

00584



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

PROGRAMA DE MAESTRIA Y DOCTORADO EN  
CIENCIAS QUIMICAS

"SINTESIS DE ANTAGONISTAS DE LOS  
ADRENORECEPTORES ALFA-1 PARA EL  
TRATAMIENTO DE HIPERPLASIA  
PROSTATICA BENIGNA"

T E S I S  
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:  
DOCTOR EN CIENCIAS QUIMICAS  
(QUIMICA ORGANICA)

P R E S E N T A:

M. EN C. FERNANDO PADILLA HIGAREDA

MEXICO, D. F.

2001



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## AGRADECIMIENTOS

A mis Padres Javier y Remedios.

A mi esposa Carmen.

A mis hijos Martha Yolanda y Fernando.

A mis hermanos Adriana, Francisco Javier, Juan Bernardo, Maria de Lourdes y sus respectivas familias.

A mis familiares.

A la memoria de mi tia Virginia y mi sobrino Ponchito.

A quienes me han brindado el preciado Don de la amistad.

A el gran equipo de compañeros de trabajo por su importante participación de una manera u otra en el desarrollo de este trabajo.

A Roche Bioscience por todo el apoyo recibido.

Al Dr. Angel Guzmán Sánchez por su valiosa contribución y amistad.

Al grupo de amigos y profesores que tanto me apoyaron para poder culminar este trabajo.

A todos gracias!!!

## INDICE

Portada.....	i
Abstract.....	ii
Resumen.....	iii
Indice .....	iv
Agradecimientos.....	v
Abreviaciones.....	vi
I. Introducción.....	1
II. Antecedentes.....	6
III. Discusión de Resultados Químicos.....	13
IV. Definición de Algunos Conceptos de Farmacología.....	69
V. Discusión de Resultados Farmacológicos.....	75
VI. Conclusiones.....	92
VII. Parte Experimental.....	94
VIII. Referencias.....	178

## ABSTRACT

The natural history of benign prostate hyperplasia (BPH) is a slow enlargement of fibromuscular and epithelial structures within the gland, eventually leading to obstructive urinary symptoms experienced to some extent by most men over the age of 50.

Men with benign prostatic hyperplasia can be treated not only by transurethral resection of the prostate but also with  $\alpha_1$ -adrenergic-antagonist drugs that relax prostatic smooth muscle. Urinary flow is influenced by many factors, particularly by prostatic and urethral smooth muscle tone, which is mainly controlled by  $\alpha_1$ -adrenoceptors. The medical treatment of BPH is amongst others directed towards the use of agents that block those receptors.

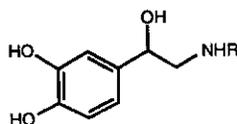
The design of new  $\alpha_1$ -antagonists for BPH has concentrated on agents producing preferential blockade of urogenital vis-a-vis vascular  $\alpha_1$ -adrenoceptors, based on selectivity for the  $\alpha_{1A}$ -adrenoceptor subtype.

In the present research work, some selective  $\alpha_{1A}$ -adrenoceptor antagonists were prepared and evaluated as drug candidates for the treatment of BPH. The aim for using selective  $\alpha_{1A}$ -adrenoceptor antagonists is the prospect of reducing the incidence of the cardiovascular side effects associated with nonselective  $\alpha_1$ -adrenoceptor antagonists.

## RESUMEN

La Hiperplasia Prostática Benigna (HPB) es una enfermedad padecida por muchos hombres, en su mayoría, mayores de 50 años, que se presenta como un crecimiento anormal de las estructuras fibromusculares y epiteliales de la próstata. Las manifestaciones clínicas incluyen síntomas de obstrucción, irritación e infección del tracto urinario y hematuria<sup>1</sup>.

Actualmente en muchos laboratorios se están sintetizando e investigando compuestos químicos terapéuticos (fármacos o medicamentos), que actúan como antagonistas de los receptores adrenérgicos  $\alpha_1$ , bloqueando la acción de dos aminas biogénicas capaces de activar todos los subtipos ( $\alpha_{1A}$ ,  $\alpha_{1B}$ ,  $\alpha_{1D}$ ) de adrenoreceptores  $\alpha$ , relajando el músculo prostático liso y liberando consecuentemente la obstrucción e irritación del tracto urinario. Estas aminas biogénicas son el neurotransmisor simpático norepinefrina (1) y la neurohormona epinefrina (2)<sup>2</sup>.



- 1 Norepinefrina (R=H)  
2 Epinefrina (R=CH<sub>3</sub>)

En la presente investigación se prepararon algunos compuestos con la finalidad de obtener un antagonista uroselectivo de una potencia y selectividad óptimos, que actúe específicamente a los adrenoreceptores del subtipo  $\alpha_{1A}$ . Estudios preclínicos sugieren que el bloqueo uroselectivo de norepinefrina, permitirá el tratamiento de Hiperplasia Prostática Benigna (HPB), con mínimos efectos cardiovasculares laterales asociados con el bloqueo de los subtipos  $\alpha_{1B}$ ,  $\alpha_{1D}$ .

## ABREVIACIONES USADAS

AIBN: 2,2'-Azobisisobutironitrilo.

Ar: Arilo.

Bn: Bencilo.

Boc: *tert*-Butoxicarbonilo.

c: Señal cuádruple del espectro de RMN  $H^1$ .

cat: Cantidad Catalítica.

CDI: Carbonildiimidazol.

d: Señal doble del espectro de RMN  $H^1$ .

*d*, D: Deuterio.

$\delta$ : Desplazamiento químico relativo a tetrametilsilicio.

D: Deuterio.

DMAP: 4-Dimetilaminopiridina.

DMF: *N,N*-Dimetilformamida.

DMSO: Dimetilsulfóxido.

EM: Espectrometría de Masas.

est: Movimiento de Estiramiento en el espectro de IR.

Et: Etilo.

HMDS: Hexametildisilazano.

IR: Infrarrojo.

*J*: Constante de acoplamiento (dada en Hz) en el espectro de RMN  $H^1$ .

IE: Impacto Electrónico.

IQ: Ionización Química.

m: Señal múltiple del espectro de RMN  $H^1$ .

$M^+$ : Ión Molecular en Espectrometría de Masas.

**MB:** 60:10:1: Diclorometano-metanol-hidróxido de amonio.

**Me:** Metilo.

**Ms:** Metansulfonilo.

***m/z*:** Relación Masa sobre Carga en el Espectro de Masas.

**NBS:** *N*-Bromosuccinimida.

**NMP:** *N*-Metil-2-pirrolidinona.

**ppm:** Partes por millón.

**q:** Señal cuántuple del espectro de RMN  $H^1$ .

**RMN  $H^1$ :** Resonancia Magnética Nuclear Protónica.

**s:** Señal simple del espectro de RMN  $H^1$ .

**SEM:** 2-Trimetilsililetoximetilo.

**t:** Señal triple del espectro de RMN  $H^1$ .

**TBAF:** Fluoruro de tetrabutilamonio.

**THF:** Tetrahidrofurano.

## INTRODUCCION

Hoy en día es común ver que muchos hombres logran vivir un período de vida superior a los 50 años. Sin embargo, se ha observado también que esta longevidad trae consigo algunos problemas de salud y existen estudios que indican que la adaptación puede tomar algunos siglos.

La llegada del siglo XXI trajo consigo un número de enfermedades relacionadas con la edad, dentro las cuales se incluyen apendicitis, infartos al miocardio, osteoporosis y enfermedades urológicas, entre las que se encuentran algunos tipos de cáncer y un número de enfermedades benignas tales como Hiperplasia Prostática Benigna (HPB) y disfunción eréctil masculina. Hasta antes de la edad de los 40, esas condiciones urológicas son poco comunes, pero la incidencia es más significativa en hombres mayores de 70 años, quienes por lo general pueden presentar al menos una de ellas. Aunque el índice de mortalidad de estas condiciones urológicas no es muy significativo, son las principales causas de una calidad de vida inferior.

Aunque la HPB tiene una historia muy remota, ésta no fue identificada sino hasta el siglo XIX y fue hasta recientemente que se descubrió un tratamiento efectivo.

Un logro importante en la investigación de las enfermedades prostáticas ha sido el entendimiento más claro de la estructura anatómica y funcionamiento de la próstata. La próstata se separa en dos zonas que son funcionalmente independientes: La zona central y la zona periférica. Estas zonas están separadas por una zona transicional, compuesta de tejido glandular, histológicamente idéntico al de la zona periférica<sup>3</sup>. Los carcinomas ocurren

principalmente en la zona periférica mientras que la HPB ocurre en el tejido glandular periuretral de la zona central.

Otra consideración importante al interpretar casos de incidencia de HPB, derivadas como resultado de algunas autopsias y series clínicas, es que no todos los casos de HPB son sintomáticos y no todos los pacientes con síntomas de tracto urinario bajo padecen HPB. No es claro cuales aspectos de la enfermedad corresponden al desarrollo de síntomas pues se ha observado que la sintomatología tiene poca correlación con el tamaño de la próstata.

Una diagnosis clínica de HPB se hace generalmente durante una cirugía o durante una autopsia, basándose en ciertos criterios clínicos de diagnóstico. Estos tipos de diagnosis están asociados con errores potenciales y ninguno ha definido claramente una población particular masculina que presente mayor incidencia de HPB (población de alto riesgo), en la cual las estadísticas puedan basarse para establecer índices de manifestación y prevalencia. Hasta tiempos recientes, la mayor parte del conocimiento de prevalencia de HPB proviene de series de autopsias; sin embargo, sólo a algunos pacientes selectos se les practica la autopsia y la conclusión acerca de la prevalencia de HPB puede ser controversial<sup>4</sup>.

El resultado de algunos estudios indica que la HPB es muy común en hombres mayores de 50 años y el criterio histológico para la HPB se cumple en el 88% de los hombres mayores de 80 años.

El índice de mortalidad por HPB ha disminuido notablemente en la mayoría de los países desarrollados<sup>5</sup>. En el período de 1950-1954, el índice más alto de mortalidad por HPB fue de 22.9 por 100,000 en Dinamarca. En este mismo período, 17 de 24 países

tuvieron un índice de mortalidad más alto de 10 por 100,000. En el lapso de 1985-1989, datos disponibles de 61 países muestran que solamente uno (San Vicente y Granadinas) tuvo una mortalidad mayor a 10 por 100,000. Esta disminución es más notable en países desarrollados occidentales como Estados Unidos de América, Canadá, Australia, Nueva Zelanda y países de Europa occidental. Índices altos de mortalidad aún se observan en países de Sudamérica y en una parte del Caribe.

En otros estudios, algunos autores indican que los síntomas del tracto urinario bajo son altamente no-específicos y pueden ser incrementados por factores totalmente ajenos a condiciones prostáticas. Tales factores, incluyen dieta, consumo de fluidos, consumo de alcohol, y efectos anticolinérgicos de algunos medicamentos de uso común. Por todas esas razones, es difícil elaborar conclusiones acerca del origen de la enfermedad a partir de comparaciones de síntomas transculturales. Las comparaciones sintomáticas son al menos útiles en la descripción de problemas percibidos por los pacientes en esta área médica, en análisis nacionales estas comparaciones pueden contribuir al mejoramiento de los métodos para el estudio de condiciones urológicas.

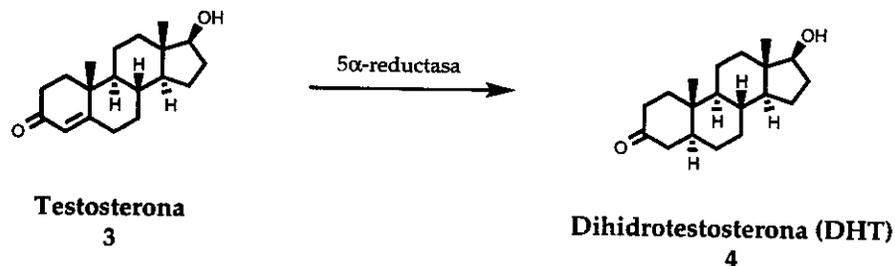
El origen de la HPB es indudablemente multifactorial, pero aún no es claramente entendido. La edad avanzada y la presencia de testículos funcionales son los dos factores mejor establecidos para el desarrollo de HPB, aunque ambos requieren de un estudio más profundo de su ruta causal. Además, estas observaciones no ofrecen perspectivas de prevención. El papel de los testículos en el desarrollo de HPB se conoce desde hace más de un siglo. Hombres que han sido castrados antes de la pubertad no desarrollan HPB<sup>6</sup>.

Actualmente, se acepta la teoría de que este fenómeno está relacionado con la habilidad de los testículos para producir andrógenos y, en menor escala, estrógenos. La

próstata depende enormemente de los andrógenos para su crecimiento y para su integridad estructural y funcional<sup>7</sup>.

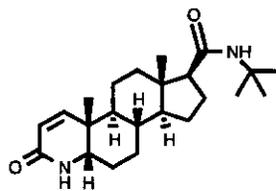
El principal andrógeno, la testosterona (3), se convierte a dihidrotestosterona (DHT) (4) en la próstata, Esquema 1.

**Esquema 1.**



Esta conversión está mediada por la enzima 5 $\alpha$ -reductasa tipo 2. La acción de la DHT se lleva a cabo por interacción con el receptor-andrógeno.

Es conocido que hombres con defectos genéticos relacionados con la acción de los andrógenos, como es la deficiencia de 5 $\alpha$ -reductasa tipo 2 o mutación de receptores andrógenos, no desarrollan HPB, aunque presentan niveles normales de testosterona<sup>7,8,9,10</sup>. Se conoce que se puede generar una regresión del tamaño de la próstata en hombres con HPB por inhibición de la 5 $\alpha$ -reductasa con finasterida (5)<sup>11</sup>.



**Finasterida**

5

Esos descubrimientos confirman un papel específico de la DHT en la patogénesis de HPB. Es claro, sin embargo, que otros factores bioquímicos juegan también un papel importante en el progreso de la enfermedad. Receptores tanto adrenérgicos- $\alpha$  como colinérgicos están presentes en los músculos prostáticos lisos y cuello de la vejiga. Los receptores adrenérgicos- $\alpha$  prostáticos se han dividido en varios subtipos; receptores- $\alpha_1$ , receptores- $\alpha_2$ , siendo específicamente el subtipo  $\alpha_{1A}$  el principal responsable de las propiedades contráctiles de los adenomas prostáticos humanos<sup>12,13</sup>.

A partir de estos descubrimientos, numerosas pruebas clínicas han demostrado que los antagonistas de los receptores adrenérgicos- $\alpha$  pueden reducir los síntomas de HPB y mejorar la velocidad de flujo urinario<sup>1</sup> demostrando la importancia de un componente dinámico de HPB relacionado con el tono del músculo liso.

## ANTECEDENTES

A continuación se presentan los tratamientos disponibles mas comunes para el tratamiento de la HPB, se presentan también algunas ventajas y desventajas de los mismos.

### **Tratamientos Quirúrgicos.**

Hasta hace algunos años, los tratamientos disponibles implicaban intervenciones quirúrgicas, de las cuales las más ampliamente usadas son:

- 1. La cirugía o resección transuretral.** Es la más común, a la fecha aún se realizan aproximadamente 500,000 al año en el mundo entero.
- 2. La cirugía abierta o prostatotomía.** Practicada en los casos más extremos.

Algunas otras técnicas más modernas o en etapas exploratorias son:

- 3. Termoterapia por Microondas.**
- 4. Radiofrecuencia emitida por una electrodo de aguja.**
- 5. Prostatotomía Laser.**
- 6. Prostatotomía Electroquirúrgica.**
- 7. Criogenia (terapia a bajas temperaturas usando Nitrógeno líquido)**

Pros y contras de los tratamientos quirúrgicos:

- Es el método más eficiente a la fecha para tratamiento de HPB.
- Presenta un bajo índice de mortalidad.
- Puede presentar complicaciones como infecciones, sangrado y menos comunmente impotencia, hasta en un 18% de los pacientes.
- Recurrencia del problema en el 15% de los pacientes.

### **Tratamientos Farmacológicos.**

Actualmente, en muchos laboratorios se están sintetizando e investigando compuestos químicos (fármacos) que pretenden convertirse en medicinas útiles para mejorar la calidad de vida de los pacientes con este problema, sin tener que recurrir a métodos quirúrgicos.

**-Inhibición de la enzima 5 $\alpha$ -reductasa:**

El descubrimiento de que personas con deficiencias de dihidrotestosterona (DHT) (4), no desarrollan HPB, abrió una nueva posibilidad en el tratamiento de esta enfermedad. También, se descubrió que al inhibir la acción de la enzima 5 $\alpha$ -reductasa, se reducían los niveles de DHT (4) en el tejido prostático, sin disminuir el nivel de testosterona (3) en la sangre. Se observó que los pacientes tratados con Finasterida presentaban una disminución en el tamaño de la próstata, sin afectar la función sexual o presentar crecimiento del busto, como en el caso de la disminución de otros andrógenos.

Pros y contras del tratamiento con Finasterida (5):

-Disminución del tamaño de la próstata en un 30-40%.

-Efectos secundarios: falta de apetito sexual, problemas de impotencia, problemas de eyaculación, posibles efectos a largo plazo.

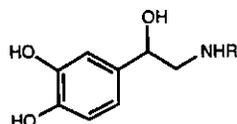
**-Antagonistas de los receptores adrenérgicos  $\alpha_1$ .**

El flujo urinario se ve afectado por un alto número de factores, destacando el tono del músculo liso prostático y uretral, el cual es controlado principalmente por adrenoreceptores- $\alpha$ . El tratamiento médico de HPB es, entre otros, dirigido hacia el uso de agentes que bloquean esos receptores.

El bloqueo con antagonistas de los receptores adrenergicos  $\alpha_1$  tiene como finalidad la inhibición de la acción de dos aminas biogénicas capaces de activar todos los subtipos

( $\alpha_{1A}$ ,  $\alpha_{1B}$ ,  $\alpha_{1D}$ ) de adrenoreceptores- $\alpha$ , lo cual constituye hoy en día un muy importante mecanismo terapéutico para combatir la hiperplasia prostática benigna (HPB).

Estas aminas biogénicas son el neurotransmisor norepinefrina (1) y la neurohormona epinefrina (2)<sup>2</sup>, que además pertenecen al grupo conocido como catecolaminas por poseer en su estructura una molécula de catecol unido mediante una cadena de dos átomos de carbono a un grupo amino.



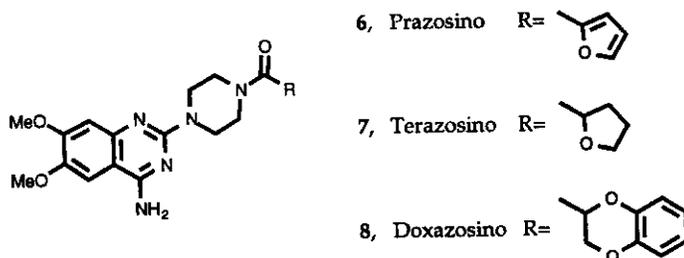
1, Norepinefrina (R=H)  
2, Epinefrina (R=CH<sub>3</sub>)

Basado en algunos datos disponibles sobre fármacos selectivos para los adrenoreceptores- $\alpha_1$ , se sabe que la próstata humana contiene adrenoreceptores  $\alpha_{1A}$  y  $\alpha_{1B}$  en una relación aproximada de 70 y 30%, respectivamente, en donde los  $\alpha_{1A}$ -adrenoreceptores parecen dominar<sup>14</sup>. Datos recientes, sugieren el papel funcional de otro subtipo designado como adrenoceptor  $\alpha_{1L}$ <sup>15</sup>.

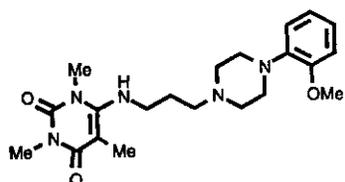
El diseño de nuevos antagonistas de receptores  $\alpha_1$  para el tratamiento de HPB se ha concentrado en agentes que producen un bloqueo preferencial o selectivo de los adrenoreceptores- $\alpha$  urogenitales, sin producir efectos cardiovasculares laterales<sup>16</sup>.

La mayoría de los antagonistas conocidos, de los  $\alpha$ -adrenoreceptores presentan una similitud estructural con las catecolaminas<sup>2</sup>.

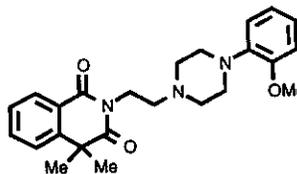
El primer ejemplo es el que involucra a las quinazolinas, las cuales son antagonistas de los adrenoreceptores- $\alpha$ , usados para el tratamiento de hipertensión y HPB. Las quinazolinas que actualmente se usan para tratamiento de HPB son: Prazosino (6), Terazosino (7) y Doxazosino (8).



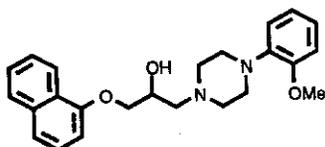
Las fenilalquilaminas es otra clase estructural de antagonistas de los adrenoreceptores- $\alpha_1$ . Particularmente, los compuestos que presentan el fragmento (2-metoxifenil)piperazina, como en los siguientes casos, son los más utilizados: 5-metilurapidilo (9), ARC-239 (10), naftopidilo (11), SL89.0591 (12), y REC 15/2739 (13), de los cuales los tres últimos están siendo desarrollados para uso en HPB. La indoramina (14), la cual contiene unidos los sistemas cíclicos de piperidina e indol, se utiliza también clínicamente para el tratamiento de HPB.



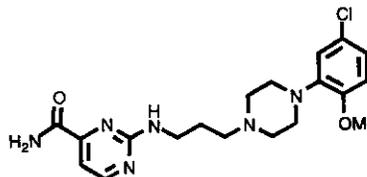
9, 5-Metilurapidilo



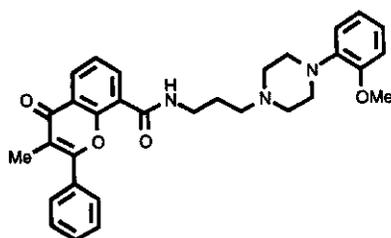
10, ARC-239



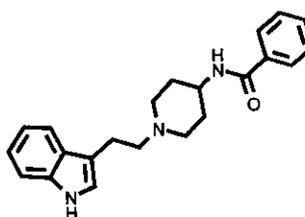
11, Naftopidilo



12, SL 89.0591



13, Rec 15/2739



14, Indoramina

Por lo mencionado anteriormente, se puede apreciar que se han realizado contribuciones muy importantes en la síntesis de compuestos útiles para el tratamiento de HPB mediante el bloqueo de los adrenoreceptores- $\alpha_1$ . Sin embargo, debido a la falta de selectividad por algún subtipo específico de adrenoreceptores- $\alpha_1$ , todos los antagonistas usados en el tratamiento de HPB pueden producir efectos cardiovasculares secundarios, entre los cuales se encuentran síncope, confusión e hipotensión ortostática. Todas estas

desventajas están relacionadas con el bloqueo de adrenoreceptores- $\alpha_1$  vasculares. Este fenómeno no es extraño, ya que la mayoría de estos antagonistas fueron inicialmente preparados como agentes antihipertensivos<sup>2</sup>.

El objetivo de la presente tesis consiste en la síntesis en el laboratorio de varias sustancias, con el fin de encontrar un compuesto antagonista potente y selectivo que actúe exclusivamente sobre los adrenoreceptores- $\alpha_{1A/L}$ . Se pretende con ésto, buscar fármacos que produzcan un bloqueo específico de norepinefrina en la parte baja del tracto urinario y sirva, a su vez, para el tratamiento de Hiperplasia Prostática Benigna (HPB) reduciendo los efectos cardiovasculares laterales.

En la primera etapa de la investigación, se preparan en el laboratorio algunos compuestos con las características estructurales necesarias, para que el compuesto genere una respuesta en los adrenoreceptores- $\alpha_1$  y se hacen las pruebas biológicas correspondientes. Para esta primera etapa, se hace un análisis de las características presentes en los compuestos que se describen en la literatura y que, se sabe, presentan el tipo de respuesta que se está buscando.

Otro de los objetivos de esta primera etapa es generar una base de datos biológicos que sirva como punto de partida para evaluar si las modificaciones estructurales realizadas en etapas subsecuentes están conduciendo a compuestos más potentes y con mayor selectividad.

