resultante a aproximadamente 20-25°C durante 5 minutos, se añadió 1-isopropil-piperazina (27,4 g, 0,213 moles) y la mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos. A continuación, se añadió hidrocloreuro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (44,6 g, 0,233 moles) y la mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 20-25°C durante la noche. A continuación se añadieron agua (250 mL) y carbonato de sodio acuoso saturado (150 mL) a la suspensión agitada y se mezclaron bien. Se dejó que la mezcla bifásica resultante se sedimentara. La fase acuosa se desechó y la fase orgánica se lavó con una solución de salmuera al 50% (agua (150 mL)/salmuera (150 mL)). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, se lavó con acetonitrilo y se concentró para proporcionar (4-isopropil-piperazin-1-il)-4-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona, en forma de una base libre, en forma de un aceite de color amarillo claro.

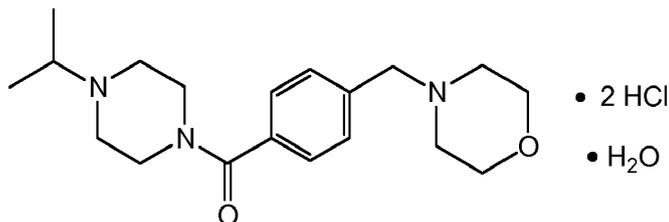
30 Etapa B: Preparación de sal succinato

La base libre preparada como en la etapa A anterior (56,2 g, 0,17 mol) se disolvió en etanol (562 mL). La mezcla resultante se calentó a aproximadamente 60-65°C. A continuación se añadió ácido succínico a la mezcla de reacción. Tras enfriar a temperatura ambiente, se observó que precipitaba un sólido. La suspensión se agitó durante 30 minutos, después se enfrió a aproximadamente 0-10°C y se agitó durante 30 minutos más. La suspensión se filtró, el sólido se recogió y se secó, para producir el compuesto del título.

La presencia del compuesto del título se confirmó mediante análisis de HPLC.

40 Ejemplo 14 (ejemplo de referencia)

(4-Isopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona)-bishidrocloruro-monohidrato

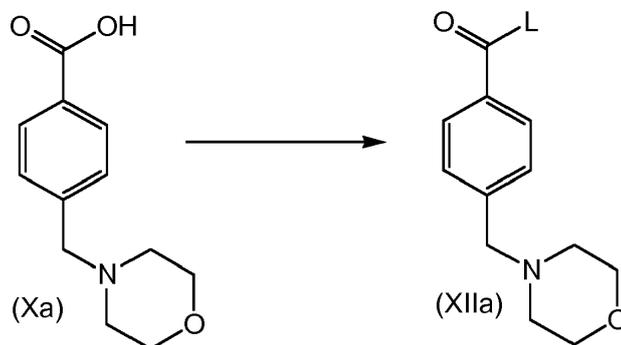


- 5 A un reactor de 18 L, equipado con un agitador suspendido, un condensador con entrada de nitrógeno, un embudo de adición y un termopar a 20°C, se le añadió succinato de (4-isopropilpiperazin-1-il)-4-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona) (976,4 g, 2,18 moles), 2-metil-tetrahidrofurilo (10,8 L) y la suspensión resultante se agitó. A la mezcla resultante, durante aproximadamente 10 minutos) se le añadió KOH acuoso al 45% (597 mL, 4,80 moles) a través de un embudo de goteo de líquido y la suspensión se agitó hasta completar la disolución. A la mezcla resultante se le añadió agua (0,5 L) para disolver la capa inferior turbia. Se dejó que se separaran las fases y después se descartó la capa acuosa inferior. A la capa orgánica superior se le añadió agua adicional (3,8 L) y la mezcla resultante se agitó durante 0,5 h. Se dejó que se separaran las capas y la capa acuosa inferior se desechó. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro (500 g), agitando durante 15 minutos. La capa orgánica se filtró para eliminar el sólido.
- 10
- 15 A la capa orgánica filtrada, durante aproximadamente 15 minutos, mientras se mantenía el reactor a 20°C, se le añadió una mezcla de HCl/IPA 5/6 N (765 mL, 3,90 moles). Se observó que un sólido precipitaba. La mezcla resultante se agitó a 20°C durante 3,5 horas. Los sólidos se filtraron a través de un embudo Büchner cubierto con una tela Dacron. El reactor se enjuagó con 2-metil-tetrahidrofurano (0,5 L) y el producto enjuagado se usó para lavar los sólidos filtrados. La torta de filtración se lavó con 2-metil-tetrahidrofurano adicional (0,5 L). La torta de filtración se dejó secar al aire durante 1 h, después se secó a 30°C a vacío (28 mm/Hg aproximadamente 3733 Pa) hasta un peso constante para producir el compuesto del título en forma de sólido cristalino de color blanco.
- 20

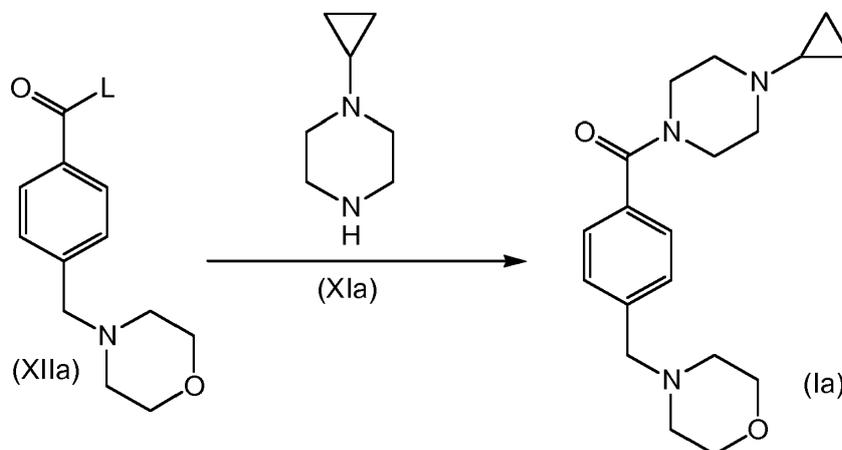
Análisis analítico: C: 54,05%, H: 8,32%, N: 9,86%, Cl: 16,65%;
Karl-Fischer: 4,82%

- 25 Si bien la memoria descriptiva anterior ilustra los principios de la presente invención, con ejemplos proporcionados con fines ilustrativos, se entenderá que la práctica de la invención abarca todas las variaciones, adaptaciones y/o modificaciones habituales que entran dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones y sus equivalentes.

o una sal, tautómero o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo; en donde que comprende

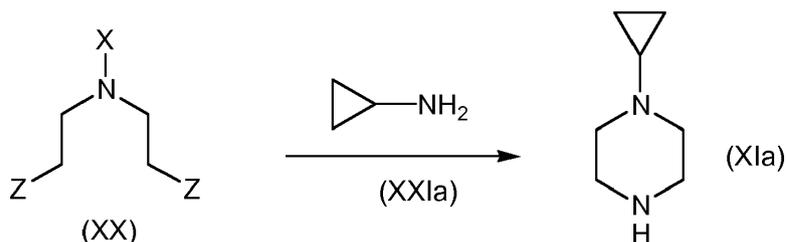


5 activar un compuesto de fórmula (Xa), para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XIIa), en donde L es un grupo eliminable;



10 hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XIIa) con un compuesto de fórmula (XIa); en presencia de una base orgánica o inorgánica terciaria; en un disolvente o mezcla de disolventes; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (Ia).

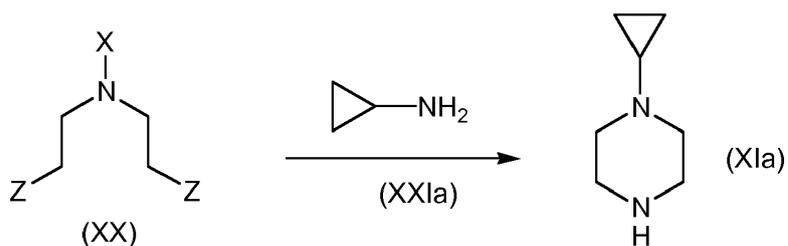
15 3. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde el compuesto de fórmula (XIa) se prepara



20 haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XX) adecuadamente sustituido, en donde X es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno seleccionado adecuadamente y en donde Z se selecciona entre grupos eliminables adecuados y en donde ambos sustituyentes Z son iguales, con un compuesto de fórmula (XXIa), en un disolvente orgánico tal como THF, tolueno, DMF, 2-metil-THF y acetonitrilo; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XIa),

25 o, cuando X es hidrógeno, haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (XX) con el compuesto de fórmula (XXIa) en forma de su sal de adición de ácido correspondiente en agua; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XIa).

4. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (XIa) que comprende



5 hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XX) adecuadamente sustituido, en donde X es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno seleccionado adecuadamente y en donde Z se selecciona entre grupos eliminables adecuados y en donde ambos sustituyentes Z son iguales, con un compuesto de fórmula (XXIa), en un disolvente orgánico tal como THF, tolueno, DMF, 2-metil-THF y acetonitrilo; Para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XIa),
10 o cuando X es hidrógeno, hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XX) con el compuesto de fórmula (XXIa) en forma de su sal de adición de ácido correspondiente en agua; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XIa).