La segunda etapa consiste en una evaluación de los resultados de las pruebas biológicas generadas por los compuestos de la primera etapa y, de esta manera, hacer predicciones sobre las modificaciones estructurales necesarias para la preparación de un compuesto líder. Esta etapa es la más complicada pues el descubrimiento del compuesto

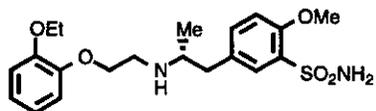
líder requiere la preparación de una considerable cantidad de moléculas nuevas. En esta segunda etapa se comprueba que las modificaciones que en alguna clase de compuestos producen una sustancia con un mejor perfil biológico, en otra clase análoga ocasionan la pérdida total de actividad o selectividad.

La tercera y última etapa consiste en realizar un minucioso estudio del perfil biológico del compuesto líder. Se realizan estudios adicionales de toxicidad, estudios farmacocinéticos y pruebas de concepto para verificar que el compuesto ejerce la función que se pretende, haciendo pruebas no sólo en tejidos animales sino también en tejidos humanos, para llegar al compuesto con el perfil deseado.

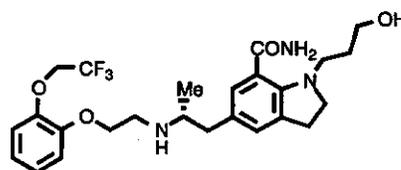
## DISCUSION DE RESULTADOS QUIMICOS

### Síntesis de la primera serie de compuestos de cadena abierta

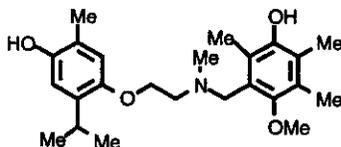
A continuación se presentan las estructuras de algunos compuestos antagonistas conocidos en la literatura y que sirvieron de modelo para la preparación de una primera serie de compuestos de cadena abierta.



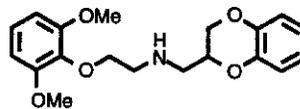
15, (R)-(-)-tamsulosino



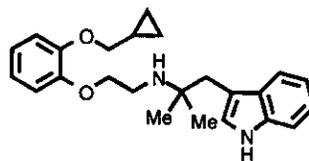
16, KMD-3213



17, JTH-601

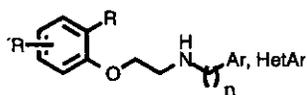


18, WB-4101



19, RS-17053

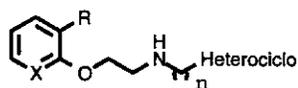
Como se puede apreciar, en los compuestos 15-19 se encuentra presente el fragmento estructural común fenoxietilamina 20.



R, R' = Alquilo, O-alquilo

Estructura común para los  
compuestos de cadena abierta  
20

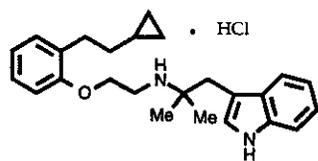
Los primeros compuestos que se prepararon se formaron teniendo como modelo el fragmento común 20, solamente se hizo más general para incluir algunos otros heterociclos aromáticos, como la piridina, quedando la fórmula general 21.



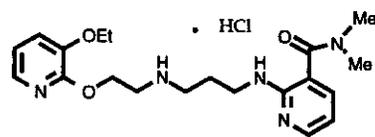
X = CH, N.  
R = Alquilo, O-alquilo

Ariloxietilaminas 21.

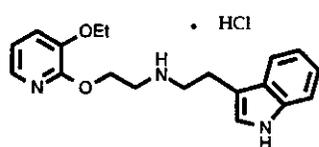
Así, se obtuvieron los compuestos **22-28**, con la estructura que se muestra a continuación. Se muestra también, el número de compuesto en el sistema de numeración de Roche. Las rutas sintéticas para los compuestos **22-28** se describen en los Esquemas 2-5.



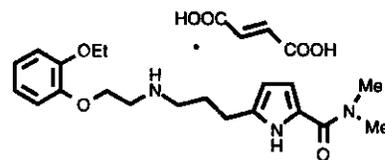
**22**, RO107-9913/190



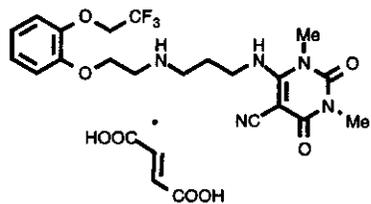
**23**, RO105-4108/190



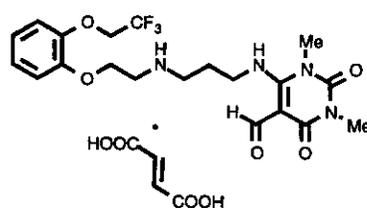
**24**, RO101-6600/190



**25**, RO105-7085/360



**26**, RO104-7868/360



**27**, RO105-7700/360

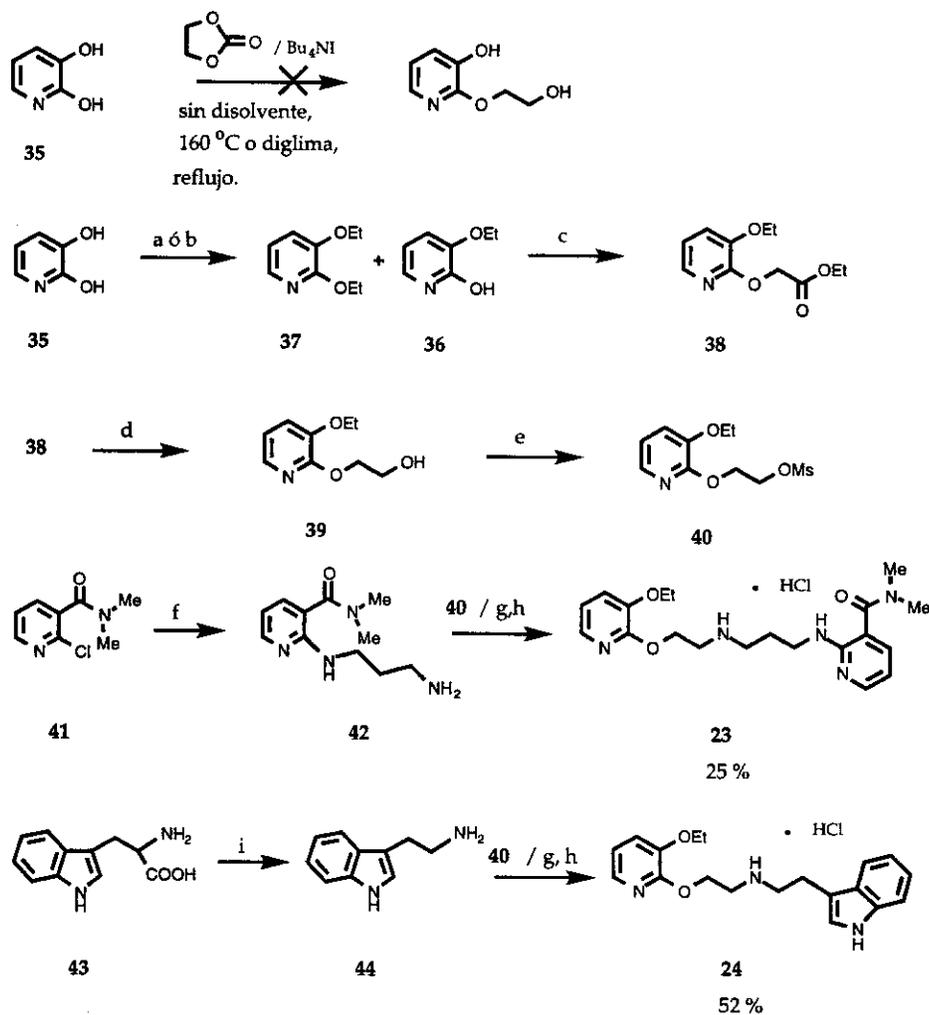


El compuesto **30** se preparó por medio de la desmetilación del anisol **29**, la cual se intentó primeramente con isopropantolato de sodio en dimetilformamida a 120 °C por 40 horas, pero el rendimiento del fenol **30** fue solamente de 38%, recuperándose 15% del material de partida. Posteriormente, se intentó con un tiolato de sodio menos impedido estéricamente, tal como etantolato de sodio bajo las mismas condiciones. A las 18 horas ya no se observó material de partida por cromatografía en capa fina y el producto deseado se aisló en 95% de rendimiento. El fenol **30** se alquiló con bromoacetato de etilo, empleando dos condiciones de reacción, probadas simultáneamente: con carbonato de potasio como base en acetona a reflujo por 24 horas, o bien, usando hidróxido de sodio como base en dimetilformamida a temperatura ambiente por 1 hora. Los resultados fueron excelentes en ambos casos, 94 y 92% respectivamente, del éster correspondiente **31**. El éster se redujo al alcohol **32** al ser tratado con hidruro de litio y aluminio a -20 °C en tetrahidrofurano por una hora, dando el alcohol deseado **32** en 94% de rendimiento.

El alcohol **32** se convirtió al metansulfonato correspondiente **33**, por tratamiento con cloruro de metansulfonilo en diclorometano, usando trietilamina como base a -10 °C por 1 hora, obteniéndose el mesilato **33** en un 95% de rendimiento. El mesilato **33** se acopló con la amina **34** (la cual se preparó a partir de gramina de acuerdo a la técnica descrita por Kreighbaum et al.<sup>17</sup>), usando carbonato de potasio como base y una cantidad catalítica de yoduro de potasio en dimetilformamida a 85 °C por 6 horas, obteniéndose el producto deseado en 68% de rendimiento. El compuesto obtenido se transformó en el clorhidrato **22** en 81% al ser tratado con una solución de cloruro de hidrógeno en éter etílico. Este clorhidrato se envió a pruebas biológicas.

Por otro lado, la preparación de los compuestos **23** y **24** se muestra en el Esquema 3:

**Esquema 3.**



**Condiciones de reacción.** (a)  $\text{Et}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , acetona, reflujo, 12 h, 5% + producto dietilado 37 (10%) + materia prima (20%); (b)  $\text{EtBr}$ ,  $\text{KOH}$ ,  $\text{MeOH}$ , reflujo, 3 h, 44%+ producto dietilado 37 (10%) + materia prima (10%); (c)  $\text{NaOH}$ ,  $\text{BrCH}_2\text{COOEt}$ ,  $\text{DMF}$ , 25 °C, 40 h, 43%; (d)  $\text{LiAlH}_4$ , -10 °C,  $\text{THF}$ , 1 h, 55%; (e)  $\text{MsCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , -20 °C; (f) 1,3-propilendiamina, 10 equivalentes, 100 °C, 3h, 92%; (g)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{NaI}$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , reflujo, 10-24 h; (h)  $\text{HCl-Et}_2\text{O}$ ; (i) Tetralina,  $\text{Et}_2\text{CO}$  (cat.), reflujo, 12 h, 52%.

El compuesto **39** se intentó preparar introduciendo el grupo 2-hidroxietilo a la 2,3-dihidroxipiridina **35** en el oxhidrilo de la posición 2, para lo cual se intentaron dos condiciones de reacción; tratamiento con carbonato de etileno, en presencia de cantidades catalíticas de yoduro de tetrabutilamonio a 160 °C sin disolvente; condiciones usadas para fenoles<sup>18</sup>, pero en este caso sólo se recuperó la materia prima. Posteriormente, se intentó repetir la reacción con los reactivos antes mencionados, empleando diglima como disolvente y calentando a reflujo, pero solamente se observó descomposición de **35**.

Entonces, se decidió cambiar la estrategia y tratar de alquilar en primera instancia el hidroxilo de la posición 3 del compuesto **35**, para lo cual se llevó a cabo la alquilación, empleando carbonato de potasio con sulfato de etilo en acetona a reflujo. Se obtuvo el compuesto deseado **36** solamente en 5% de rendimiento y se obtuvo el producto dialquilado **37** en 10% de rendimiento, además de recuperar 20% del material inicial. En vista de los resultados, se intentó la reacción con hidróxido de potasio, bromuro de etilo en metanol, calentando a reflujo; el rendimiento del producto deseado se incrementó al 44%, el compuesto dietilado **37** se obtuvo en 10% y sólo se recuperó un 10% del material de partida.

El oxhidrilo de la posición C-2 en el compuesto **36** se intentó alquilar con bromoacetato de etilo y carbonato de plata en benceno a 40 °C, después de varias horas sólo se recuperó la materia prima, lo mismo ocurrió al incrementar la temperatura de reacción. Posteriormente, se intentó la reacción con hidróxido de sodio y bromoacetato de etilo en dimetilformamida a temperatura ambiente por 40 horas. Se obtuvo el compuesto deseado **38** en 43% de rendimiento.

El grupo éster del compuesto **38** se redujo al alcohol **39** con hidruro doble de litio y aluminio en THF en 55% de rendimiento. El alcohol **39** se convirtió en el mesilato **40** al ser tratado con cloruro de metansulfonilo y trietilamina en diclorometano. Una vez teniendo el mesilato **40** se llevó a cabo la síntesis de las aminas como se describe a continuación.

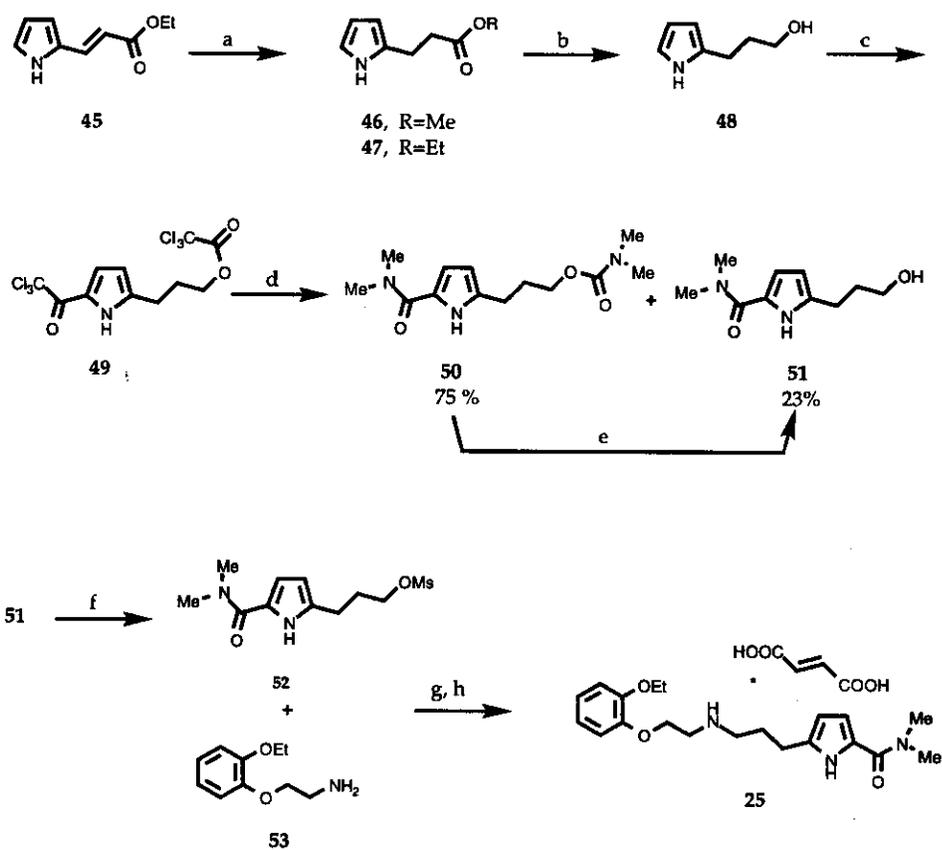
La amina **42** se preparó a partir de la piridina **41**<sup>19</sup>, la cual se hizo reaccionar con 10 equivalentes de 1,3-propilendiamina sin disolvente a 100 °C por 3 horas, obteniéndose la amina **42** en 92% de rendimiento. Aunque la triptamina **44** es un producto comercial, ésta se preparó a partir de triptofano (**43**) mediante calentamiento en tetralina a reflujo con cantidades catalíticas de dietilacetona.

El mesilato **40** se acopló primeramente con la amina **42** bajo las siguientes condiciones: carbonato de potasio, cantidades catalíticas de yoduro de sodio en acetonitrilo a reflujo, obteniéndose el producto deseado en 25% de rendimiento, el cual se transformó en el clorhidrato correspondiente **23** y fue enviado a pruebas biológicas.

Posteriormente, el mesilato **40** se acopló con la triptamina **44** bajo las condiciones descritas para la preparación de **23**, obteniéndose el compuesto deseado en 52% de rendimiento, el cual se transformó en el clorhidrato correspondiente **24** y se envió a pruebas biológicas.

La preparación del compuesto **25** se muestra en el Esquema 4:

Esquema 4.



**Condiciones de reacción.** (a)  $H_2$ , Pd/C, MeOH, 25 °C, 6 h, 55%; (b)  $LiAlH_4$ , THF, 0 °C, 1 h, 92%; (c)  $CCl_3COCl$ ,  $Et_2O$ , 25 °C, 6 h, 85%; (d)  $Me_2NH$ ,  $C_6H_6$ , 10 °C, 1.5 h; (e)  $K_2CO_3$ , MeOH, reflujo, 72 h, 37%; (f)  $MsCl$ ,  $Et_3N$ ,  $CH_2Cl_2$ , 0 °C; (g)  $K_2CO_3$ , NaI,  $CH_3CN$ , reflujo, 24 h, 47-53%; (h)  $(E)$ - $(CHCOOH)_2$ , MeOH, 25 °C.

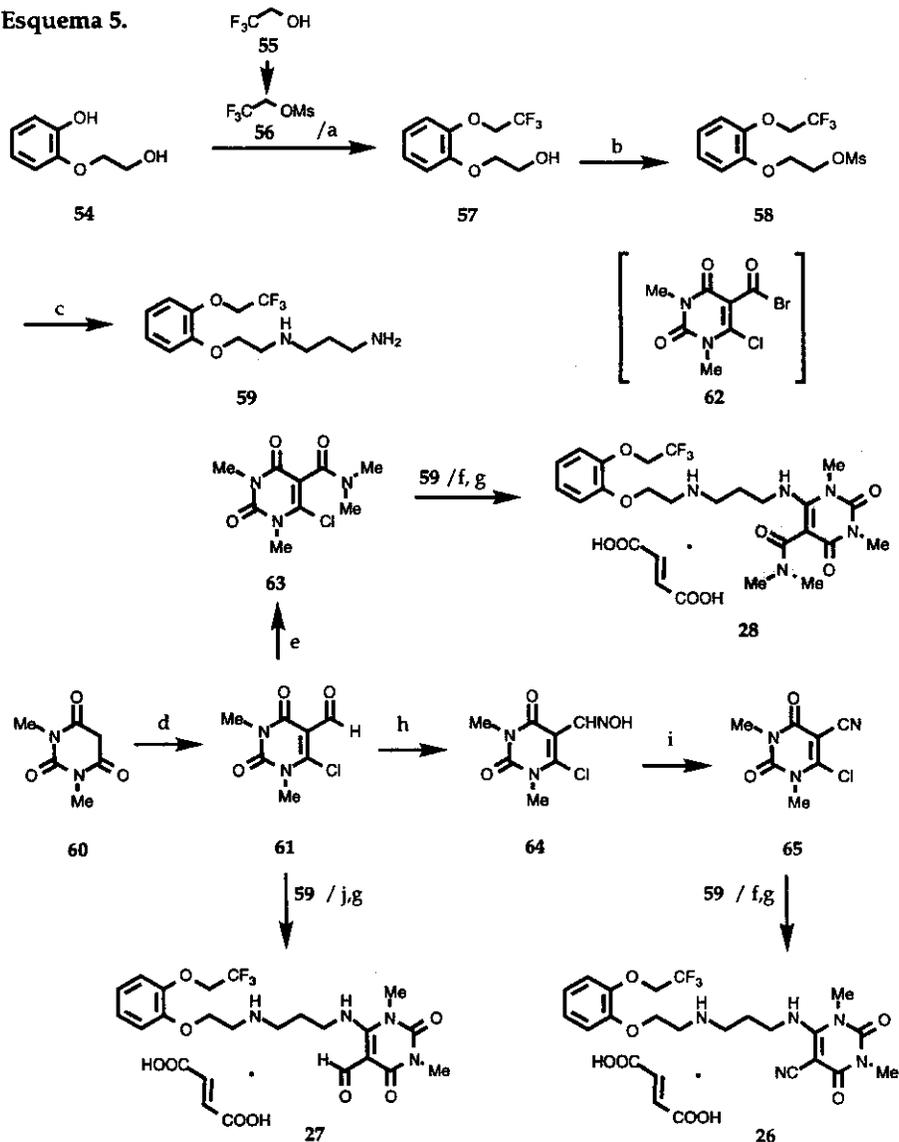
Para la preparación del mesilato **52** se tomó como material de partida el pirrol **45**<sup>20</sup>. El doble enlace del compuesto **45** se redujo empleando paladio sobre carbón al 10% en metanol con hidrógeno a presión atmosférica. El producto reducido se obtuvo como una mezcla de los ésteres metílico **46** (producto de transesterificación) y etílico **47** en rendimiento combinado del 55%.

La mezcla de ésteres se redujo con hidruro doble de litio y aluminio en tetrahidrofurano a 0 °C, obteniéndose como único producto el alcohol **48** en 92% de rendimiento. El alcohol **48** se hizo reaccionar con dos equivalentes de cloruro de tricloroacetilo en éter a temperatura ambiente, obteniéndose el producto ditricloroacetilado **49** en 85% de rendimiento. El compuesto **49** se trató con un exceso de dimetilamina en benceno a 10°C obteniéndose el alcohol **51** en 23% de rendimiento, acompañado de 75% del uretano **50**, el cual a su vez se transformó en el alcohol **51** en 37% de rendimiento al ser tratado con carbonato de potasio en metanol a reflujo.

El alcohol **51** se transformó en el mesilato **52** al hacerse reaccionar con cloruro de metansulfonilo y trietilamina en diclorometano. El mesilato **52** se hizo reaccionar con la amina **53**, bajo las siguientes condiciones: carbonato de potasio y cantidades catalíticas de yoduro de sodio en acetonitrilo a reflujo. De esta manera se obtuvo el compuesto deseado, el cual por razones de estabilidad, se transformó en el fumarato correspondiente **25** al ser tratado con ácido fumárico en metanol a temperatura ambiente. El compuesto **25** se envió a pruebas biológicas.

La preparación de los compuestos **26-28** se muestra en el Esquema 5:

Esquema 5.



**Condiciones de reacción.** (a) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF, 100 °C, 24 h, 27% + m.p. 33%; (b) MsCl, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C; (c) 1,3-propilendiamina, 10 equivalentes, CH<sub>3</sub>CN, reflujo, 36 h, 43%; (d) POCl<sub>3</sub>, DMF, reflujo, 45 min; 70%; (e) (i) NBS, AIBN, CCl<sub>4</sub>, reflujo, 0.5 h; (ii) Me<sub>2</sub>NH, -78 °C, 3 h; (f) MeOH, reflujo, 1-12 h, 44-82%; (g) (E)-(CHCOOH)<sub>2</sub>, MeOH, 25 °C, 68-77 %; (h) NH<sub>2</sub>OH-HCl, KOH, MeOH, 10 °C, 42%; (i) POCl<sub>3</sub>, 25 °C, 2h, 68%; (j) sin disolvente, 120 °C, 1 h, 15%.

Para la síntesis de la diamina **59**, se preparó el mesilato **56** a partir de trifluoroetanol **55** bajo las condiciones descritas por Crossland y Servis<sup>21</sup>. El diol **54** se preparó bajo las condiciones descritas por Yamaguchi, K. et al.<sup>18</sup> El mesilato **56** se hizo reaccionar con el diol **54**, en presencia de carbonato de potasio y en solución de dimetilformamida, para dar el alcohol **57** en 27% de rendimiento y recuperando 33% del alcohol inicial **54**.

El alcohol **57** se convirtió en el mesilato **58** al ser tratado con cloruro de metansulfonilo y trietilamina en diclorometano a 0 °C. El tratamiento del mesilato **58** con 10 equivalentes de 1,3-propilendiamina en acetonitrilo a reflujo, dio la diamina **59** en 43% de rendimiento.

Los compuestos clorados **61**, **63** y **65** se prepararon a partir del ácido dimetilbarbitúrico **60**. El compuesto **61** fue preparado bajo las condiciones descritas por Prajapati, D. y Sandhu, J. S.<sup>22</sup> para lo cual **60** se trató con oxiclورو de fósforo en dimetilformamida a reflujo para dar el aldehído **61** en 70% de rendimiento.

Posteriormente, el compuesto **61** se trató con *N*-bromosuccinimida (NBS) y azaisobutironitrilo (AIBN) en tetracloruro de carbono a reflujo generando el bromuro de ácido intermediario **62**, el cual sin tratamiento adicional se diluyó con diclorometano y se hizo reaccionar con dimetilamina a -78 °C para dar la amida **63** en 22% de rendimiento.

Finalmente, para la preparación del nitrilo **65** se siguió la secuencia descrita por Prajapati, D. y Sandhu, J. S.<sup>22</sup> en la cual el compuesto **61** se trató con clorhidrato de

hiroxilamina e hidróxido de potasio en metanol a 10 °C, para generar la oxima **64** en 42% de rendimiento.

La oxima **64** se trató con oxiclورو de fósforo a temperatura ambiente para generar el nitrilo **65** en 68% de rendimiento.

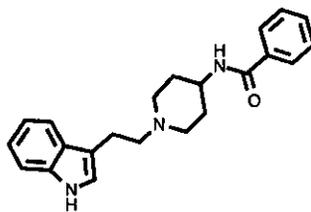
Los compuestos **61**, **63** y **65** se acoplaron con la diamina **59** como se describe a continuación:

Se trató de acoplar el aldehído **61** con **59** empleando las condiciones normales para este tipo de acoplamiento en presencia de carbonato de potasio en acetonitrilo a reflujo; sin embargo, en este caso sólo se observaron productos de descomposición. Se intentó entonces el acoplamiento con las dos materias primas mediante calentamiento durante una hora a 120 °C sin base, ni disolvente, obteniéndose el producto de acoplamiento en 9% de rendimiento. Este rendimiento ya no se optimizó pues se tenía material suficiente para ser transformado en el fumarato correspondiente **27** y ser enviado a pruebas biológicas.

Los siguientes dos acoplamientos se llevaron a cabo entre la diamina **59** y la amida **63**, así como con el nitrilo **65**, al ser calentados en metanol a reflujo, dando los productos de acoplamiento correspondientes en 44% y 82% de rendimiento, respectivamente. Estos compuestos se transformaron en los fumaratos **28** y **26** y se enviaron a pruebas biológicas.

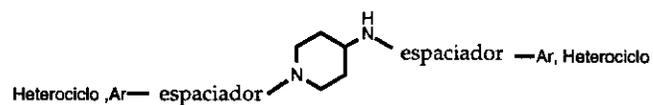
**Síntesis de la segunda serie de compuestos, introducción del fragmento 4-aminopiperidina:**

A continuación se presenta la estructura de la Indoramina **14**, potente antagonista conocido, y que sirvió de modelo para la preparación de algunos compuestos que contienen el fragmento 4-aminopiperidina en la parte central de la molécula.



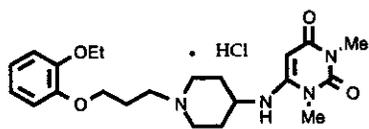
**14**, Indoramina

La estructura general de los compuestos que se prepararon, teniendo como modelo a **14**, se muestra en la estructura general **66**.

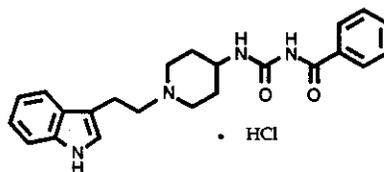


Esqueleto común de  
las 4-aminopiperidinas  
preparadas  
**66**

Las estructuras de los dos compuestos **67** y **68** que se prepararon conteniendo el fragmento común **66**, se muestran a continuación, y las rutas sintéticas de su preparación se describen en los Esquemas 6 y 7.



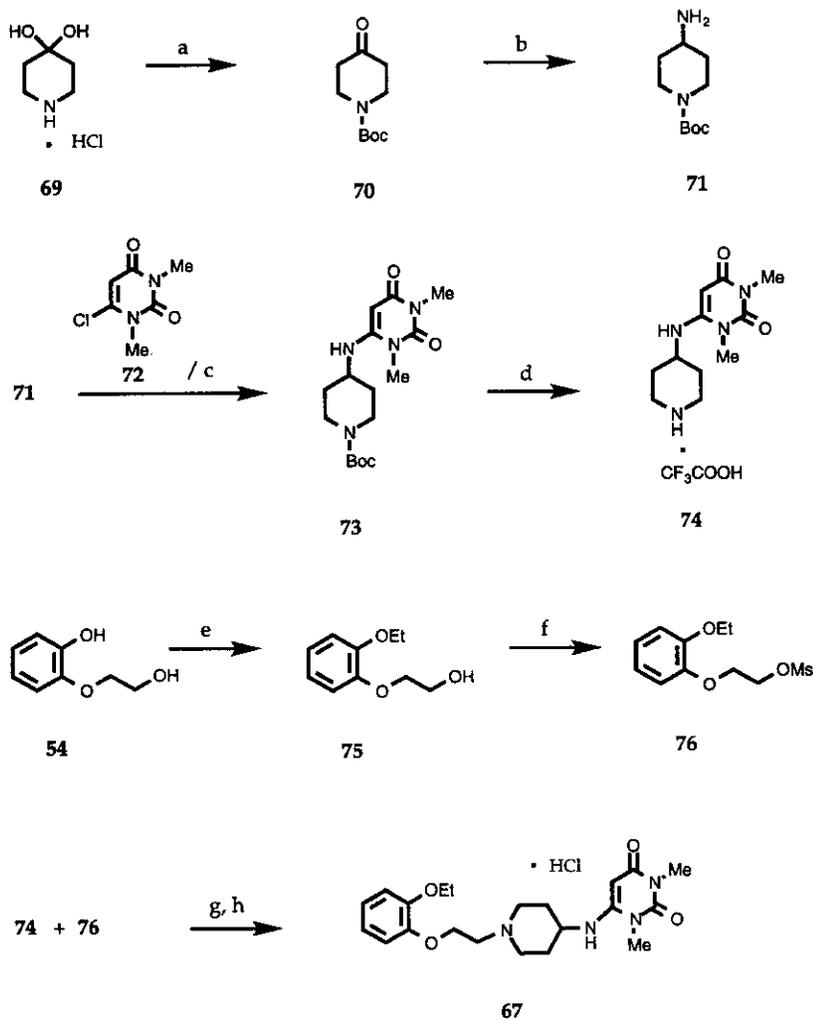
**67**, RO105-4600/190



**68**, RO105-7971/190

La preparación del compuesto **67** se muestra en el Esquema 6:

Esquema 6.



**Condiciones de reacción.** (a)  $\text{Boc}_2\text{O}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , DMF,  $25^\circ\text{C}$ , 18 h, 86%; (b)  $\text{NH}_4\text{OAc}$ , KOH,  $\text{NaBH}_3\text{CN}$ , MeOH, reflujo 12 h, 49%; (c)  $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , reflujo, 72 h, 34%; (d)  $\text{CF}_3\text{COOH}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0-25^\circ\text{C}$ , 4 h, 95%; (e)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , EtCl, DMF,  $75^\circ\text{C}$ , 18 h, 55%; (f) MsCl,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-5$  to  $0^\circ\text{C}$ , 1 h, no requiere purificar; (g)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , NaI,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , reflujo, 24 h 30%; (h) HCl-Et<sub>2</sub>O.

La piperidona protegida **70**, se preparó al tratar el clorhidrato del hidrato de la piperidona **69**, disponible comercialmente, con carbonato de di-*tert*-butilo, usando trietilamina como base en dimetilformamida a temperatura ambiente por 18 horas, obteniéndose la *N-tert*-butoxicarbonilpiperidona **70** en 86% de rendimiento.

Posteriormente, se llevó a cabo una aminación reductiva en el carbonilo de la piperidona **70** al tratar ésta con acetato de amonio, hidróxido de potasio como base en metanol y, posteriormente, adicionando cianoborohidruro de sodio. Se obtuvo la 4-aminopiperidina **71** en 49% de rendimiento.

En el primer intento por preparar **73**, un equivalente de la amina **71** se acopló con un equivalente del compuesto clorado **72**, comercialmente disponible, usando carbonato de potasio como base en acetonitrilo a reflujo por 72 horas; sin embargo, en este caso se obtuvo el producto deseado contaminado con impurezas difíciles de eliminar, aún después de varios intentos de purificación.

Entonces, se decidió repetir la reacción de acoplamiento empleando ahora 2 equivalentes de la amina **71** y un equivalente del compuesto clorado **72**, bajo las condiciones usadas en el intento anterior y en este caso se logró obtener el compuesto **73** puro en 34% de rendimiento.

El grupo protector del nitrógeno de la piperidina **73** se removió, tratándola con ácido trifluoroacético en cloruro de metileno de 0 °C a temperatura ambiente por 4 horas, para dar la sal del ácido trifluoroacético de la piperidina **74** en 95% de rendimiento, la cual se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

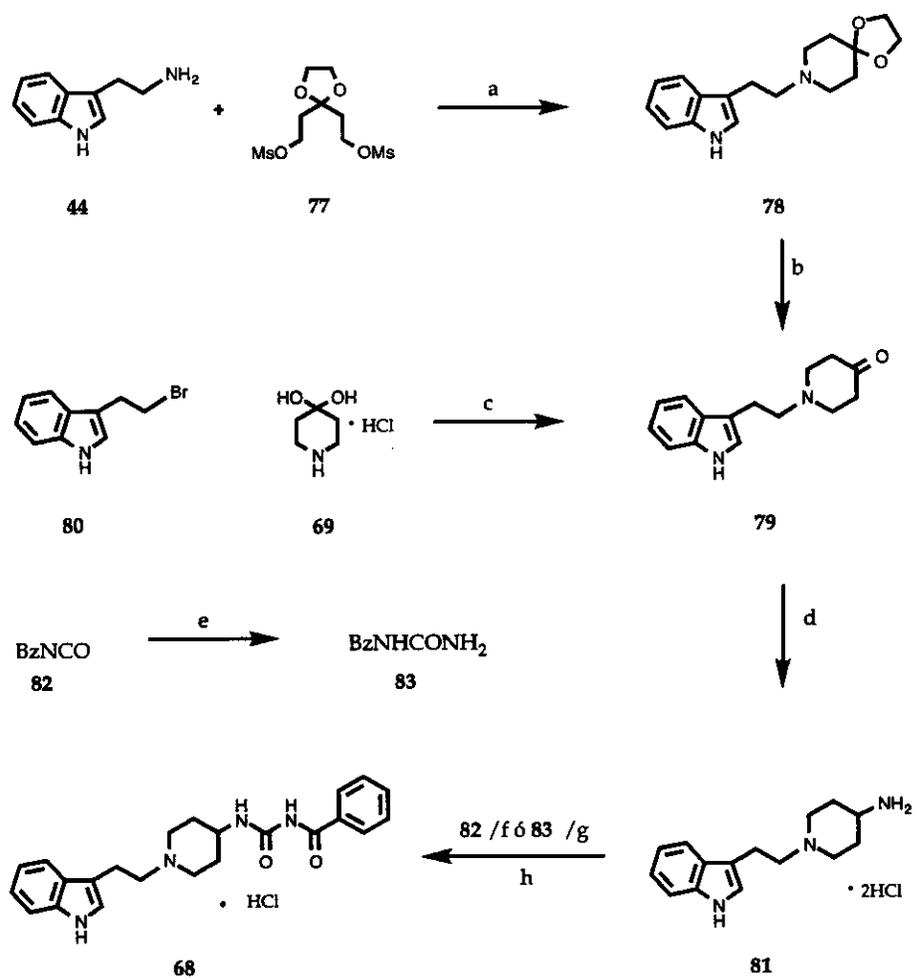
El mesilato **76** se preparó de acuerdo a la técnica descrita por Pfister, J. R. y Clarke, D. E.<sup>23</sup>. Se partió del fenol **54**, el cual se alquiló con cloruro de etilo usando carbonato de potasio como base en dimetilformamida a 75 °C por 18 horas para dar el alcohol **75** en 55% de rendimiento.

El alcohol **75** se transformó en el mesilato correspondiente **76**, al ser tratado con cloruro de metansulfonilo usando trietilamina como base en diclorometano a -5-0 °C por una hora, dando el producto deseado **76**, el cual se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

El mesilato **76** se acopló con un equivalente de la sal de ácido trifluoroacético de la amina **74**, usando carbonato de potasio como base y una cantidad catalítica de yoduro de sodio en acetonitrilo a reflujo por 24 horas, dando el compuesto deseado, el cual se convirtió en el clorhidrato correspondiente **67** al ser tratado con cloruro de hidrógeno en éter. El producto sólido obtenido fue enviado a pruebas biológicas.

La preparación del compuesto **68** se muestra en el Esquema 7:

Esquema 7.



**Condiciones de reacción.** (a)  $K_2CO_3$ , NaI,  $CH_3CN$ , reflujo, 40 h, 90%; (b) HCl-THF, reflujo, 48h, 67%; (c)  $Et_3N$ , DMF,  $60^\circ C$ , 72 h, 26% + m.p. 38%; (d) (i)  $NH_4OAc$ , KOH, MeOH, reflujo, 0.5 h; (ii)  $NaBH_3CN$ , reflujo, 2.5 h; (iii) HCl; (e)  $NH_4OH$ ,  $CH_2Cl_2-H_2O$ ,  $0^\circ C$ , 10 min, 35%; (f)  $CH_3CN-C_6H_6$  (1:2),  $25^\circ C$ , aproximadamente 69% de producto impuro; (g) piridina, reflujo, 8 h 50%; (h) HCl- $Et_2O$ , 50%.

La síntesis del compuesto **79** se llevó a cabo por dos rutas alternativas; en la primera ruta se usó como material de partida la triptamina **44**, la cual se hizo reaccionar con el dimesilato **77**, el cual se tenía disponible, empleando carbonato de potasio y yoduro de sodio en acetonitrilo a reflujo, para dar la piperidona protegida **78**.

La hidrólisis del grupo cetal de **78** se efectuó empleando ácido clorhídrico en tetrahidrofurano a reflujo, obteniéndose la piperidona **79** en 67% de rendimiento.

La segunda ruta se inició con el 3-(2-bromoetil)indol **80**, disponible comercialmente, el cual se trató con el clorhidrato del hidrato de la piperidona **69** en presencia de trietilamina en dimetilformamida a 60 °C, obteniéndose el producto deseado **79** en 26% de rendimiento y recuperando 38% de **80**. Esta reacción ya no se optimizó, pues ya se contaba con suficiente material para continuar con la síntesis.

El grupo carbonilo de **79** se transformó en grupo amino, al someter **79** a condiciones de aminación reductiva, empleando acetato de amonio e hidróxido de potasio en metanol a reflujo por 30 minutos. Posteriormente, se adicionó cianoborohidruro de sodio y se calentó la mezcla de reacción a reflujo, seguido de acidulación con ácido clorhídrico concentrado, obteniéndose la amina **81** como clorhidrato.

El clorhidrato **81** se hizo reaccionar con benzoilisocianato **82**, disponible comercialmente, en una mezcla de acetonitrilo-benceno (1:2) a temperatura ambiente, obteniéndose el producto deseado **68**, aunque contaminado con subproductos no identificados, que dificultaron su purificación por los métodos convencionales.

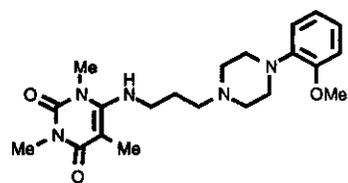
Una manera más limpia de preparar **68** fue tratando el benzoilisocianato **82** en diclorometano a 0 °C con hidróxido de amonio concentrado, obteniéndose la benzoilurea **83** en 35% de rendimiento.

La benzoilurea **83** se hizo reaccionar con el clorhidrato de la amina **81** en piridina a reflujo, obteniéndose el producto deseado en 50% de rendimiento.

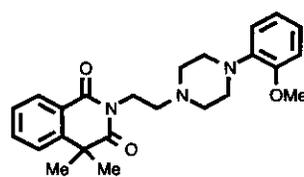
La amina obtenida anteriormente se transformó en el clorhidrato correspondiente **68** al ser tratada con cloruro de hidrógeno en éter y se envió a pruebas biológicas.

#### **Síntesis de la tercera serie de compuestos, *N*-(alcoxifenil)piperazinas:**

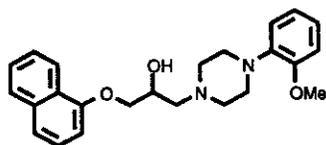
A continuación se presentan las estructuras de los compuestos **9-13**, que representan algunos ejemplos de los antagonistas conocidos y que sirvieron de modelo para la preparación de esta serie de *N*-(alcoxifenil)piperazinas:



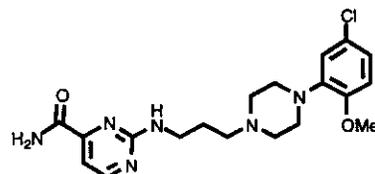
9, 5-Metilurapidilo



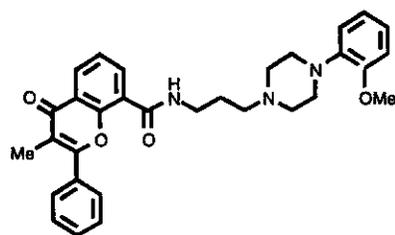
10, ARC-239



11, Naftopidilo

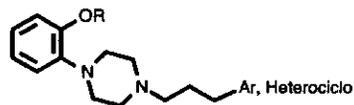


12, SL 89.0591



13, Rec 15/2739

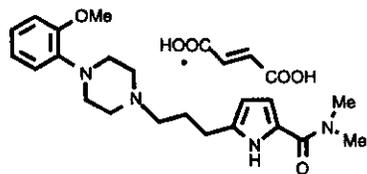
La estructura general de los compuestos que se prepararon, conteniendo como modelo los compuestos 9-13, se muestra en la estructura 84.



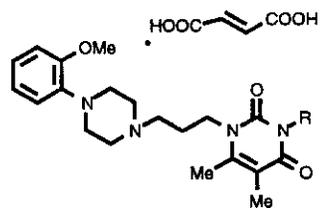
R= CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

Esqueleto común de las  
N-(alcoxfenil)piperazinas  
preparadas  
**84.**

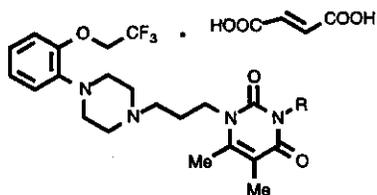
Las estructuras de los compuestos **85** y **101** que se prepararon, conteniendo el fragmento común **84**, se muestran a continuación, y las rutas sintéticas de su preparación se describen en los Esquemas 8 -11.



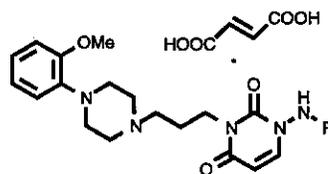
85, RO105-7274/360



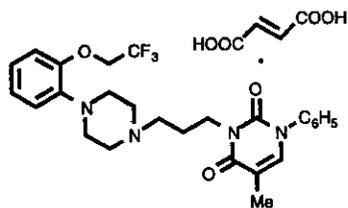
86, R= Bn ; RO110-2137/360  
87, R= H ; RO110-2139/360



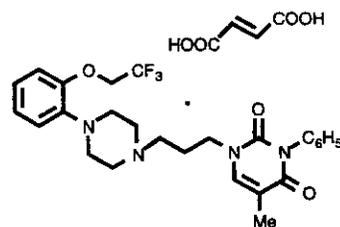
88, R= Bn ; RO110-1747/360  
89, R= H ; RO110-1961/360



92, R= H ; RO110-4150/360  
93, R= Bz ; RO110-4256/360  
94, R= Ac ; RO110-4257/360



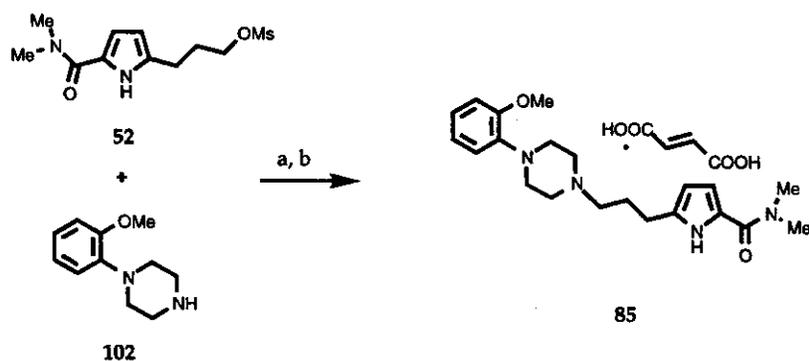
90, RO110-2325/360



91, RO110-2326/360

La preparación del compuesto **85** se muestra en el Esquema 8.

### Esquema 8.

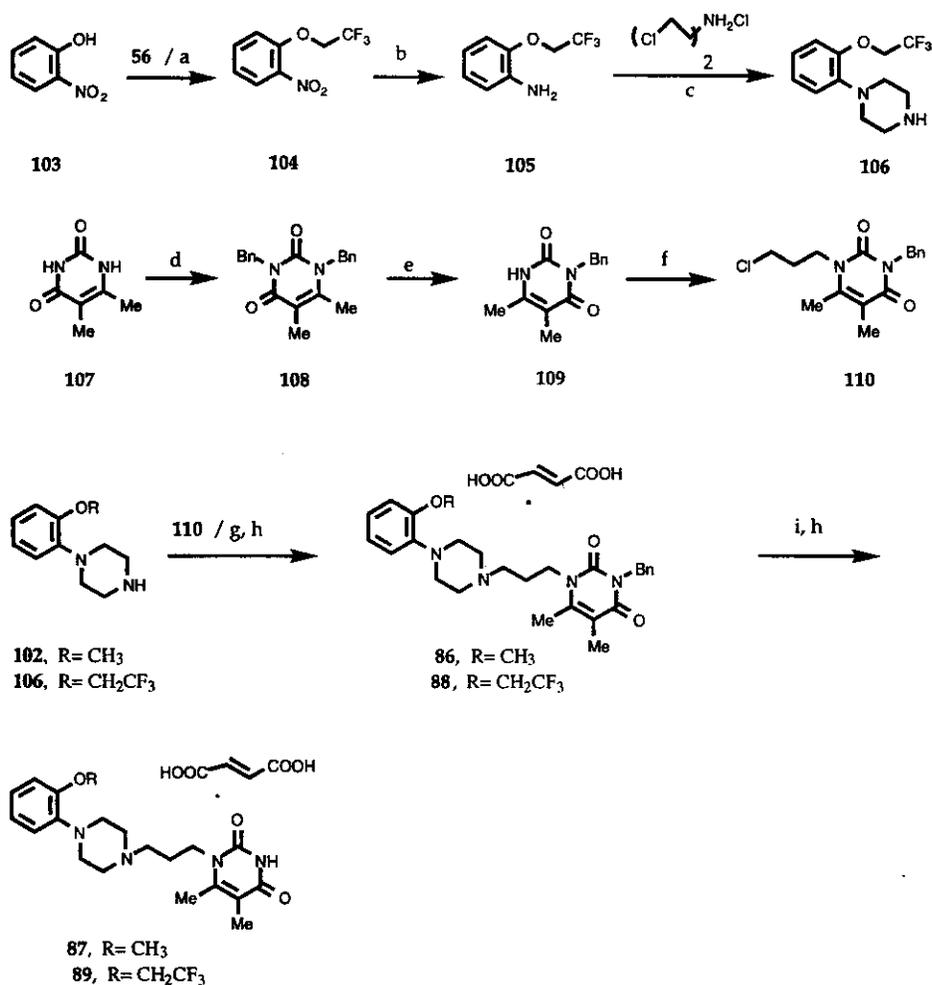


**Condiciones de reacción.** (a)  $K_2CO_3$ , NaI,  $CH_3CN$ , reflujo, 24 h, 47-53%; (b) (E)- $(CHCOOH)_2$ , MeOH, 25 °C.

El mesilato **52** se hizo reaccionar con la piperazina **102** empleando carbonato de potasio y cantidades catalíticas de yoduro de sodio en acetonitrilo a reflujo, para dar el compuesto deseado, el cual se transformó en la sal correspondiente **85** al ser tratado con ácido fumárico en metanol a temperatura ambiente. La sal del ácido fumárico **85** se envió a pruebas biológicas.

La preparación de los compuestos **86-89** se muestra en el Esquema 9:

**Esquema 9.**



**Condiciones de reacción.** (a) CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OMs, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF, 100 °C, 72 h, 76%; (b) H<sub>2</sub>, 40 psi, Pd/C, MeOH, 25 °C, 4 h, 86%; (c) HN(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl)<sub>2</sub>-HCl, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaI, diglima, 200 °C, 24 h, 24%; (d) BnBr, n-Bu<sub>4</sub>NF, THF, reflujo, 72 h, 61%; (e) HCOONH<sub>4</sub>, Pd/C, MeOH, reflujo, 3 h, 46%; (f) Cl(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>Br, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF, 25 °C, 48 h, 66%; (g) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaI, CH<sub>3</sub>CN, reflujo, 48 h, 79-92%; (h) (E)-(CHCOOH)<sub>2</sub>, MeOH, 25 °C, 77-85%; (i) HCO<sub>2</sub>NH<sub>4</sub>, Pd/C, MeOH, reflujo, 3 h, 57-62%.

La piperazina **106** se preparó a partir de *o*-nitrofenol (**103**), el cual se alquiló con el mesilato del trifluoroetanol **56** y carbonato de potasio en dimetilformamida a 100 °C para dar el compuesto **104** en 76% de rendimiento.

El grupo nitroaromático de **104** se redujo con hidrógeno a 40 libras de presión empleando paladio sobre carbón en metanol, para dar la anilina **105** en 86% de rendimiento.

La anilina **105** se trató con el clorhidrato de la bis(cloroetil)amina, carbonato de potasio, y yoduro de sodio en diglima a 200 °C, para dar la piperazina **106** en 24% de rendimiento.

Posteriormente, se procedió a preparar el compuesto **110**, para lo cual se partió de 5,6-dimetiluracilo (**107**). La dibencilación, con bromuro de bencilo y fluoruro de tetrabutilamonio en THF a reflujo, dió el compuesto **108** en 61% de rendimiento.

El compuesto **108** fue *situ*-selectivamente desbencilado empleando formiato de amonio y paladio sobre carbón en metanol a reflujo para dar el 3-bencil-5,6-dimetiluracilo **109** en 46% de rendimiento.

El compuesto **109** se alquiló con 1-bromo-3-cloropropano y carbonato de potasio en dimetilformamida a temperatura ambiente, con lo cual se obtuvo el compuesto **110** en 66% de rendimiento.

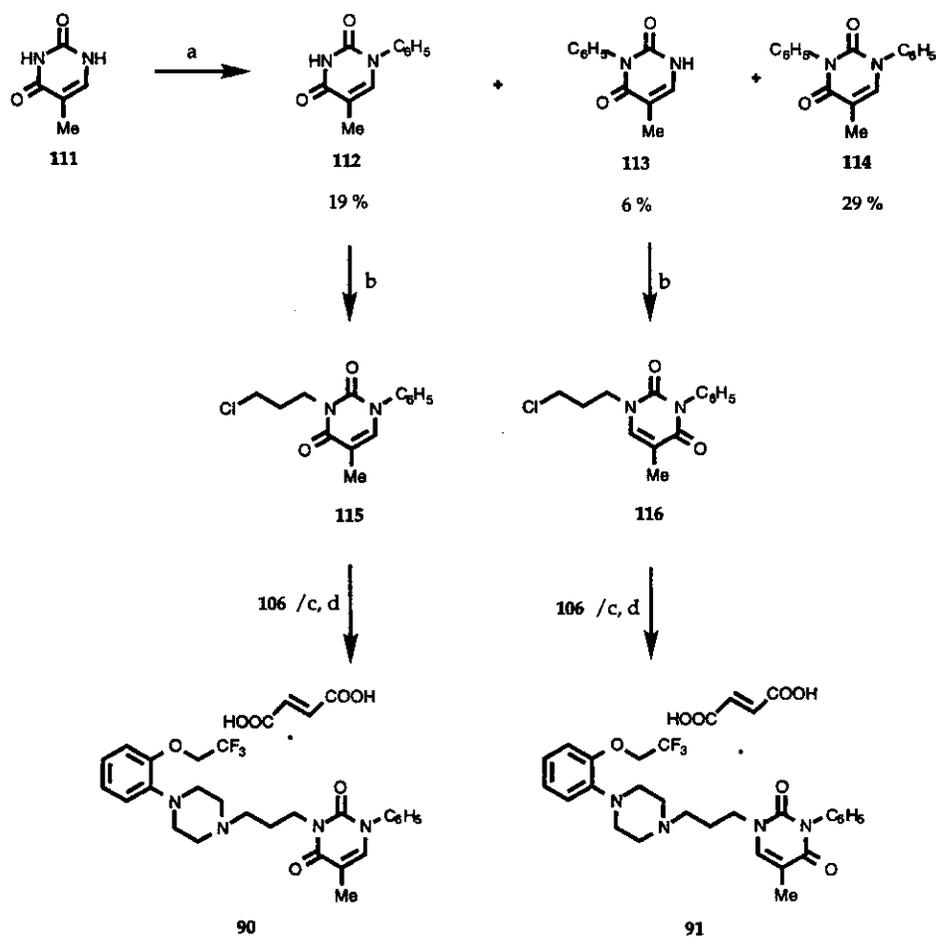
El cloroalquilo **110** se acopló con las piperazinas **102** y **106** en presencia de carbonato de potasio y yoduro de potasio en acetonitrilo a reflujo para dar los compuestos requeridos en 92 y 63% de rendimiento, respectivamente.

Una parte de estos compuestos se transformó en sales del ácido fumárico **86** y **88** y se enviaron a pruebas biológicas.

Otra parte de los compuestos **86** y **88** se desbenciló con formiato de amonio y paladio sobre carbón en metanol a reflujo para dar los compuestos deseados en 57 y 62% de rendimiento respectivamente, las cuales a su vez se transformaron en las sales del ácido fumárico **87** y **89** y se enviaron a pruebas biológicas.

La preparación de los compuestos **90** y **91** se muestra en el Esquema 10:

**Esquema 10.**



**Condiciones de reacción.** (a)  $C_6H_5Br$ , colidina,  $Cu_2O$ , reflujo, 72 h; (b)  $Br(CH_2)_3Cl$ , NaH, DMF, 0 °C, 81-84%; (c)  $K_2CO_3$ , NaI,  $CH_3CN$ , reflujo, 72 h, 59-64%; (c)  $(E)$ - $(CHCOOH)_2$ , MeOH, 25 °C, 78-89%.

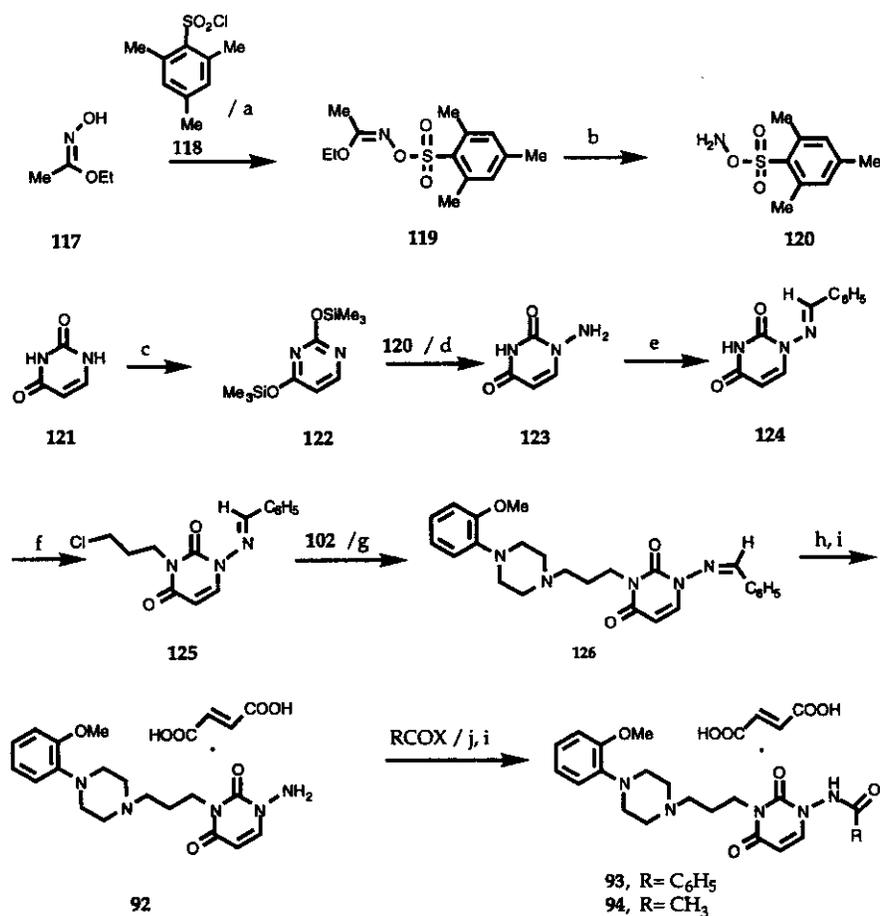
La 1-feniltimina (**112**) y la 3-feniltimina (**113**) se prepararon en 19 y 6%, respectivamente, al tratar timina (**111**) con bromobenceno y óxido cuproso en colidina a reflujo, produciéndose además el compuesto difenilado **114** en 29% de rendimiento.

Los compuestos **112** y **113** se alquilaron con 1-bromo-3-cloropropano en presencia de hidruro de sodio en DMF de 0 °C a temperatura ambiente, generando los compuestos **115** y **116** en 81 y 84% de rendimiento, respectivamente.

Los compuestos **115** y **116** se acoplaron con la piperazina **106** empleando carbonato de potasio y yoduro de sodio en acetonitrilo a temperatura de reflujo para dar los compuestos deseados en 64 y 59% de rendimiento, respectivamente, los cuales a su vez se transformaron en las sales **90** y **91** del ácido fumárico y se enviaron a pruebas biológicas.

La preparación de los compuestos **92-94** se muestra en el Esquema 11:

Esquema 11.



**Condiciones de reacción.** (a) Et<sub>3</sub>N, DMF, 0 °C, 20 min, usado sin purificar; (b) HClO<sub>4</sub> al 70%, dioxano, 0 °C, 20 min, usado sin purificar<sup>24</sup>; (c) HMDS, NH<sub>4</sub>SO<sub>4</sub>, reflujo, 12 h, se uso sin purificar; (d) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 25 °C, 12 h, 46%<sup>32</sup>; (e) C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CHO, ácido *p*-toluensulfónico, DMF, 25 °C, 1 h, 50%; (f) Cl(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>Br, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF, 25 °C, 12 h, 83%; (g) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaI, CH<sub>3</sub>CN, reflujo, 72 h, 96%; (h) H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 1.2 N, reflujo, 94%; (i) (*E*)-(CHCOOH)<sub>2</sub>, MeOH, 25 °C, 81%; (j) (CH<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O ó C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>COCl, Et<sub>3</sub>N, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 25 °C, 36 h, 30%.

El reactivo de aminación **120**<sup>24</sup> se preparó a partir de **117** el cual se hizo reaccionar con **118** y trietilamina en DMF, para dar el intermediario **119**; éste se hidrolizó con ácido perclórico en dioxano dando el intermediario **120**.

Para la preparación del compuesto **125** se partió de uracilo **121**, el cual se trató con hexametildisilazano y sulfato de amonio a reflujo para dar el intermediario doblemente protegido **122**, y éste, sin purificación adicional, se trató con el reactivo **120** para dar el 1-aminouracilo **123** en 46% de rendimiento.

El grupo amino de **123** se protegió con benzaldehído empleando cantidades catalíticas de ácido *para*-toluensulfónico en dimetilformamida para obtener la imina **124** en 50% de rendimiento.

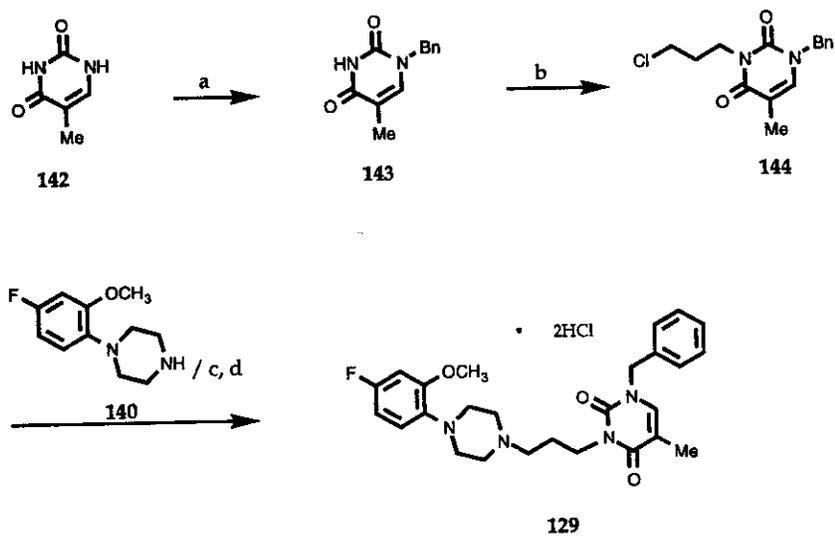
Posteriormente, se introdujo una cadena de cloropropilo al tratar **124** con 1-bromo-3-cloropropano, carbonato de potasio en dimetilformamida para dar el compuesto **125** en 83% de rendimiento.

El compuesto **125** se acopló con la piperazina **102** en presencia de carbonato de potasio y yoduro de sodio en acetonitrilo a reflujo para dar el compuesto acoplado **126** en 96% de rendimiento.

El grupo protector del grupo amino se hidrolizó al calentar **126** en presencia de ácido sulfúrico 1.2 N, dando el compuesto desprotegido en 94% de rendimiento. Una parte de éste se transformó en la sal del ácido fumárico y se envió a pruebas biológicas.

El remanente del compuesto **92** se dividió en dos partes y se N-aciló, por separado, con cloruro de benzoilo y anhídrido acético empleando trietilamina y dimetilaminopiridina

Esquema 13.



Condiciones de reacción. (a) BnBr,  $K_2CO_3$ , DMF, 25 °C, 12 h, 42%; (b)  $Br(CH_2)_3 Cl$ , TBAF, THF, 25 °C, 72 h, 51%; (c)  $K_2CO_3$ , NaI,  $CH_3CN$ , reflujo, 36 h, 89%; (d) MeOH-HCl.

Para la preparación de **129**, la timina **142** se hizo reaccionar con bromuro de bencilo y carbonato de potasio en dimetilformamida a temperatura ambiente, dando la 1-benciltimina **143** en 42% de rendimiento.

Posteriormente, se introdujo la cadena de cloropropilo al tratar **143** con 1-bromo-3-cloropropano y fluoruro de tetrabutilamonio en THF a temperatura ambiente, produciendo 3-(3-cloropropil)-1-benciltimina **144** en 51% de rendimiento.

El acoplamiento de **144** con la piperazina **140** se llevó a cabo con carbonato de potasio y yoduro de sodio en acetonitrilo a reflujo, obteniéndose el producto deseado en 89% de rendimiento. Este compuesto se transformó en la sal del ácido clorhídrico **129** y se envió a pruebas biológicas. En este caso y en algunos otros, se preparó la sal del ácido clorhídrico, por facilidad, y este cambio no afecta los resultados farmacológicos.

La preparación de los compuestos **130** y **131** se muestra en el Esquema 14.

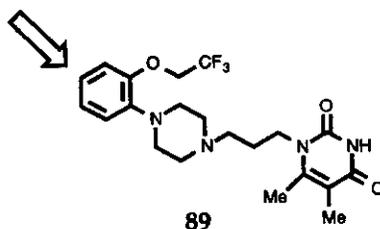
en diclorometano para dar los compuestos acilados correspondientes en 40 y 30% de rendimiento, respectivamente.

Los compuestos acilados se transformaron en las sales del ácido fumárico **93** y **94** y se enviaron a pruebas biológicas.

### Síntesis de la cuarta serie de compuestos, *N*-(4-halo-2-alcoxifenil)piperazinas:

Como se detalla en la discusión de resultados farmacológicos, los compuestos de la tercera serie presentaron buena potencia sobre los adrenoreceptores  $\alpha_{1A}$  y selectividad sobre ambos receptores  $\alpha_{1B}$  y  $\alpha_{1D}$ . Sin embargo, al realizar pruebas de resistencia al metabolismo, se observó que existía una apreciable oxidación en el anillo aromático en la posición *para* al nitrógeno de la piperazina.

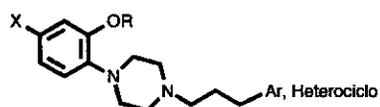
Sitio de oxidación enzimática para el compuesto **89**.



A continuación, se presentan las estructuras de los compuestos **128-135**, en los cuales se insertó un átomo de halógeno en la posición 4 del anillo aromático, con la

finalidad de bloquear este sitio de metabolismo identificado en pruebas de farmacocinética.

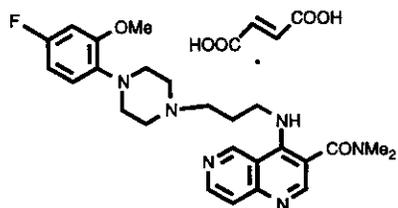
La estructura general de los compuestos que se planeó preparar, se muestra en la estructura general **127**.



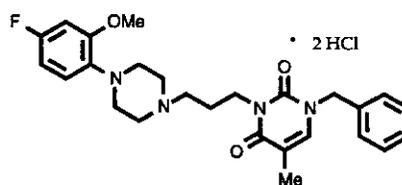
X= H, Cl, F ; R= CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

Esqueleto común de las  
N-(4-halo-2-alcoxifenil)  
piperazinas preparadas  
**127**.

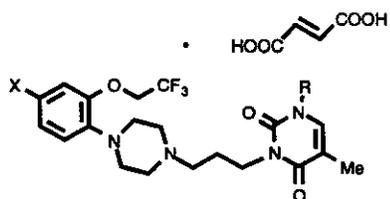
Las estructuras de los compuestos **128-135**, que se prepararon conteniendo el fragmento común **127**, se muestran a continuación y las rutas sintéticas de su preparación se describen en los Esquemas 12-17.



128, RO110-7721/360



129, RO110-0627/190

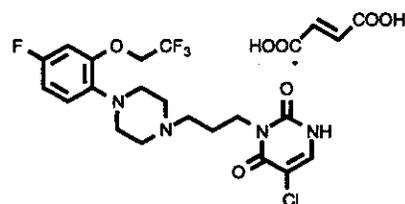


130, X= Cl, R= Bn, RO110-0574/360

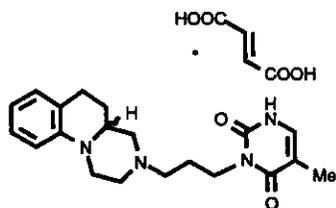
131, X= Cl, R= H, RO110-0670/360

132, X= F, R= Bn, RO110-0831/360

133, X= F, R= H, RO110-0975/360



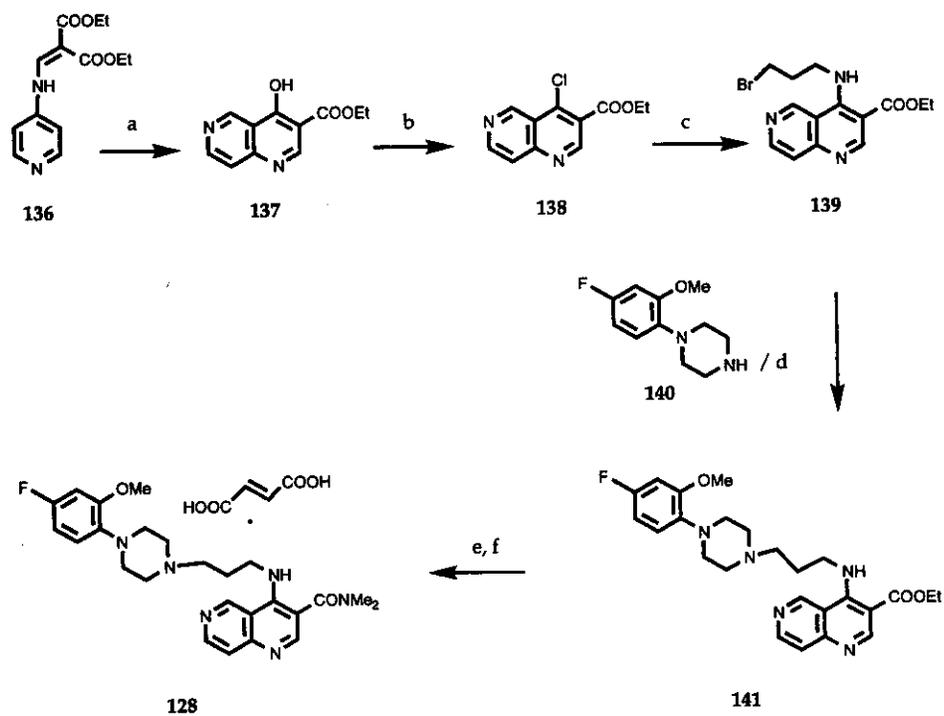
134, RO110-4257/360



135, RO110-5801/363

Así, la preparación del compuesto **128** se muestra en el Esquema 12.

Esquema 12.



Condiciones de reacción. (a)  $(C_6H_5)_2O$ , reflujo, 5 min, 31%; (b)  $POCl_3$ ,  $110\text{ }^\circ\text{C}$ , 1 h, 21%; (c)  $Br(CH_2)_3NH_2$ ,  $K_2CO_3$ , etanol,  $25\text{ }^\circ\text{C}$ , 12 h, 74%; (d)  $K_2CO_3$ ,  $CH_3CN$ , reflujo, 12 h, 56%. (e) (i)  $KOH$ ,  $MeOH-H_2O$ ,  $50\text{ }^\circ\text{C}$ ; (ii)  $CDI$ ,  $DMF$ ; (iii)  $Me_2NH$ ,  $THF$ , 64% para las 3 etapas; (f)  $(E)\text{-}(CHCOOH)_2$ ,  $MeOH$ ,  $25\text{ }^\circ\text{C}$ .

El bromuro **139** se preparó a partir de la piridina **136**, la cual se calentó a reflujo en difeniléter para dar el compuesto **137** en 31% de rendimiento.

El grupo oxhidrilo de **137** se sustituyó por cloro al ser tratado con oxiclورو de fósforo a 110 °C para dar el compuesto clorado **138** en 21% de rendimiento. **138** se acopló con 3-bromopropilamina empleando carbonato de potasio en etanol a temperatura ambiente para producir el compuesto bromado **139**.

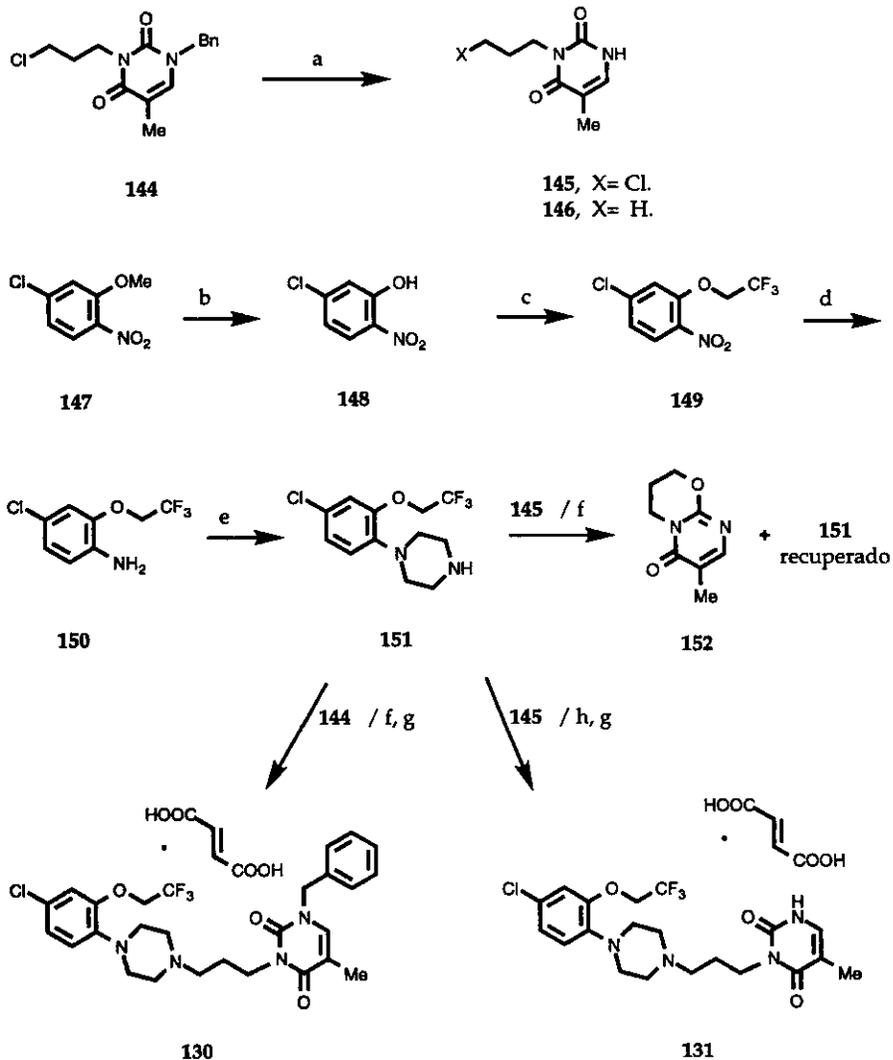
Luego **139** se acopló con la piperazina **140**, la cual se tenía disponible, empleando carbonato de potasio en acetonitrilo a reflujo dando el compuesto **141** en 56% de rendimiento.

El grupo éster de **141** se hidrolizó con hidróxido de potasio en metanol acuoso a 50 °C, dando el ácido carboxílico correspondiente.

El ácido obtenido se trató con carbonildiimidazol en dimetilformamida y posteriormente con dimetilamina en THF, con lo cual se obtuvo la amida correspondiente en 64% de rendimiento para las tres etapas. Esta amida se transformó en la sal del ácido fumárico **128** y se envió a pruebas biológicas.

La preparación del compuesto **129** se muestra en el Esquema 13.

**Esquema 14.**



**Condiciones de reacción.** (a)  $\text{HCOONH}_4$ , Pd/C 10%, MeOH, reflujo, 3 h, 75-84%; (b)  $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ , 25 °C, 48 h, 58% + m.p. 40%; (c)  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OMs}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , NMP, 120 °C, 48 h, 61% + m.p. 22%; (d)  $\text{Ni}_2\text{B}$ , HCl, MeOH- $\text{H}_2\text{O}$ , 60 °C, 1 h, 89%; (e)  $\text{HN}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_2\text{-HCl}$ , sin disolvente, 200 °C, 1 h, 72%; (f)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , NaI,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , reflujo, 36 h, 48%; (g)  $(E)\text{-(CHCOOH)}_2$ , MeOH, 25 °C, 54-63%; (h) sin disolvente, 180-200 °C, 48 h, 19%.

Al principio se trató de acoplar la 3-(3-cloropropil)-1-benciltimina **144** con la piperazina **151**; sin embargo, también se deseaba preparar el compuesto sin el grupo bencilo. La remoción mediante hidrogenólisis en el compuesto acoplado **130** no es compatible con cloroarilo, ya que bajo estas condiciones, el enlace carbono-cloro también se hidrogenoliza. Por lo tanto, se decidió hacer la desbencilación directamente en la timina **144**.

La desbencilación de **144** se realizó mediante una hidrogenólisis, para lo cual se trató **144** con formiato de amonio y paladio sobre carbón en metanol a reflujo, obteniéndose la 3-(3-cloropropil)timina **145** en un rendimiento ligeramente menor a 80%, pues se encontraba contaminada con un poco de 3-propiltimina **146** (hidrogenólisis del cloro).

Por otro lado, la piperazina **151** se preparó a partir del derivado del anisol **147**, el cual se desmetiló al ser tratado con ácido trifluorometansulfónico a temperatura ambiente, dando el fenol **148** en 58% de rendimiento y recuperando 40% de **147**.

El fenol **148** se alquiló con el mesilato del trifluoroetanol **56**, carbonato de potasio en *N*-metilpirrolidinona a 120 °C, dando el compuesto deseado **149** en 61% de rendimiento y recuperando 22% del fenol **148**.

El grupo nitro de **149** se redujo con boruro de níquel y ácido clorhídrico en metanol-agua a 60 °C para dar la anilina **150** en 89% de rendimiento.

La anilina **150** se trató con clorhidrato de bis(cloroetil)amina sin disolvente a 200 °C, obteniéndose la piperazina **151** en 72% de rendimiento.

El acoplamiento entre la piperazina **151** y la 3-(3-cloropropil)-1-benciltimina **144** se llevó a cabo con carbonato de potasio y yoduro de sodio en acetonitrilo a reflujo, obteniéndose el producto requerido en 48% de rendimiento.

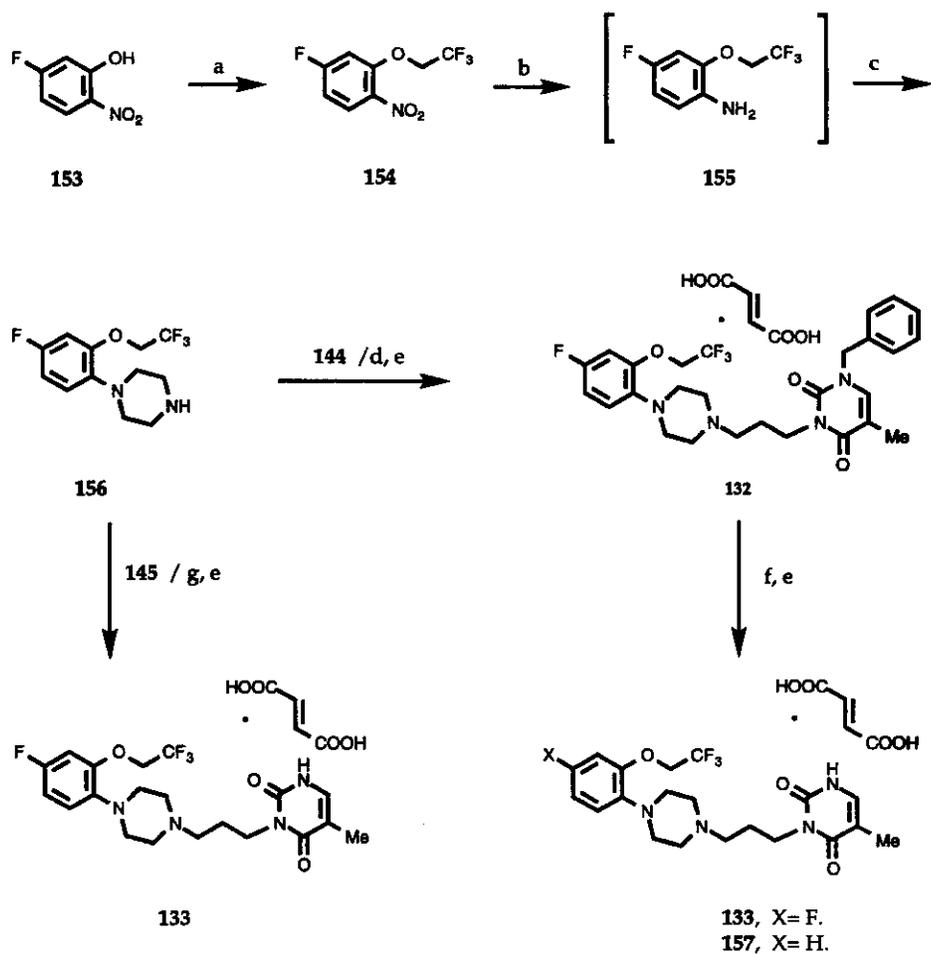
Este compuesto final se transformó en la sal del ácido fumárico **130** y se envió a pruebas biológicas.

El acoplamiento de **151** y **145** se intentó bajo las condiciones descritas para **130**, pero se observó reacción intramolecular de **145** para dar el compuesto bicíclico **152**, más la recuperación de la materia prima **151**.

Entonces, se intentó la reacción mezclando **151** y **145**, calentando la mezcla sin disolvente a 180-200 °C obteniéndose el producto deseado en 19% de rendimiento, el cual se transformó en la sal de ácido fumárico **131** y se envió a pruebas biológicas.

La preparación de los compuestos **132** y **133** se muestra en el Esquema 15.

Esquema 15.



**Condiciones de reacción.** (a)  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OMs}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , NMP,  $120^\circ\text{C}$ , 72 h, 13% + m.p. 40%; (b)  $\text{Ni}_2\text{B}$ , HCl,  $\text{MeOH-H}_2\text{O}$ ,  $60^\circ\text{C}$ , 4 h, (anilina inestable, usada sin purificar); (c)  $\text{HN}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_2\text{-HCl}$ , sin disolvente,  $200^\circ\text{C}$ , 2 h, 40%; (d)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , reflujo, 72 h, 87%; (e)  $(\text{E})\text{-(CHCOOH)}_2$ ,  $\text{MeOH}$ ,  $25^\circ\text{C}$ , 75%; (f)  $\text{HCO}_2\text{NH}_4$ , Pd/C,  $\text{MeOH}$ , reflujo, 48 h, 87%; (g) sin disolvente,  $200\text{-}220^\circ\text{C}$ , 12 h, 41%.

La piperazina **156** se preparó a partir del fenol **153**, el cual se alquiló con el mesilato del trifluoroetanol **56** y carbonato de potasio en *N*-metilpirrolidinona a 120 °C obteniéndose el producto **154** en 13% de rendimiento y recuperando 40% de **153**.

El grupo nitro de **154** se redujo mediante las condiciones descritas para la preparación de **150**, obteniéndose la anilina **155**, la cual resultó ser inestable a temperatura ambiente, por lo que se usó de inmediato sin purificación adicional en la siguiente reacción.

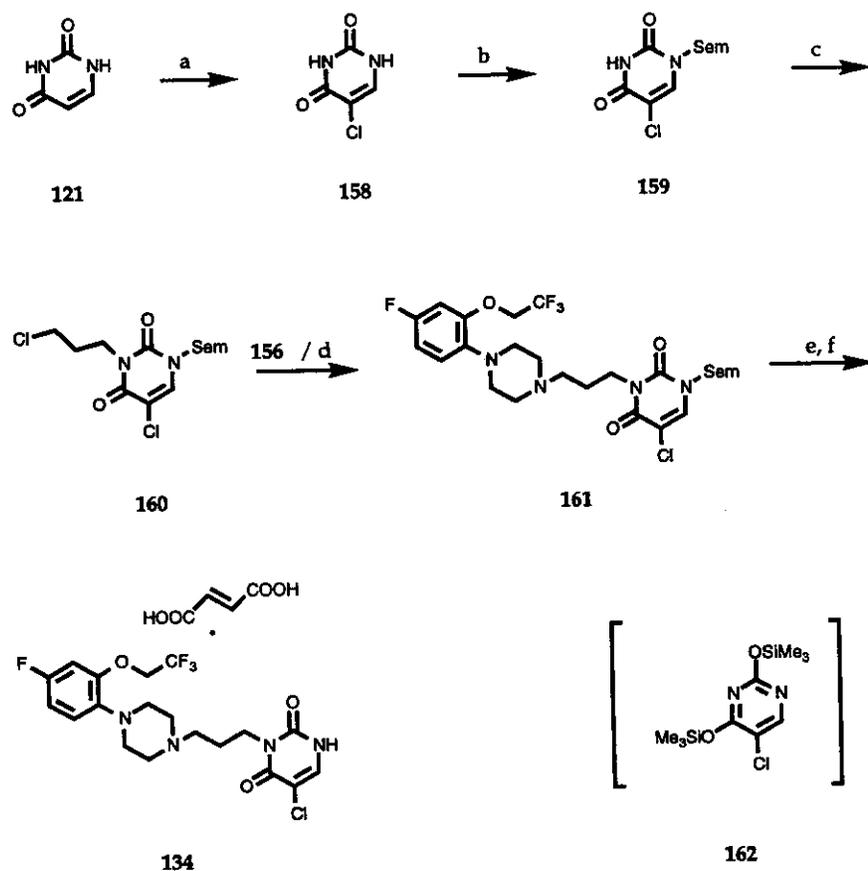
La anilina **155** recién preparada se hizo reaccionar con el clorhidrato de bis-cloroetilamina sin disolvente a 200 °C dando la piperazina **156** en 40% de rendimiento. La piperazina **156** se acopló con la timina **144**, empleando las condiciones descritas para **130** obteniéndose el producto deseado en 87% de rendimiento.

Una parte de este compuesto se transformó en la sal del ácido fumárico **132** y se envió a pruebas biológicas. La otra parte se intentó desbencilar mediante hidrogenólisis empleando formiato de amonio y paladio sobre carbón al 10% en metanol a reflujo, obteniéndose el producto esperado, sin embargo éste se encontraba contaminado con el producto de hidrogenólisis del flúor **157**, por lo que se decidió tratar una ruta diferente.

Para esto, la piperazina **156** se acopló con la timina **145**, mezclando ambas materias primas y calentando la mezcla a 200-220 °C sin disolvente, obteniéndose el producto deseado en 41% de rendimiento, el cual se transformó en la sal de ácido fumárico **133** y se envió a pruebas biológicas.

La preparación del compuesto **134** se muestra en el Esquema 16.

Esquema 16.



Condiciones de reacción. (a) nitrato cérico amoniacal, HCl, MeOH-H<sub>2</sub>O, 70 °C, 5.5 h, 46%; (b) (i) HMDS, NH<sub>4</sub>SO<sub>4</sub>, reflujo, 12 h; (ii) Sem-Cl, 0-25 °C, 12 h, 55%; (c) Cl(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>Br, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF, 25 °C, 72 h, 72%; (d) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaI, CH<sub>3</sub>CN, reflujo, 72 h, 72%; (e) HF (al 40%), CH<sub>3</sub>CN, 60 °C, 2 h, 88%; (f) (E)-(CHCOOH)<sub>2</sub>, MeOH, 25 °C, 85%.

El compuesto **160** se preparó a partir de uracilo (**121**), al cual se le introdujo un átomo de cloro en la posición 5, al ser tratado con nitrato cérico amoniacal y ácido clorhídrico en metanol acuoso a 70 °C, generando el 5-clorouracilo **158** en 46% de rendimiento.

Posteriormente, el compuesto **158** se protegió selectivamente en el nitrógeno de la posición 3 al reaccionar primeramente con hexametildisilazano y sulfato de amonio a reflujo dando el intermediario disililado **162**, el cual *in situ* se trató con cloruro de 2-trimetilsililetoximetilo (SEM-Cl), dando el correspondiente producto protegido **159**.

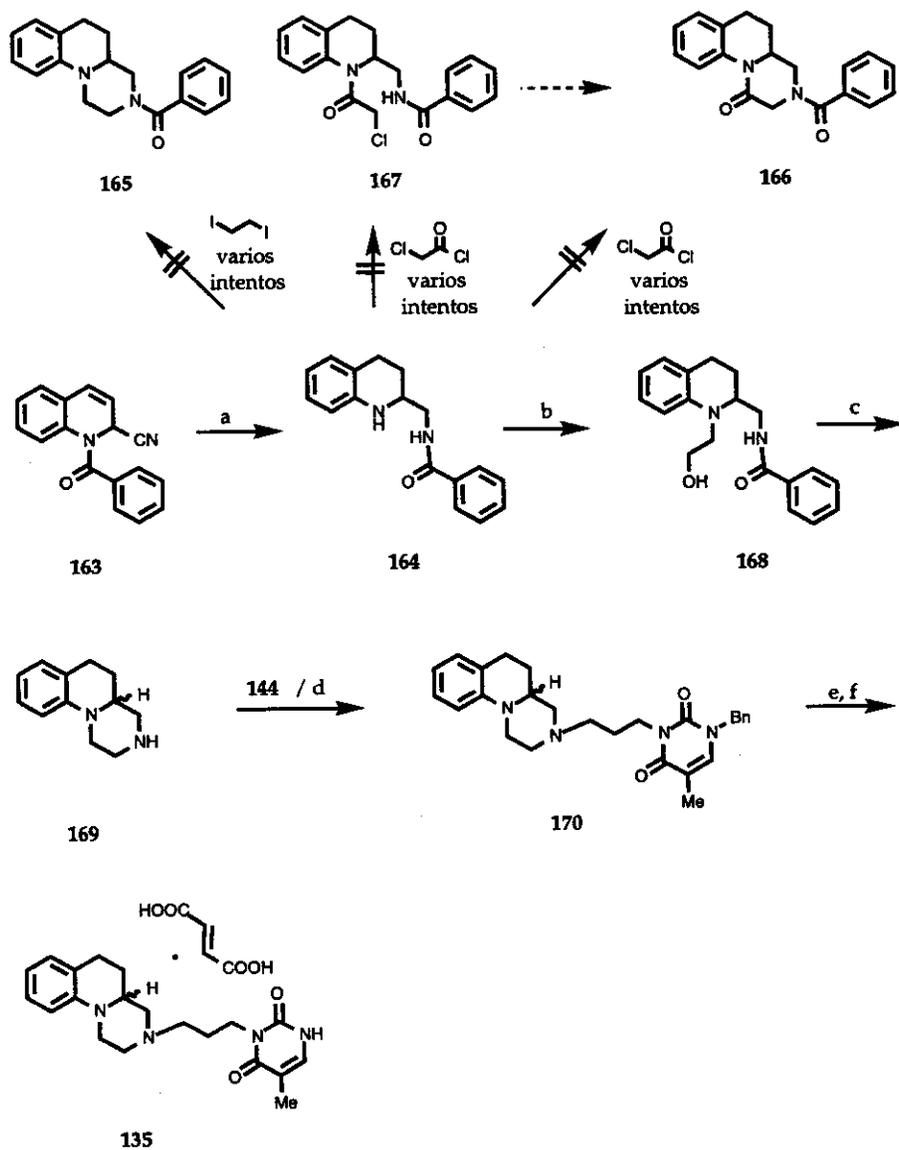
El compuesto **159** se alquiló con 1-bromo-3-cloropropano y carbonato de potasio en dimetilformamida a temperatura ambiente dando el compuesto **160** en 72% de rendimiento. El compuesto **160** se acopló con la piperazina **156**, empleando carbonato de potasio y yoduro de sodio en acetonitrilo a reflujo, con lo cual se obtuvo el compuesto acoplado **161** en 72% de rendimiento.

El grupo protector SEM de **161** se intentó eliminar mediante tratamiento con 10 equivalentes de fluoruro de tetrabutil amonio en THF a temperatura ambiente y aun después de 7 días sólo se observó materia prima y un poco de productos de descomposición.

Posteriormente, se trataron diferentes fuentes de ión fluoruro para efectuar la desprotección y finalmente el grupo SEM se eliminó al calentar a 60 °C una mezcla de **161** con ácido fluorhídrico en acetonitrilo, dando el compuesto deseado en 88% de rendimiento, el cual se transformó en la sal del ácido fumárico **134** y se envió a pruebas biológicas.

La preparación del compuesto **135** se muestra en el Esquema 17.

Esquema 17.



**Condiciones de reacción.** (a)  $\text{H}_2$ , Ni-Raney, AcOEt, 80-90 °C, 12 h, 87%; (b)  $\text{Br}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , NMP, 120 °C, 79%; (c) HBr 48%, reflujo, 12 h, 33%; (d)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , NaI,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , reflujo, 36 h, 62%. (e)  $\text{HCOONH}_4$ , Pd/C, MeOH, reflujo, 12 h, 75%; (f)  $(E)\text{-(CHCOOH)}_2$ , MeOH, 25 °C, 75%

La piperazina **169** se preparó a partir del compuesto **163**, el cual se redujo con hidrógeno a 1400 libras de presión en presencia de níquel-Raney en acetato de etilo a 80-90 °C para dar el compuesto **164** en el cual ocurrió también una *trans*-benzoilación intramolecular del nitrógeno de la anilina al nitrógeno alifático.

El compuesto **164** se trató de ciclizar directamente empleando en primera instancia diyodoetano, bajo diferentes condiciones de reacción para formar la piperazina tricíclica **165**, pero este método no arrojó resultados positivos.

Posteriormente, se realizaron varios intentos empleando cloruro de cloroacetilo para formar directamente la amida tricíclica **166**, pero nuevamente no fue posible, por lo que se intentó la ciclización en dos etapas: formando primero la amida intermediaria **167**, la cual posteriormente se debía ciclizar al producto tricíclico **166**, pero una vez más los resultados fueron negativos.

Después de los resultados infructuosos mencionados previamente, se decidió intentar una nueva manera de atacar el problema, para lo cual el compuesto **164** se hizo reaccionar con bromoetano y carbonato de potasio en *N*-metil-2-pirrolidinona a 120 °C para obtener el alcohol **168**.

El grupo benzoilo de **168** se eliminó cuando éste se trató con ácido bromhídrico al 48% a reflujo dando la piperazina tricíclica **169** en 33% de rendimiento.

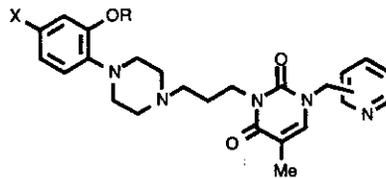
La piperazina **169** se acopló con la timina **144** empleando carbonato de potasio y yoduro de sodio en acetonitrilo a reflujo dando el producto requerido **170** en 62% de rendimiento.

El grupo bencilo de **170** se eliminó al tratar éste con formiato de amonio y paladio sobre carbón en metanol a reflujo para dar el compuesto deseado en 75% de rendimiento. Este compuesto se transformó en la sal del ácido fumárico **135**, la cual se envió a pruebas biológicas.

**Síntesis de la quinta serie de compuestos, 1-(2-, 3- o 4-piridilmetil)timinas.**

A continuación se presentan las estructuras de los compuestos **172-179**, los cuales representan una serie de análogos en los cuales el grupo fenilo de las 1-benciltiminas, se reemplazaron por 2-, 3- y 4-piridilmetilo, esta serie se preparó con la finalidad de establecer una *Relación Estructura-Actividad* y de esta manera optimizar aún más el perfil de los compuestos.

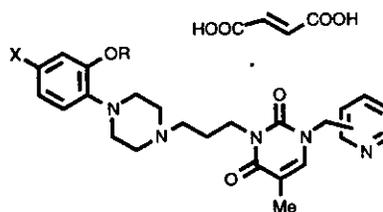
La estructura general de las sustancias que se prepararon se muestra en la estructura general **171**.



X= H, F ; R= CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

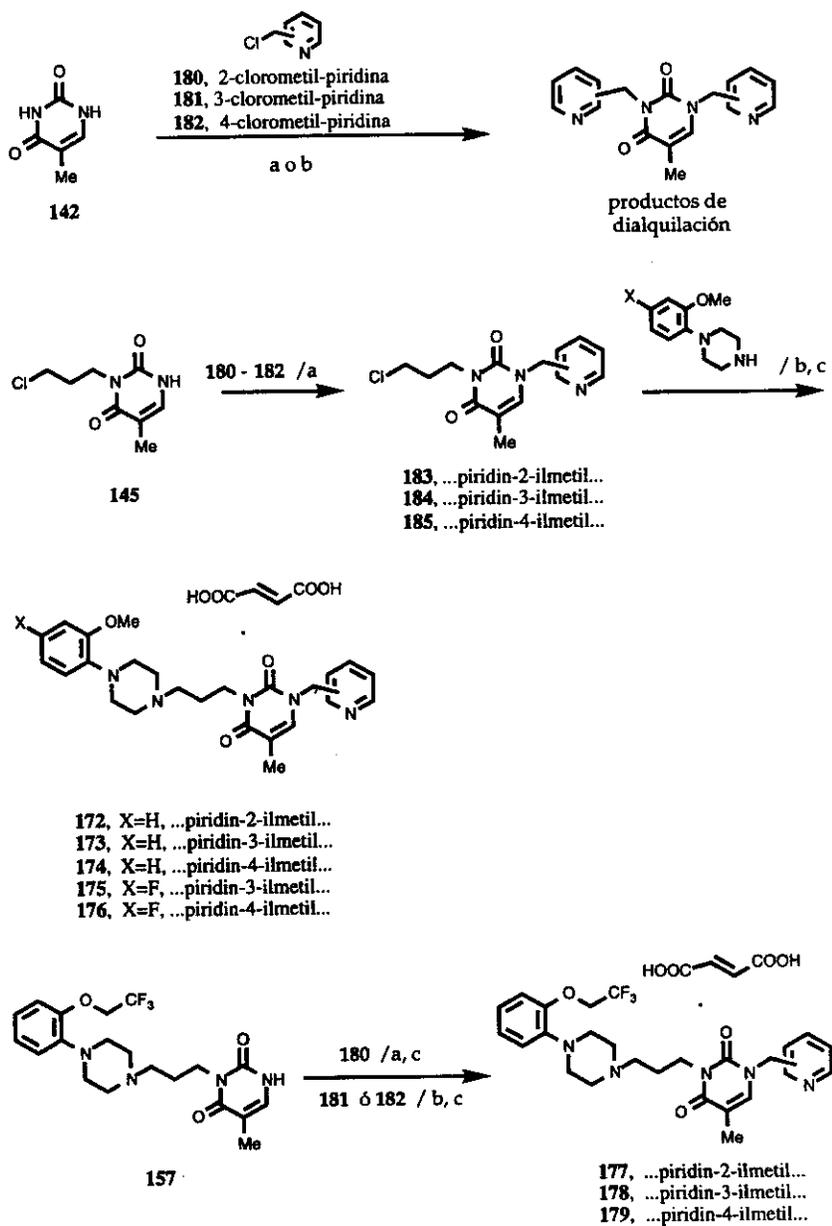
Esqueleto común de las  
1-(2-,3- ó 4-piridinilmetil)timinas  
171.

Las estructuras de los compuestos 172-179, que se prepararon conteniendo el fragmento común 171, se muestran a continuación, y las rutas sintéticas de su preparación se describen en el Esquema 18.



- 172, X=H, R=CH<sub>3</sub>, 2-piridilmetilo
- 173, X=H, R=CH<sub>3</sub>, 3-piridilmetilo
- 174, X=H, R=CH<sub>3</sub>, 4-piridilmetilo
- 175, X=F, R=CH<sub>3</sub>, 3-piridilmetilo
- 176, X=F, R=CH<sub>3</sub>, 4-piridilmetilo
- 177, X=H, R=CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, 2-piridilmetilo
- 178, X=H, R=CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, 3-piridilmetilo
- 179, X=H, R=CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, 4-piridilmetilo

Esquema 18.



Condiciones de reacción. (a)  $n\text{-Bu}_4\text{NE}$ , THF, 25 °C, 72 h, 51-77 %; (b)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , 72 h 34-75%; (c) (E)- $(\text{CHCOOH})_2$ , MeOH, 25 °C, 81-83%.

Para la preparación de los compuestos que contienen el fragmento 1-(piridilmetil)timina, se intentó primeramente la introducción del grupo piridilmetilo directamente sobre la timina **142**. Sin embargo, después de varios intentos con los cloruros de 1-,2- o 3-piridilmetilo, sólo se obtuvieron trazas de las deseadas 1-piridilmetiltiminas y la mayor parte de producto fue de las timinas dialquiladas correspondientes.

Otra manera de introducir los grupos piridilmetilo, fue sobre la 3-cloropropiltimina **145** empleando el clorhidrato de 2-, 3- y 4-clorometilpiridina **180**, **181** y **182**, respectivamente, y fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano a temperatura ambiente. Con esta técnica se obtuvieron los compuestos **183**, **184** y **185** en rendimientos de 51, 61, y 76%, respectivamente.

Los compuestos **183**, **184** y **185** se acoplaron con la piperazina **102** empleando carbonato de potasio y yoduro de sodio en acetonitrilo a reflujo para obtener los compuestos requeridos en 26, 59, y 51% de rendimiento, respectivamente. Estos compuestos se transformaron en sales del ácido fumárico **172**, **173** y **174** y estas se enviaron a pruebas biológicas.

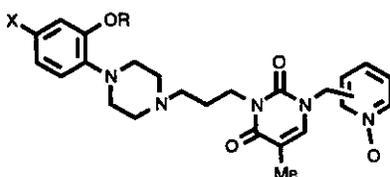
Los compuestos **184** y **185** se acoplaron también con la piperazina **140** bajo las condiciones descritas previamente, para dar las aminas deseadas en 37 y 34% de rendimiento respectivamente. Estas también se transformaron en sales del ácido fumárico **175** y **176** y se enviaron a pruebas biológicas.

De manera alterna, como el compuesto **157** se tenía disponible, éste se alquiló con los compuestos **180**, **181** y **182** empleando para **180** fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano a temperatura ambiente, con lo cual se obtuvo el compuesto **177** en 77%

de rendimiento, y para **181** y **182** carbonato de potasio en dimetilformamida para dar los productos deseados en 75 y 50% de rendimiento, respectivamente. Estos productos se enviaron a pruebas biológicas como las sales del ácido fumárico **178** y **179** respectivamente.

**Síntesis de uno de los metabolitos de la quinta serie de compuestos, N-óxido de piridinilmetiltimina.**

Como se menciona en la discusión de resultados farmacológicos, la introducción del grupo piridilmetilo en la posición 1 de la timina produjo compuestos más potentes, pero no se logró buena selectividad de los receptores  $\alpha_{1A}$  sobre los receptores  $\alpha_{1B}$ . Además, estudios de metabolismo indicaron, entre otros, que el anillo de piridina resultó susceptible a oxidación. Uno de los metabolitos observados fue el N-óxido de piridina, el cual se muestra en la estructura general **186**.



X= H, F ; R= CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

Esqueleto común de los  
N-Oxidos de piridinilmetil-  
timinas

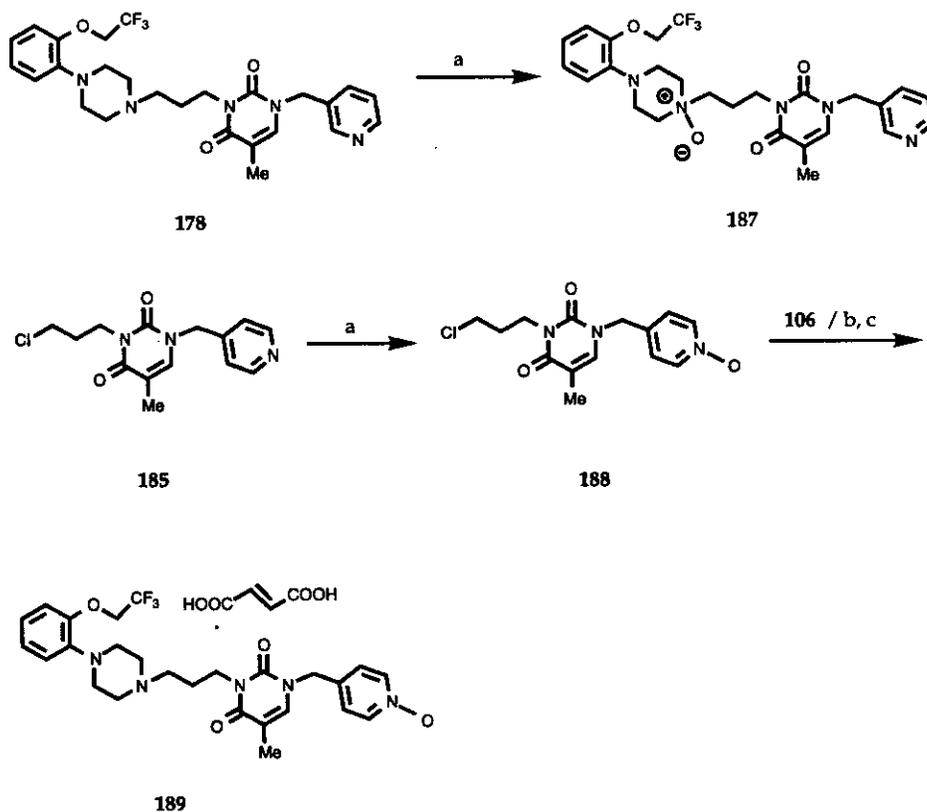
**186**

Se decidió preparar un ejemplo representativo de estos metabolitos para estudiar las propiedades farmacológicas y farmacocinéticas de estos compuestos, con la idea de que un metabolito puede ser más resistente a subsecuente degradación metabólica que el compuesto padre y, por lo tanto, ser un mejor candidato a fármaco.

De los compuestos de la quinta serie, los compuestos que tenían una accesibilidad mayor, por su relativa facilidad de síntesis, fueron los compuestos **177-179**, por lo que se intentó primeramente la formación del *N*-óxido del compuesto **179**, cuya estructura corresponde a **189**.

La preparación del compuesto **189** se muestra en el Esquema 19.

Esquema 19.



Condiciones de reacción. (a) AMCPB,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , 5 h, 62%; (b)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , 72 h, 78%; (c)  $(E)\text{-(CHCOOH)}_2$ , MeOH,  $25\text{ }^\circ\text{C}$ , 78%.

Para preparar el *N*-óxido de piridina de alguno de los compuestos **172-179**, se exploró primeramente la oxidación con ácido *meta*-cloroperbenzoico de **178** en diclorometano; sin embargo, el nitrógeno sobre el cual se formó el *N*-óxido fue el nitrógeno trialquilico de la piperazina para generar el compuesto **187**.

Dados los resultados anteriores y con la finalidad de obtener el *N*-óxido de piridina, se procedió entonces a efectuar la formación del *N*-óxido de piridina sobre alguno de los compuestos **183-185** conteniendo la piridina, previo al acoplamiento con las arilpiperazinas.

Así, el compuesto **185** se sometió a las condiciones descritas anteriormente y se obtuvo el *N*-óxido de piridina **188**, el cual se acopló en presencia de carbonato de potasio y yoduro de sodio en acetonitrilo para dar el compuesto deseado en 78% de rendimiento. Este se transformó en la sal del ácido fumárico **189** y se envió a pruebas biológicas.

## DEFINICION DE ALGUNOS CONCEPTOS DE FARMACOLOGIA

Gracias a los grandes avances logrados en el área de síntesis, métodos de separación y técnicas bioquímicas, el número de enfermedades que pueden ser tratadas exitosamente ha aumentado muy notablemente en las últimas décadas<sup>25</sup>.

En un principio, sólo se usaron productos naturales como medicamentos; posteriormente, se empezaron a hacer modificaciones químicas a los productos naturales con la intención de mejorar sus propiedades. Sin embargo, solamente un pequeño porcentaje de productos naturales se usa hoy en día para tratar enfermedades.

Actualmente, el descubrimiento de nuevos fármacos para combatir determinado padecimiento implica varias etapas. La etapa inicial es el descubrimiento o identificación de un compuesto líder. Podemos definir al compuesto líder como aquel compuesto que ejerce a cierto nivel una función farmacológica para aliviar un padecimiento determinado.

El proceso de identificación de un compuesto líder es en general laborioso y muy complicado, para el cual existen varias alternativas. Primeramente, es necesario tener una manera eficiente de probar si un compuesto ejerce la actividad biológica en cuestión y así saber cuándo el compuesto es activo.

Una *prueba biológica* es un proceso para determinar en un sistema biológico y en relación a un compuesto control, si el compuesto ejerce la actividad biológica deseada, y si es así, cuál es la potencia relativa del compuesto.

Es importante hacer una distinción entre actividad y potencia. *Actividad* es el efecto biológico o farmacológico (ejemplo; actividad antibacterial o actividad anticonvulsiva);

*potencia* es la magnitud de tal efecto. Algunos ensayos o pruebas biológicas se realizan primeramente *in vitro*, por ejemplo, la inhibición de una enzima o inhibición o antagonismo de un receptor. Posteriormente, se realizan pruebas *in vivo*, por ejemplo la habilidad de un compuesto para prevenir un padecimiento inducido en un ratón. En términos generales, las pruebas biológicas *in vitro* son más rápidas y menos costosas.

En términos moleculares, la actividad de los medicamentos se inicia por su interacción con algún tipo de receptor. Es importante recordar que la asociación de moléculas pequeñas (fármacos) con macromoléculas (receptores) es promovida y estabilizada por formación de enlaces. Estos enlaces son principalmente de los siguientes tipos: dispersión o fuerzas de van der Waals, interacciones hidrofóbicas, puentes de hidrógeno, transferencia de carga, dipolos, enlaces iónicos y, en menor proporción, enlaces covalentes. Aunque no hay correlación directa entre la energía de enlace y la potencia de un fármaco, los valores de energía dan una estimación aproximada de la facilidad de formación y ruptura de la fuerza relativa de varios tipos de enlace.

Una vez que se han establecido las pruebas biológicas a efectuar, existen varias maneras de identificar un compuesto líder:

1.- Prueba al azar.- En este método, se prueba cualquier compuesto que se tenga a disposición sin importar mucho la estructura, incluyendo compuestos químicos sintéticos y productos naturales. Con este método se han logrado identificar una buena cantidad de compuestos líderes. Esta prueba es usualmente practicada en programas nuevos, cuando no se tiene un compuesto líder o bien cuando el compuesto líder presenta una complejidad estructural tal, que hace su preparación complicada y es deseable por lo tanto un compuesto de estructura más accesible sintéticamente.

2.- Prueba no al azar.- En este método se prueban selectivamente compuestos que tengan alguna similitud estructural o diferentes grupos funcionales con respecto a compuestos débilmente activos que hayan sido identificados en la prueba al azar.

3.- Estudios de metabolismo de fármacos.- En este método se aíslan y se prueban por separado los productos de degradación o metabolitos de un fármaco para determinar, si la actividad observada por ese fármaco es debida al compuesto original o a alguno de sus metabolitos.

4.- Observaciones clínicas.- En ocasiones, durante pruebas en animales, algunos candidatos a fármacos presentan más de una actividad farmacológica, lo cual se denomina efectos secundarios. Estos compuestos pueden ser entonces empleados como líderes para esa actividad secundaria.

5.- Método racional para el descubrimiento del compuesto líder.- Este método consiste primeramente en identificar la causa del padecimiento. La mayoría de los padecimientos, o al menos los síntomas de éstos, surgen de un desequilibrio de algún compuesto químico dentro del organismo, de la invasión de organismo externo, o de un crecimiento celular anormal. En el caso del desequilibrio de algún compuesto químico, éste puede ser corregido por medio de agonismo o antagonismo de un receptor o por inhibición de una enzima. Los casos de organismos externos y crecimiento anormal de células pueden ser tratados por inhibición de enzimas o bien por interferencia con la biosíntesis de DNA.

Una vez que se ha identificado el sistema bioquímico, los agonistas naturales de los receptores o bien los sustratos de las enzimas, se convierten comúnmente en los compuestos líderes.

## Definición de Términos Farmacológicos de Unión ("Binding").

Un *agonista* es una sustancia que interacciona con el receptor. Este es un constituyente celular específico y el cual ejerce una respuesta observable. Un agonista puede ser una sustancia fisiológica endógena, tal como un neurotransmisor u hormona, o bien puede ser un fármaco sintético o de origen natural.

Existen también *agonistas parciales* que actúan sobre el mismo receptor que los agonistas descritos anteriormente. Sin embargo, independientemente de su dosis, los agonistas parciales no pueden producir la misma respuesta biológica máxima que ejerce un agonista completo.

Este comportamiento requiere de la introducción del concepto de *actividad intrínseca* de un agonista. La actividad intrínseca es definida como una constante de proporcionalidad de la habilidad del agonista para activar el receptor en comparación al compuesto de máxima actividad en las series en estudio. La actividad intrínseca es un máximo de unidad para agonistas completos y un mínimo de cero para antagonistas.

*Afinidad* es la habilidad de un fármaco a combinarse o interaccionar con un receptor; ésta es proporcional a la constante de equilibrio de unión  $K_D$ . Un ligando de baja afinidad requiere una mayor concentración para producir el mismo efecto ejercido por un ligando de alta afinidad. Tanto los agonistas como los antagonistas presentan afinidad por el receptor.

Un *antagonista* inhibe el efecto de un agonista pero no tiene actividad biológica propia en ese sistema particular. Este puede competir por el mismo sitio del receptor que ocupa el agonista, o puede actuar en un sitio alostérico, el cual es diferente del sitio fármaco-receptor. En *inhibición alostérica*, la unión del antagonista distorciona al receptor, previniendo así que el agonista se una a éste; es decir, el antagonista cambia la afinidad del receptor por el agonista. En un sistema diferente, el antagonista puede tener una actividad farmacológica independiente.

La *dosis media efectiva* ( $ED_{50}$ ) es la cantidad de fármaco requerida para ejercer a la mitad el efecto máximo, o la producción de un efecto en 50% de un grupo de animales experimentales. Se expresa usualmente en mg/kg de peso del cuerpo. La  $ED_{50}$  *in vitro* debe ser expresada como una concentración molar ( $EC_{50}$ ) en vez de una cantidad absoluta. La *concentración inhibitoria media* ( $IC_{50}$ ) es la concentración a la cual un antagonista ejerce la mitad de su máximo efecto.

El término  $pD_2$  se refiere al logaritmo negativo de la dosis molar de un agonista necesaria para un efecto de la mitad del máximo. Es, entonces, una medida de afinidad en condiciones ideales.

El término  $pA_2$  es el logaritmo negativo de la concentración molar de un antagonista, el cual requiere el doble de la dosis de agonista para contrarrestar el efecto de ese antagonista y producir la respuesta original.

$$pA_2 = -\log K_A$$

Esta ecuación representa un método experimental muy conveniente para medir la *actividad* de un antagonista, en donde  $K_A$  es la constante de asociación del antagonista.

El efecto de un inhibidor competitivo se puede expresar también como la *constante de actividad del inhibidor* ( $K_I$ ) al graficar la concentración del inhibidor *versus* la recíproca de la velocidad de reacción, o *versus* la recíproca de la concentración del ligando marcado (el agonista o antagonista completo isotópicamente marcado que es desplazado por el antagonista). La intersección de las líneas así generadas es  $-K_I$ .

$$K_I = \frac{IC_{50}}{\frac{1 + [L^*]}{K^*}}$$

donde  $IC_{50}$  es la concentración de inhibidor que desplaza 50% del ligando marcado,  $[L^*]$  es la concentración del ligando marcado, y  $K^*$  es su constante de disociación. Este método es particularmente útil para experimentos de unión o "binding" *in vitro*.<sup>26</sup>

## DISCUSION DE LOS RESULTADOS FARMACOLOGICOS

Los resultados de actividad biológica que se presentan en las Tablas 1-6, son valores de  $pK_1$ , para lo cual se usó prazosino 6 marcado isotópicamente, y éste fue desplazado por los antagonistas preparados.

El objetivo de este trabajo es la preparación de un antagonista con una actividad selectiva para los receptores adrenérgicos  $\alpha_{1A}$ ; idealmente, con una potencia dada como  $pK_1$  cercano a 9 para el subtipo  $\alpha_{1A}$  y valores de alrededor de 7 para los subtipos  $\alpha_{1B}$  y  $\alpha_{1D}$ . La selectividad para el subtipo  $\alpha_{1A}$  esta dada por el antilogaritmo del valor de  $pK_1$  del subtipo  $\alpha_{1A}$  sobre el antilogaritmo del valor de  $pK_1$  de cada uno de los subtipos ( $\alpha_{1B}$  ó  $\alpha_{1D}$ ).

$$\text{Selectividad} = \frac{\text{antilogaritmo del valor de } pK_1 \text{ del subtipo } \alpha_{1A}}{\text{antilogaritmo del valor de } pK_1 \text{ del subtipo } \alpha_{1B} \text{ ó } \alpha_{1D}}$$

Si tomamos como ejemplo el caso ideal mencionando anteriormente, es decir, el valor de  $pK_1$  del subtipo  $\alpha_{1A}$  igual a 9 y, valores de  $pK_1$  de 7 para los subtipos  $\alpha_{1B}$  ó  $\alpha_{1D}$ , este escenario nos da valores de selectividad de 100. En el presente trabajo, se pretende obtener un compuesto cuya selectividad sea superior a un valor de 40, para esto se requiere que el valor de  $pK_1$  del subtipo  $\alpha_{1A}$  sea al menos 1.6 unidades mayor que los valores de  $pK_1$  de los subtipos  $\alpha_{1B}$  ó  $\alpha_{1D}$ .

En el caso de la hiperplasia prostática benigna (HPB), se trata de desarrollar un tratamiento con antagonistas de los receptores adrenérgicos  $\alpha_{1A}$ , con lo que se pretende antagonizar la acción de las aminas biogénicas; el neurotransmisor simpático

norepinefrina **1** y la neurohormona epinefrina **2**, y de esta manera relajar el músculo prostático liso y consecuentemente liberar la obstrucción e irritación del tracto urinario.

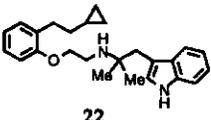
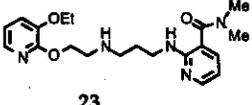
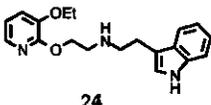
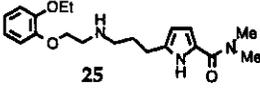
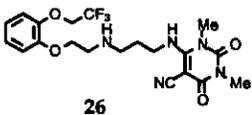
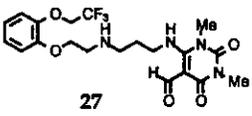
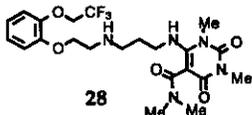
La primera serie de compuestos preparados incluyó las estructuras **22-28**. En este grupo de compuestos, dos anillos aromáticos o heteroaromáticos están unidos por una cadena lineal de átomos de carbono y heteroátomos como nitrógeno y oxígeno.

Como es de esperarse, en compuestos que presentan cadenas lineales la presencia de enlaces sigma permite la libre rotación, lo cual hace que las moléculas puedan adoptar varias conformaciones, de las cuales unas serán más estables y por lo tanto existirán por un tiempo mayor, mientras que las menos favorecidas o menos estables estarán presentes sólo por tiempos muy limitados.

La situación idónea de un compuesto lineal como candidato para fármaco, sería aquella en la cual la conformación más activa, (la que ejerce a cierto nivel una función farmacológica, en este caso antagonismo de los receptores  $\alpha$  del subtipo 1A), sea la más estable y que por tanto pueda estar presente por un tiempo suficientemente grande para interaccionar o unirse a los receptores.

Los resultados de pruebas biológicas de la primera serie de compuestos se muestran en la Tabla 1.

**Tabla 1.**

ESTRUCTURA	AFINIDAD			SELECTIVIDAD	
	1A	1B	1D	A/B	A/D
 <p>22</p>	8.22	7.15	7.06	11.75	14.45
 <p>23</p>	5.38	4.50	5.17	7.59	1.62
 <p>24</p>	6.03	5.43	5.24	3.98	6.17
 <p>25</p>	9.29	8.35	7.97	8.71	20.89
 <p>26</p>	8.29	7.01	6.97	19.05	20.89
 <p>27</p>	8.76	7.25	7.07	32.36	48.98
 <p>28</p>	7.32	6.14	5.99	15.14	21.38

Como se puede apreciar en la Tabla 1, los compuestos **22, 25, 26 y 27** presentan una actividad biológica sobre los receptores  $\alpha$  del subtipo 1A superior a 8.0, lo cual es suficiente para ejercer la actividad biológica buscada.

Resalta el caso del compuesto **25**, el cual presenta una actividad de 9.29, lo que está un poco por encima de lo esperado y en su caso puede ser contraproducente pues podría ir al extremo de producir un efecto lateral como incontinencia, lo cual no se desea.

Sin embargo, estos compuestos, presentan la gran desventaja de poseer también una buena afinidad por los receptores  $\alpha$  de los subtipos 1B y 1D. Lo cual se refleja en un deterioro en la selectividad, esto puede llevar a efectos secundarios asociados con el antagonismo de los subtipos 1B y 1D.

Se destaca aquí el compuesto **27**, el cual presenta una selectividad del subtipo 1A sobre los subtipos 1B y 1D de 32.36 y 48.98 respectivamente, aunque no es una selectividad despreciable, no cumple precisamente con el perfil idóneo, es decir, selectividades superiores a 40 sobre los subtipos 1B y 1D.

Los compuestos **23, 24 y 28** presentaron una baja afinidad por los 3 subtipos, por lo que su actividad fue considerada como mediocre.

De la primera serie podemos concluir que la flexibilidad de la cadena lineal presente en todos los compuestos permite a las moléculas adoptar un gran número de conformaciones, en donde cada conformero pudiera ser visto por los receptores como una molécula diferente y, por lo tanto, varios conformeros pueden tal vez interactuar con los diferentes subtipos de receptores  $\alpha$ , generando actividad en los tres subtipos dando como resultado compuestos activos pero no selectivos.

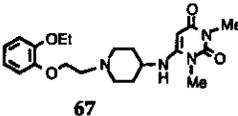
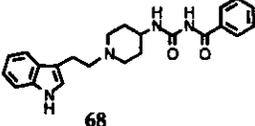
Una manera de solucionar la falta de selectividad en los compuestos de cadena lineal, es introduciendo una estructura cíclica, lo cual limita el grado de flexibilidad de la molécula, reduciendo por lo tanto el número de posibles conformeros, y dando lugar por lo tanto a compuestos más selectivos.

Sin embargo, existe el gran riesgo que al restringir la movilidad de la molécula, se esté excluyendo al conformero con la actividad buscada sobre los receptores  $\alpha$  del subtipo IA y que se estén favoreciendo conformeros que interaccionan de manera preferente con los receptores  $\alpha_{1B}$  y  $\alpha_{1D}$ .

Así, se preparó la siguiente serie de compuestos en donde se incluyó el fragmento de 4-amino piperidina a la cadena de átomos que conectan los dos anillos aromáticos o heteroaromáticos. Los resultados de pruebas biológicas de la segunda serie de compuestos se muestran en la Tabla 2.

**ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA**

**Tabla 2.**

ESTRUCTURA	AFINIDAD			SELECTIVIDAD	
	1A	1B	1D	A/B	A/D
 <p>67</p>	7.03	6.45	6.11	0.26	2.16
 <p>68</p>	8.59	8.20	7.36	0.40	6.79

Como se puede apreciar en la Tabla 2, el compuesto **67** presentó una actividad biológica de 7.03 para los receptores  $\alpha_{1A}$ , lo cual está por debajo de los requerimientos mientras que el compuesto **68**, aunque presenta una actividad en los receptores  $\alpha_{1A}$  de 8.59, también presenta una actividad de 8.2 en los receptores  $\alpha_{1B}$ , lo cual genera nuevamente problemas de selectividad.

De esta segunda serie de compuestos podemos concluir que, aunque se introdujo un poco de restricción de la flexibilidad en la cadena que une a los dos grupos aromáticos o heteroaromáticos, la presencia de los dos espaciadores (cadenas lineales), permite aún mucha flexibilidad y por lo tanto un número alto de conformeros.

Tal vez esta pequeña restricción no es relevante en favorecer confórmers que presenten mayor afinidad por los receptores  $\alpha_{1A}$  y en desfavorecer los confórmers que tienen afinidad por los receptores  $\alpha_{1B}$  y  $\alpha_{1D}$ .

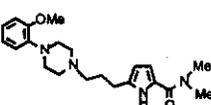
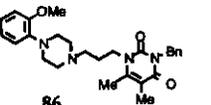
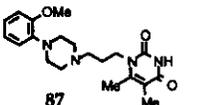
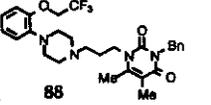
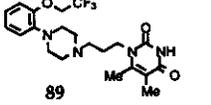
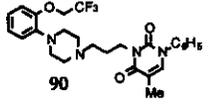
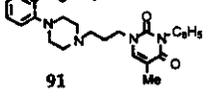
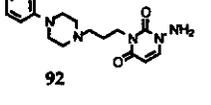
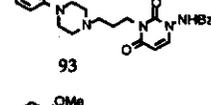
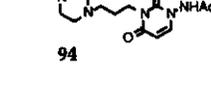
Se decidió a continuación la preparación de compuestos en los cuales se eliminó el espaciador de la parte izquierda de la molécula. Se pretende con esto restringir la movilidad de la moléculas y generar compuestos más rígidos.

En la nueva serie, el fragmento cíclico fue el anillo de piperazina, el cual se encuentra ahora directamente unido al anillo aromático.

Lo que se persigue con esta modificación es tratar de restringir la movilidad en la parte izquierda de las moléculas. Se espera que esta modificación genere confórmers que tengan la habilidad de reconocer y unirse selectivamente a los receptores  $\alpha_{1A}$ .

Los resultados de las pruebas biológicas de los compuestos de la tercera generación o tercera serie se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3.

ESTRUCTURA	AFINIDAD			SELECTIVIDAD	
	1A	1B	1D	A/B	A/D
 <p>85</p>	8.46	7.58	7.29	7.59	14.79
 <p>86</p>	8.52	7.67	7.30	7.08	16.60
 <p>87</p>	7.54	6.50	6.38	10.96	14.45
 <p>88</p>	8.53	7.36	6.70	14.79	67.61
 <p>89</p>	8.38	6.66	6.43	52.48	89.13
 <p>90</p>	8.98	7.79	7.25	15.49	53.70
 <p>91</p>	7.84	6.83	6.80	10.23	10.96
 <p>92</p>	7.57	6.55	6.61	10.47	9.12
 <p>93</p>	8.14	7.16	7.02	9.55	13.18
 <p>94</p>	8.23	7.25	7.08	9.55	14.13

Como se puede apreciar en la Tabla 3, la mayoría de los compuestos resultó tener una actividad en los receptores  $\alpha_{1A}$  superior a 8.0, con excepción de los compuestos **87**, **91** y **92** en los cuales la actividad fluctúa entre 7.54-7.84.

El compuesto **85** presenta una actividad de  $\alpha_{1A}$  de 8.46; sin embargo, presenta también un poco de actividad en los receptores  $\alpha_{1B}$  y  $\alpha_{1D}$ , lo cual genera problemas de selectividad ( $A/B = 7.59$  y  $A/D = 14.79$ ), pues ambos valores están muy por debajo del valor óptimo de selectividad, éste es, mayor de 40. Situación análoga ocurre con el compuesto **86** el cual muestra buena potencia para  $\alpha_{1A}$  (8.52) pero baja selectividad ( $A/B = 7.08$ ,  $A/D = 16.60$ ).

El compuesto **89** presenta un buen perfil, aunque tiene baja actividad ( $\alpha_{1A} = 8.38$ ), y presenta excelente selectividad ( $A/B = 52.48$ ;  $A/D = 89.13$ ).

El compuesto **90** presenta una excelente actividad  $\alpha_{1A} = 8.98$ , buena selectividad sobre los receptores  $\alpha_{1D}$  ( $A/D = 53.70$ ), pero baja selectividad sobre los receptores  $\alpha_{1B}$  ( $A/B = 15.49$ ).

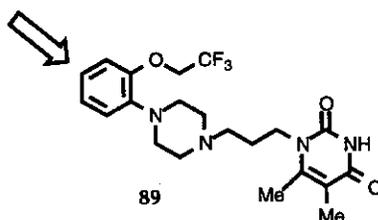
Los compuestos **93** y **94** presentaron un perfil similar, buena actividad  $\alpha_{1A}$  (8.14 y 8.23, respectivamente) pero mala selectividad sobre ambos receptores  $\alpha_{1B}$  y  $\alpha_{1D}$ .

Esta tercera serie de compuestos resultó muy alentadora pues se logró mantener una buena potencia sobre los receptores  $\alpha_{1A}$  y además se logró por primera vez selectividad sobre ambos receptores  $\alpha_{1B}$  y  $\alpha_{1D}$ . Se puede decir que al restringir la movilidad de la parte izquierda de la molécula se logró por primera vez un perfil muy cercano al idóneo. Resalta en esta serie el caso de los compuestos **89** y **90** que presentan un perfil cercano al óptimo.

Al realizar pruebas farmacocinéticas a los compuestos de esta serie, dentro de las cuales se incluye resistencia al metabolismo, se obtuvo información muy importante, lo que influyó en el diseño de los compuestos de la siguiente serie.

Se observó que existía una apreciable oxidación en el anillo aromático en la posición *para* al nitrógeno de la piperazina, dando lugar a fenoles, de los cuales es conocido que poseen alta toxicidad.

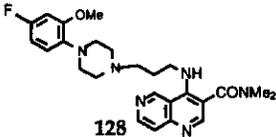
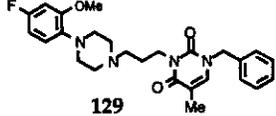
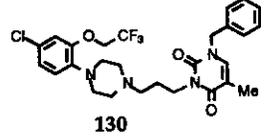
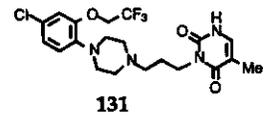
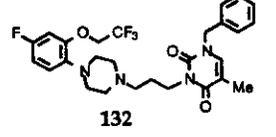
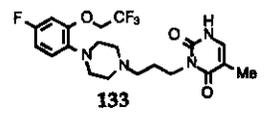
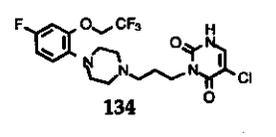
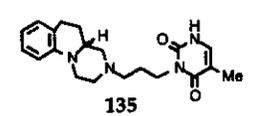
Sitio de oxidación enzimática para los compuestos de la tercera serie ejemplificada para el compuesto 89.



La manera como se decidió bloquear la oxidación en el anillo aromático fue mediante la introducción de halógenos, en particular flúor y cloro, en lugar de hidrógeno en la posición *para* a la piperazina.

Con base a la alta potencia y moderada selectividad del compuesto 90, se decidió llevar a cabo la preparación de algunos derivados muy similares. Los resultados biológicos de los compuestos de la cuarta serie se muestran en la Tabla 4.

**Tabla 4.**

ESTRUCTURA	AFINIDAD			SELECTIVIDAD	
	1A	1B	1D	A/B	A/D
 <p><b>128</b></p>	7.30	6.72	5.19	3.80	128.22
 <p><b>129</b></p>	8.83	7.99	7.63	6.92	15.85
 <p><b>130</b></p>	8.38	7.04	6.94	21.88	27.54
 <p><b>131</b></p>	8.14	6.61	5.99	33.88	141.25
 <p><b>132</b></p>	8.95	7.30	6.72	44.67	169.82
 <p><b>133</b></p>	8.90	7.10	7.20	63.10	50.12
 <p><b>134</b></p>	8.58	6.60	6.59	95.90	97.72
 <p><b>135</b></p>	7.08	6.35	5.90	5.37	15.14

La cuarta serie de compuestos presentó el fragmento común 4-halo-2-alcoxifenilpiperazina **127**.

El compuesto **128** en el cual se introdujo flúor en el anillo aromático y el fragmento 1,6-naftiridina en la parte derecha de la molécula, presentó muy buena selectividad sobre los receptores  $\alpha_{1D}$  ( $A/D = 128.82$ ); sin embargo, la afinidad no fue tan buena, ya que sólo se logró una potencia para los receptores  $\alpha_{1A}$  de 7.3.

Se concluyó que al reemplazar el uracilo en la parte derecha, se disminuyó notablemente la actividad, por lo que se decidió mantener el anillo de uracilo con algunas variantes.

Así, se prepararon algunos compuestos conteniendo uracilo unido al fragmento de fenilpiperazina, mediante la cadena de propilo en la posición 3 en lugar de la posición 1 como en **89**.

Los compuestos **129-134** presentaron todos una buena afinidad por los receptores  $\alpha_{1A}$ , siendo ésta superior a 8.0 y de donde se destacan **130-134** con selectividades sobre los receptores  $\alpha_{1B}$  y  $\alpha_{1D}$  superiores a 40, todos estos compuestos presentan un perfil excelente para la actividad biológica deseada.

En el caso del compuesto **135**, al generar el sistema tricíclico, se intentó incluir una variación estructural con la finalidad de observar los efectos de esta nueva restricción de la movilidad en las interacciones con los receptores  $\alpha_{1A}$ .

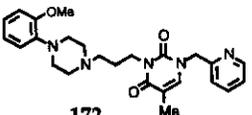
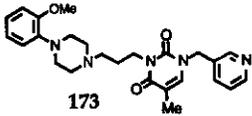
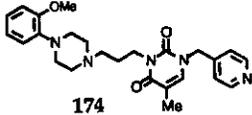
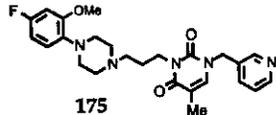
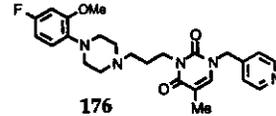
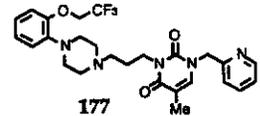
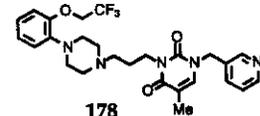
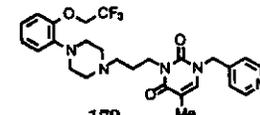
La restricción de movimiento que presentó el sistema tricíclico fue contraproducente, no solamente se disminuyó la afinidad por los receptores  $\alpha_{1A}$  ( $\alpha_{1A} = 7.08$ ), sino también se perdió la selectividad.

Podemos concluir de esta serie de compuestos, que se ha logrado ya el perfil idóneo para la actividad biológica deseada, sólo queda por realizar una serie de análogos con variaciones mínimas, para generar una relación estructura actividad (REA o del Inglés "SAR").

Con esta finalidad se seleccionó el mejor compuesto de la serie anterior **132** y se prepararon derivados muy similares, en los cuales el anillo de benceno del bencilo de la posición 1 del uracilo se substituyó por 2, 3 y 4-piridilo.

Cabe mencionar que no se incluyó en todos los casos el halógeno del anillo aromático de la parte de la izquierda por simplicidad, pues el perfil resulta similar, solamente es importante tener halógenos en las pruebas de metabolismo para bloquear sitios de oxidación. Los resultados de la quinta serie de compuestos se muestran en la Tabla 5.

**Tabla 5.**

ESTRUCTURA	AFINIDAD			SELECTIVIDAD	
	1A	1B	1D	A/B	A/D
 <p>172</p>	8.84	7.10	7.23	54.95	40.74
 <p>173</p>	9.32	7.34	7.44	95.90	75.86
 <p>174</p>	8.36	7.03	7.03	21.38	21.38
 <p>175</p>	8.19	6.91	6.66	19.05	33.88
 <p>176</p>	8.11	6.90	6.27	16.22	69.18
 <p>177</p>	9.35	7.91	7.67	27.54	47.86
 <p>178</p>	9.66	8.21	7.78	28.18	75.86
 <p>179</p>	9.22	7.83	7.75	24.55	29.51

Los tres primeros compuestos preparados contienen el fragmento común 1-(2-metoxifenil)piperazinilo y, como se muestra en la Tabla 5, el compuesto **172** presenta un muy buen perfil, una afinidad  $\alpha_{1A}$  de 8.84 y selectividades superiores a 40 para ambos receptores ( $A/B = 54.95$ ,  $A/D = 40.74$ ). El compuesto **173** resultó ser más potente y más selectivo que **172** con una afinidad  $\alpha_{1A}$  de 9.32 y selectividades de  $A/B = 95.5$ ,  $A/D = 75.86$ . El compuesto **174** en cambio resultó ser menos potente,  $\alpha_{1A} = 8.36$ , y con baja selectividad sobre  $\alpha_{1B}$  y  $\alpha_{1D}$ ,  $A/B = 21.38$ .

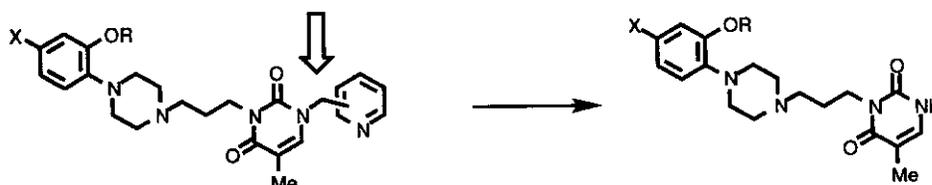
Los siguientes dos compuestos preparados contienen el fragmento 1-(4-cloro-2-metoxifenil)piperazinilo. Ambos compuestos presentaron características similares, potencias  $\alpha_{1A}$  de 8.19 y 8.11 para **175** y **176**, respectivamente, bajas selectividades sobre los receptores  $\alpha_{1B}$  en ambos casos,  $A/B$  inferior a 20 y moderada selectividad sobre los receptores  $\alpha_{1D}$ ,  $A/D = 33.88$  y  $69.18$  para **175** y **176**, respectivamente.

Los últimos tres compuestos de esta serie presentaron el fragmento 1-(2-trifluoroetoxifenil)piperazinilo. Los tres compuestos presentaron una potencia mayor de 9.0 sobre los receptores  $\alpha_{1A}$  9.35, 9.66 y 9.22 para **177**, **178**, **179**, respectivamente. **177** y **178** presentaron buena selectividad sobre los receptores  $\alpha_{1D}$ , 47.86 y 75.86 respectivamente; sin embargo, la selectividad sobre los receptores  $\alpha_{1B}$  fue inferior a 30 en ambos casos, 27.54 y 28.18, respectivamente. El compuesto **179** presentó baja selectividad para ambos receptores  $A/B = 24.55$  y  $A/D = 29.51$ .

Podemos concluir de esta serie de compuestos que la introducción del grupo piridilmetilo en la posición 1 de la timina produjo compuestos más potentes en términos generales; sin embargo, en esta serie no se logró buena selectividad sobre los receptores  $\alpha_{1B}$ , y solamente los compuestos **172** y **173** cumplen con los requisitos del compuesto ideal en términos de potencia y selectividad.

Estudios de metabolismo practicados a algunos de los compuestos de esta serie, indicaron que el anillo de piridina resultó susceptible a oxidación. Uno de los metabolitos observados fue el producto de la pérdida del fragmento piridilmetilo, quedando hidrógeno en la posición 1 de la timina.

Principales productos del metabolismo de metilpiridinas:



Otro metabolito encontrado fue el de la oxidación del nitrógeno del anillo de piridina, por lo que se decidió preparar químicamente un ejemplo de *N*-óxido de piridina y estudiar sus propiedades farmacológicas y farmacocinéticas, con la idea de que al ser éste ya un metabolito, resultara ser más resistente a subsecuente degradación metabólica.

Los resultados biológicos del compuesto *N*-óxido de piridina preparado **189**, se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6.

ESTRUCTURA	AFINIDAD			SELECTIVIDAD	
	1A	1B	1D	A/B	A/D
<p style="text-align: center;"><b>189</b></p>	8.72	7.42	7.03	19.95	48.98

Como se puede apreciar en la Tabla 6, el compuesto **189** presenta una actividad sobre los receptores  $\alpha_{1A}$  de 8.72 lo cual cumple con lo que se requiere. Presenta también una selectividad sobre los receptores  $\alpha_{1D}$  aceptable,  $A/D = 48.98$ . Sin embargo, presenta baja selectividad sobre los receptores  $\alpha_{1B}$ ,  $A/B = 19.95$ .

## CONCLUSIONES

De la primera serie de compuestos de cadena lineal podemos concluir que, aunque se prepararon compuestos con muy buena actividad como el caso del compuesto **25**, cuya actividad sobre las receptores  $\alpha_{1A}$  fue de 9.29, esta serie se caracterizó por la falta de selectividad.

En la segunda serie de compuestos, la introducción del fragmento 4-aminopiperidinilo para tratar de restringir la movilidad presente en los compuestos de la primera serie, no produjo beneficio alguno en términos de selectividad y la potencia se mantuvo en un intervalo aceptable como fue el caso de los compuestos **67** y **68**.

En la tercera serie, la introducción del fragmento alcoxifenilpiperazina resultó ser muy beneficiosa, resaltando el perfil de los compuestos **89** y **90**. El compuesto **89**, aunque presenta baja actividad, posee una excelente selectividad. Mientras que el compuesto **90** presenta una excelente actividad, buena selectividad sobre los receptores  $\alpha_{1D}$ , pero baja selectividad sobre los receptores  $\alpha_{1B}$ . El buen perfil del compuesto **90** sugiere explorar más a fondo esta serie mediante la preparación de algunos derivados. Estudios subsecuentes de metabolismo en compuestos de esta serie revelaron un sitio atacado metabólicamente y se procedió a bloquear este sitio susceptible a oxidación, dando lugar a la cuarta serie.

Con los compuestos de la cuarta serie se comprobó que la introducción de halógenos en el anillo aromático, resultó ser muy eficiente para bloquear el sitio de oxidación en el carbono de la posición *para* con respecto al nitrógeno de la piperazina. En este grupo ya se encontraron algunos compuestos con un perfil perfecto para ejercer la

actividad biológica buscada. Los compuestos **132** y **133** presentan actividades cercanas a 9 y selectividades sobre los subtipos 1B y 1D superiores en todos los casos a 40, lo cual está dentro de lo buscado. Se prepararon algunos derivados del compuesto **132** para generar una base de datos y construir una *relación estructura-actividad*, esto generó la siguiente serie.

En la quinta serie de compuestos se lograron actividades superiores a 9, como es el caso de los compuestos **173**, **177**, **178** y **179**. Sin embargo, sólo el compuesto **173** presentó selectividad sobre los subtipos 1B y 1D superiores a 40. Las pruebas de metabolismo arrojaron datos importantes: la parte de piridilmetilo es muy lábil al metabolismo y es eliminado del resto de la molécula. Además, se detectó también el *N*-óxido de la piridina como un metabolito.

En la sexta y última serie se preparó el compuesto **189**, que es un metabolito detectado del compuesto **179**. La idea fue de que éste pudiera ser más estable al metabolismo que el producto no oxidado; sin embargo, se observó una disminución de la potencia y no se observaron grandes mejoras en selectividad.

Una vez exploradas las variaciones presentes en las diferentes series, se decidió continuar con pruebas adicionales sobre los compuestos de la cuarta serie. Finalmente, después de varias pruebas de seguridad y eficacia, esta investigación concluyó con la selección para pruebas avanzadas del compuesto **133**. Este compuesto resultó ser muy estable al metabolismo, presentó muy baja toxicidad y se decidió, por lo tanto, probar en seres humanos para verificar su eficacia en el tratamiento de hiperplasia prostática benigna.

## PARTE EXPERIMENTAL

La mayoría de las reacciones se llevaron a cabo bajo las siguientes consideraciones generales a menos que otra cosa se especifique.

Se usaron matraces de fondo redondo de una boca secados en estufa, por lo menos 4 horas a 120-130 °C, provistos con agitador magnético y atmósfera de argón. Todas las reacciones se realizaron con agitación magnética usando barras de agitación secadas de la misma manera que los matraces. Para las reacciones se usaron disolventes anhidros destilados previamente a su uso. Para las separaciones y trabajo de las reacciones se usaron disolventes destilados.

El calentamiento de las mezclas de reacción se llevó a cabo en baño de aceite calentado por una plancha de calentamiento con agitación magnética. Las temperaturas descritas corresponden a la temperatura del baño de aceite.

Temperatura ambiente se refiere a 20-25 °C.

El avance de las reacciones se siguió por cromatografía en capa fina (o cromatografía en placa), con indicador de ultravioleta y empleando en la mayoría de los casos molibdato de amonio como revelador.

Las separaciones por cromatografía en columna se realizaron empleando sílica-gel (230-400 mallas). Para cromatografía en capa preparativa se usaron placas de un milímetro

de espesor de sílica-gel de 90x20 cm, se aplicaron hasta un máximo de 100 mg de producto crudo por cada placa, dependiendo de la separación de los productos.

El secado de las muestras se realizó en bomba de alto vacío a aproximadamente 0.5-1 mm de Hg de presión durante 12 horas.

Los productos obtenidos fueron en su mayoría aceites de viscosidades variables con coloraciones que van de incoloro a amarillo, a menos de que se especifique lo contrario en algún caso particular. Los disolventes se eliminaron en evaporador rotatorio bajo presión reducida.

Los espectros de RMN  $H^1$  de los productos finales fueron determinados a 200 MHz (Gemini-200, Varian), los desplazamientos químicos se reportan en ppm ( $\delta$ ), relativo a tetrametilsilano (TMS). La multiplicidad de las señales se reporta como; señal simple o singulete (s), señal doble o doblete (d), señal triple o triplete (t), señal cuadruple o cuadruplete (c) y señal quintuple o quintuplete (q). Se emplearon como disolventes deuterocloroformo y/o deuterodimetilsulfóxido.

Los espectros de infrarrojo se determinaron en un espectrofotómetro de transformadas de Fourier (FTIR, PE 1720x), empleando las técnicas de pastilla de KBr o solución en cloroformo.

Los espectros de masas se determinaron en un espectrómetro de masas "Finnigan Mat., Incos XL" usando las técnicas de impacto electrónico (70 EV) o ionización química (gas reactivo metano).

Los análisis elementales se realizaron en los laboratorios "Midwest Microlab" (Indianapolis, In. USA). Los puntos de fusión no son corregidos y están reportados en grados Celcius.

Con la finalidad de tener un sistema uniforme de nomenclatura, los nombres de los compuestos finales, así como también de los intermediarios se obtuvieron usando el programa "Autonom" de Beilstein.

### **2-(2-Ciclopropiletil)fenol 30<sup>27</sup>.**

En un matraz de 250 mL, se colocaron 2.79 g (15.83 mmoles) de 2-(2-ciclopropiletil)fenil metil éter **29** recién destilado. A éste, se le adicionaron 127 mL (63.5 mmoles) de etantolato de sodio 0.5 M en DMF. El matraz se calentó en un baño de aceite a 120 °C durante 24 h. Una vez enfriado a temperatura ambiente, el matraz se sumergió en un baño de hielo y se le adicionaron 600 mL de solución saturada de cloruro de amonio. El producto se extrajo con acetato de etilo (4x200 mL). Los extractos orgánicos combinados, se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron con sulfato de magnesio y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílica-gel eluyendo con hexano-acetato de etilo (95:5). Rendimiento 2.45 g (95%) del producto esperado. Compuesto conocido<sup>27</sup>.

### **2-(2-Ciclopropiletil)fenoxiacetato de etilo 31.**

En un matraz de 50 mL equipado con condensador en posición de reflujo, se colocaron 0.94 g (6.8 mmoles) de carbonato de potasio anhidro y 1 g de 2-(2-ciclopropiletil)fenol **30** en 10 mL de acetona anhidra. La mezcla se agitó para homogeneizar y se le adicionaron lentamente y con agitación continua, 0.75 mL (6.8 mmoles, 1.13 g) de

bromoacetato de etilo. La mezcla se calentó a reflujo durante 24 h. Al concluir ese tiempo se evaporó el disolvente. Al residuo se le adicionaron 20 mL de agua y el producto se extrajo con acetato de etilo (3x15 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio (2x15 mL), se secaron con sulfato de magnesio y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílica-gel eluyendo con hexano-acetato de etilo (98:2). Rendimiento 1.45g (95%) del producto esperado. RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.04 (m, 2H, ciclopropilo), 0.4 (m, 2H, ciclopropilo), 0.73 (m, 1H, ciclopropilo), 1.29 (t, 3H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 1.49 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-ciclopropilo), 2.79 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-bencílico), 4.26 (c, 2H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 4.62 (s, 2H, O-CH<sub>2</sub>-CO), 6.70 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H-6 del fenilo), 8.90 (t, *J* = 8.1 Hz, H-4 del fenilo), 7.14 (m, 2H, H-3 y H-5 del fenilo). EM (IE): *m/z* 248 (M<sup>+</sup>, 100%).

### 2-[2-(2-Ciclopropiletil)fenoxi]etanol 32.

En un matraz de 100 mL, se adicionaron 10 mL de THF anhidro, el matraz se enfrió externamente a -20°C y se le agregaron 918 mg (24.2 mmoles) de hidruro de litio y aluminio. A la misma temperatura se le adicionaron 1.82 g (7.33 mmoles) del 2-(2-ciclopropiletil)fenoxiacetato de etilo **31** disueltos en 10 mL de THF anhidro. La reacción se agitó durante 1 h a la misma temperatura. Al final de este tiempo se le adicionaron lentamente 2 mL de acetato de etilo agitándose durante 5 min. Posteriormente, se le agregaron unas gotas de solución saturada de sulfato de sodio. Cuando la reacción cesó, se agregó sulfato de magnesio anhidro. La suspensión se filtró para eliminar sólidos y éstos se lavaron con acetato de etilo. El disolvente se evaporó y el producto crudo se purificó por cromatografía en columna de sílica-gel eluyendo con hexano-acetato de etilo (9:1). Rendimiento 1.42 (94%) del producto esperado. RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.03 (m, 2H, ciclopropilo), 0.42 (m, 2H, ciclopropilo), 0.70 (m, 1H, ciclopropilo), 1.48 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-ciclopropilo), 2.02 (t, 1H, intercambia al adicionar D<sub>2</sub>O, OH), 2.73 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-

bencílico), 3.99 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-OH), 4.08 (m, 2H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH), 6.84 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H-6 del fenilo), 6.90 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H, H-4 del fenilo), 7.15 (m, 2H, H-3 y H-5 del fenilo). EM (IE): *m/z* 206 (M<sup>+</sup>, 100%). orgánicos

### **Metansulfonato de 2-[2-(2-ciclopropiletil)fenoxi]etilo 33.**

En un matraz de tres bocas de 100 mL equipado con termómetro, se colocaron 1.42 g (6.88 mmoles) del 2-[2-(2-ciclopropiletil)fenoxi]etanol **32** previamente disueltos en 30 mL de diclorometano anhidro. A esta solución se le agregaron 1.56 mL (11 mmoles) de trietilamina anhidra. La mezcla de reacción se enfrió a -10 °C y, posteriormente se le adicionaron, a la misma temperatura y con agitación constante, 0.8 mL de cloruro de metansulfonilo (10.3 mmoles). La reacción se agitó durante 1 hora entre -10 °C y 0 °C. Al finalizar este tiempo se le adicionaron 30 mL de agua. El producto se extrajo con diclorometano (4x30 mL). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílica-gel eluyendo con diclorometano-hexano (1:1). Rendimiento 1.87 g (96%) del producto esperado. RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.01 (m, 2H, ciclopropilo), 0.42 (m, 2H, ciclopropilo), 0.72 (m, 1H, ciclopropilo), 1.48 (td, *J* = 7.82, 7.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-ciclopropilo), 2.73 (t, *J* = 7.82 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-bencílico), 3.08 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.25 (m, 2H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH), 4.59 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-OH), 6.82 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H-6 del fenilo), 6.93 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H, H-4 del fenilo), 7.17 (m, 2H, H-3 y H-5 del fenilo). EM (IE): *m/z* 284 (M<sup>+</sup>, 20%), 123 (100%).

### **2-[2-(2-Ciclopropiletil)fenoxi]etil-[2-(1*H*-indol-3-il)-1,1-dimetiletil]amina 22.**

En un matraz de 50 mL, se colocaron 1.3 g (4.5 mmoles) de metansulfonato de 2-[2-(2-ciclopropiletil)fenoxi]etilo **33**, 0.76 g (4.5mmoles) de yoduro de potasio, 0.95 g (6.86 mmoles) de carbonato de potasio y 0.86 g (4.5 mmoles) de 2-[(3-indolil)-1,1-dimetiletil]amina **34**<sup>17</sup> disueltos en 22 mL de DMF. El matraz se sumergió en un baño de aceite a 130 °C con agitación magnética durante 2 h. Una vez enfriado a temperatura ambiente, se le adicionaron 50 mL de agua y el producto se extrajo con acetato de etilo (3x30 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (5x50 mL), se secaron con sulfato de magnesio y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna de alúmina activación 2, eluyendo con hexano-acetato de etilo (98:2-80:20). Rendimiento 1.72 g (68%) del producto esperado. Nota: el producto descompone al purificar empleando columna de sílica-gel.

**Clorhidrato de la 2-[2-(2-ciclopropiletil)fenoxi]etil-[2-(1*H*-indol-3-il)-1,1-dimetiletil]amina **22**.**

En un matraz de 25 mL, se colocaron 0.31 g (0.75 mmoles) de 2-[2-(2-ciclopropiletil)fenoxi]etil-[2-(1*H*-indol-3-il)-1,1-dimetiletil]amina **22** y se le adicionaron 10 mL del éter anhidro. La solución se enfrió en baño de hielo y se le adicionó cloruro de hidrógeno en éter, hasta alcanzar un pH de 3. El sólido formado se filtró bajo atmósfera de argón, se recristalizó de diclorometano-hexano y se secó al alto vacío. Se obtuvieron 0.275 g (81%) de rendimiento. Punto de fusión: 182-183 °C. Análisis calculado para C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O · HCl: %C, 72.70; %H, 8.05; %N, 6.78. Encontrado; %C, 72.60; %H, 8.00, %N, 6.76. RMN H<sup>1</sup> (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -0.22 (m, 2H, ciclopropilo), 0.19 (m, 3H, ciclopropilo), 1.05 (dt, *J* = 7.88 Hz, 2H, ciclopropilo), 1.52 (s, 6H, 2 CH<sub>3</sub>), 2.12 (dd, *J* = 8.02, 7.5 Hz, CH<sub>2</sub>-fenilo), 3.40 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-indol), 3.40 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-N), 4.44 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-O), 6.74 (dd, *J* = 8.0 y 0.96 Hz, 1H, H-6 fenilo), 6.86 (t, 1H, H-4 fenilo), 6.95-7.20 (m, 4H, aromáticos), 7.42 (d, *J* = 7.04 Hz, 1H, H-7 indólico), 7.47 (d, *J* = 2.52 Hz, 1H, H-2

indólico), 7.63 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H, H-4 indólico), 8.47 (ancha, 1H,  $D_2O$ , H-1 indólico), 9.17 (ancha, 2H,  $D_2O$ ,  $NH_2$  (sal de amonio)). IR ( $CHCl_3$ ):  $3421\text{cm}^{-1}$ , señal aguda, N-H, est;  $3313\text{cm}^{-1}$ , señal ancha, N-H (sal de amonio). EM (IE):  $m/z$  377 ( $[M+H]^+$ , 40%), 246 (100%).

### 2-(2-Hidroxietoxi)piridin-3-ol 36.

En un matraz de 100 mL, se disolvieron 2.63 g (40 mmoles) de hidróxido de potasio al 85% en 30 mL de metanol. A esta solución se se le adicionaron 4.44 g (40 mmoles) de piridin-2,3-diol 35 en 5 partes, esperando 10 min entre cada adición. Enseguida, se le agregaron 6.6 mL (88 mmoles) de bromuro de etilo y se calentó a temperatura de reflujo durante 3 h. Posteriormente, se dejó enfriar a temperatura ambiente, se evaporó el disolvente, el residuo se suspendió en 100 mL de agua y se saturó de cloruro de sodio. El producto se separó por medio de una extracción continua durante 48 h con acetato de etilo. El extracto orgánico se secó con sulfato de magnesio, se concentró y el residuo se purificó en placas de sílice eluyendo con diclorometano-metanol (9:1) Rendimiento: 2.43 g (44%) del producto esperado 36. RMN  $^1H$  (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.5 (t, 3H,  $CH_3-CH_2$ ), 1.6-2.4 (ancha, intercambia al adicionar  $D_2O$ , OH), 4.05 (c, 2H,  $CH_3-CH_2$ ), 6.23 (dd,  $J = 7.4, 6.6$  Hz, 1H, H-5 del piridinilo), 6.78 (dd,  $J = 7.40, 1.50$  Hz, 1H, H-4 del piridinilo), 7.05 (dd,  $J = 6.6, 1.50$  Hz, 1H, H-6 del piridinilo). EM (IE):  $m/z$  139 ( $M^+$ , 25%), 55 (100%). junto con un 10% del producto de dialquilación 2,3-dietoxipiridina 37, RMN  $^1H$  (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.35 (t, 3H,  $CH_3-CH_2$ ), 1.47 (t, 3H,  $CH_3-CH_2$ ), 3.99 (c, 2H,  $CH_3-CH_2$ ), 4.01 (c, 2H,  $CH_3-CH_2$ ), 6.08 (dd,  $J = 7.4, 6.88$  Hz, 1H, H-5 del piridinilo), 6.59 (dd,  $J = 7.4, 1.50$  Hz, 1H, H-4 del piridinilo), 6.89 (dd,  $J = 6.88, 1.50$  Hz, H-6 del piridinilo). EM:  $m/z$  167 ( $M^+$ , 20%), 111 (100%). Además, se recuperó un 20% de materia prima.

### Éster etílico del ácido (3-etoxipiridin-2-iloxi)acético 38.

En un matraz de 50 mL, se colocaron 0.4 g (2.87 mmoles) de 2-(2-hidroxietoxi)piridin-3-ol **36**, 0.115 g (2.87 mmoles) de hidróxido de sodio, 0.35 mL (3.16 mmoles) de bromoacetato de etilo y 14 mL de DMF. La reacción se agitó 40 h a temperatura ambiente. Al finalizar ese tiempo se le adicionaron 40 mL de agua y el producto se extrajo con acetato de etilo (3x40 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (5x30 mL), se secaron con sulfato de magnesio y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de sílica-gel eluyendo con hexano-acetato de etilo (80:20-40:60). Rendimiento: 0.273 g (43%) del producto esperado. RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.29 (t, 3H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.47 (t, 3H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>), 4.01 (c, 2H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>), 4.24 (c, 2H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>), 4.67 (s, 2H, O-CH<sub>2</sub>-CO), 6.13 (dd, J=7.4, 6.9 Hz, 1H, H-5 del piridinilo), 6.64 (dd, J=7.4, 1.5 Hz, 1H, H-4 del piridinilo), 6.85 (dd, J=6.9, 1.5 Hz, 1H, H-6 del piridinilo). EM: m/z 225 (M<sup>+</sup>, 55%), 83 (100%).

### 2-(3-Etoxipiridin-2-iloxi)etanol 39.

En un matraz de tres bocas de 25 mL equipado con termómetro, se colocaron 0.128 g (3.37 mmoles) de hidruro de litio y aluminio en 2 mL de THF. La mezcla se enfrió a -20 °C, se le adicionaron lentamente 0.23 g (1.02 mmoles) del éster etílico del ácido (3-etoxipiridin-2-iloxi)acético **38** disuelto en 5 mL de THF y se agitó durante 1 h a esa temperatura. Posteriormente, se le adicionaron lentamente 3 mL de acetato de etilo. Enseguida, se le adicionaron 5 mL de solución saturada de sulfato de sodio y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se agregó sulfato de magnesio, se filtró, los sólidos se lavaron con acetato de etilo y el filtrado se evaporó. El producto se usó en la siguiente reacción sin tratamiento adicional. Rendimiento: 0.102 g (55%) del producto esperado. RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.48 (t, 3H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>), 3.51 (t, 1H, intercambia al

adicionar D<sub>2</sub>O, OH), 3.97 (m, 2H, se convierte en triplete al adicionar D<sub>2</sub>O, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH), 4.0 (c, 2H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>), 4.17 (t, 2H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH), 6.14 (dd, *J* = 7.4, 6.8 Hz, 1H, H-5 del piridinilo), 6.66 (dd, *J* = 7.4, 1.7 Hz), 6.93 (dd, *J* = 6.8, 1.7 Hz, 1H, H-6 del piridinilo). EM: *m/z* 183 (M<sup>+</sup>, 27%), 111 (100%).

#### **2-(3-Aminopropilamino)-*N,N*-dimetilnicotinamida 42.**

En un matraz de 100 mL, se colocaron 1 g (5.4 mmoles) de 2-cloro-*N,N*-dimetilnicotinamida **41**<sup>19</sup> junto con 4.01 g (54 mmoles) de 1,3-propilendiamina. La mezcla se calentó a 100 °C durante 3 h. Una vez enfriada a temperatura ambiente, se le adicionaron 50 mL de solución saturada de tartrato de sodio y potasio y el producto se extrajo con diclorometano (4x50 mL). Los extractos combinados se secaron con sulfato de magnesio y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílica-gel, eluyendo con diclorometano-metanol-hidróxido de amonio (100:10:1 partes en volumen). Rendimiento: 1.11 g (92%) del producto esperado. RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.75 (q, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.87 (ancha, 2H, intercambia al adicionar D<sub>2</sub>O, NH<sub>2</sub>), 2.81 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>), 3.05 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 3.51 (q, 2H, se convierte en triplete al adicionar D<sub>2</sub>O, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>), 6.07 (t, 1H, D<sub>2</sub>O, NH), 6.52 (dd, *J* = 7.4, 5.0 Hz, 1H, H-5 del piridinilo), 7.31 (dd, *J* = 7.4, 1.86 Hz, 1H, H-4 del piridinilo), 8.13 (dd, *J* = 5.0, 1.86 Hz, 1H, H-6 del piridinilo). EM: *m/z* 222 (M<sup>+</sup>, 10%), 147 (100%).

#### **2-{3-[2-(3-Etoxipiridin-2-iloxi)etilamino]propilamino}-*N,N*-dimetilnicotinamida 23.**

El mesilato del alcohol **39** se preparó empleando la técnica descrita para el compuesto **33**. Empleando 0.185 g (1 mmol) de 2-(3-etoxipiridin-2-iloxi)etanol **39**, 0.2 g (2mmoles) de trietilamina. 0.173 g (1.5 mmoles) de cloruro de metansulfonilo y 16 mL de

diclorometano. El metansulfonato de 2-(3-etoxipiridin-2-iloxi)etilo **40** crudo secado en bomba de alto vacío, se disolvió en 3 mL de acetonitrilo. A la solución se le agregaron 0.15 g (1mmol) de yoduro de sodio, 0.14 g (1 mmol) de carbonato de potasio y 0.224 g (1 mmol) de 2-(3-aminopropilamino)-*N,N*-dimetilnicotinamida **42** previamente disueltos en 3 mL de acetonitrilo. La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 10 h. Una vez enfriada a temperatura ambiente, el exceso de acetonitrilo se evaporó y al residuo se le adicionaron 10 mL de solución saturada de tartrato de sodio y potasio. El producto se extrajo con diclorometano (4x15 mL). Los extractos orgánicos se secaron con sulfato de magnesio, el diclorometano se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de sílica-gel eluyendo con diclorometano-metanol-hidróxido de amonio (100:10:1 partes en volumen). Rendimiento: 0.164 g (26% para las 2 etapas) del producto esperado.

**Clorhidrato de la 2-{3-[2-(3-etoxipiridin-2-iloxi)etilamino]propilamino}-*N,N*-dimetilnicotinamida **23**.**

En un matraz de 10 mL, se disolvieron 0.12 g (0.3 mmoles) de 2-{3-[2-(3-etoxipiridin-2-iloxi)etilamino]propilamino}-*N,N*-dimetilnicotinamida **23**, en 2 mL de diclorometano anhidro, a esta solución se le agregaron 2 mL de éter anhidro. El matraz se enfrió en un baño de hielo (0-5 °C). A esta mezcla se le adicionó gota a gota una solución saturada de cloruro de hidrógeno en éter hasta tener un pH de 2. Al producto precipitado se le eliminó cuidadosamente el disolvente mediante una cánula. Posteriormente, se lavó con un poco de éter anhidro y se secó bajo atmósfera de argón ya que el producto resultó ser muy higroscópico. Rendimiento: 0.127 g (89%) del producto esperado, punto de fusión: 145-147 °C. Análisis calculado para: C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> · 2HCl · 0.6CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: %C, 48.39; %H, 6.35; %N, 13.70. Encontrado: %C, 48.42; %H, 6.61; %N, 13.59. RMN H<sup>1</sup> (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.42 (t, 3H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.87 (q, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 3.03 (d, 6H, 2 CH<sub>3</sub>-N), 3.28 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-N), 3.50 (m, 4H, 2 CH<sub>2</sub>-N), 4.04 (c, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.38 (t, 2H,

CH<sub>2</sub>-O), 6.2 (t,  $J = 6.82$  Hz, 1H, H-5 aminopiridinilo), 6.64 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H, H-4 etoxipiridinilo), 6.84 (t,  $J = 6.8$  Hz, 1H, H-5 etoxipiridinilo), 7.30 (d,  $J = 6.24$  Hz, 1H, H-6 etoxipiridinilo), 7.71 (d,  $J = 6.28$  Hz, 2H, H-6-aminopiridinilo), 8.09 (d,  $J = 5.9$  Hz, 1H, H-4 aminopiridinilo), 9.6 (ancha, 1H, D<sub>2</sub>O, NH), 9.98 (ancha, 1H, D<sub>2</sub>O, NH). IR (CDCl<sub>3</sub>): 3387 cm<sup>-1</sup>, señal ancha, N-H est; 1650 cm<sup>-1</sup>, mediana, C=O est. EM (IE):  $m/z$  372 (M<sup>+</sup>, 20%), 83 (100%).

**[2-(3-Etoxipiridin-2-iloxi)etil]-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]amina 24.**

En un matraz de 25 mL se disolvieron 0.1 g (0.54 mmoles) del 2-[(3-etoxi-2-piridinil)oxi]etanol **39** en 2 mL de diclorometano y se les adicionaron 0.15 mL (1.092 mmoles) de trietilamina. La mezcla de reacción se enfrió a -10 °C y posteriormente se le adicionaron, a la misma temperatura, con agitación constante, 0.07 mL de cloruro de metansulfonilo (0.82 mmol). La reacción se agitó durante 1 h entre -10 °C y 0 °C. Al finalizar este tiempo se le adicionaron 20 mL de agua. El producto se extrajo con diclorometano (4x30 mL); los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de magnesio y el disolvente se evaporó. El metansulfonato de 2-[(3-etoxi-2-piridinil)oxi]etilo **40** crudo secado en bomba de alto vacío, se colocó en un matraz de 25 mL provisto de condensador en posición de reflujo, al cual se le agregaron 15 mL de acetonitrilo, 0.082 g (0.54 mmoles) de yoduro de sodio, 0.075 g (0.54 mmoles) de carbonato de potasio y 0.087 g (0.54 mmoles) de triptamina **44**. La mezcla se calentó a reflujo durante 40 h. Posteriormente, se evaporó el disolvente; el residuo se suspendió en 10 mL de solución saturada de tartrato de sodio y potasio, se extrajo con diclorometano (4x10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de magnesio y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en placa, eluyendo con diclorometano-metanol-hidróxido de amonio (100:10:1 partes en volumen). Rendimiento: 93 mg (52%) del producto esperado.

**Clorhidrato de la [2-(3-etoxipiridin-2-iloxi)etil]-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]amina **24**.**

En un matraz de 10 mL, se disolvieron 0.12 g (0.36 mmoles) de [2-(3-etoxipiridin-2-iloxi)etil]-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]amina **24** en 2 mL de diclorometano; a esta solución se le agregaron 2 mL de éter anhidro y se sumergió en baño de hielo (0-5 °C). Enseguida, se agregó gota a gota y con agitación vigorosa, una solución saturada de cloruro de hidrógeno en éter, hasta alcanzar un pH=2. Al sólido formado se le evaporó el disolvente cuidadosamente con una cánula y se secó al alto vacío. Rendimiento: 0.103 g (77%) del producto esperado, punto de fusión: 130-132 °C (descompone). Análisis calculado para C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> · HCl · 0.25CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: %C, 60.35; %H, 6.45; %N, 10.97. Encontrado: %C, 60.61; %H, 6.63; %N, 10.72. RMN H<sup>1</sup> (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>/DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 1.32 (t, 3H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.5 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-indol), 3.12 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-N), 3.16 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-N), 3.85 (c, 2H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 4.34 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 6.03 (t, *J* = 7.16 Hz, 1H, H-5 piridínico), 6.52 (d, *J* ~ 7.1 Hz, 1H, H-4 piridínico), 6.92 (td, *J* = 7.14 y 1.18 Hz, 1H, H-5 indólico), 7.01 (td, *J* = 7.62 y 1.1 Hz, 1H, H-6 indólico), 7.04 (d, *J* = 1.78 Hz, 1H, H-2 indólico), 7.16 (d, *J* ~ 7 Hz, 1H, H-6 piridínico), 7.24 (d, *J* = 7.58 Hz, 1H, H-7 indólico), 7.44 (d, *J* = 7.62 Hz, 1H, H-4 indólico), 9.7 (ancha, 2H, D<sub>2</sub>O, 2 NH). IR (KBr) 3412 cm<sup>-1</sup>, ancha, N-H est; 3263 cm<sup>-1</sup>, ancha, N-H est. EM (IE) *m/z* 326 ([M+H]<sup>+</sup>, 3%), 195 (100%).

**Éster etílico del ácido 3-(1*H*-pirrol-2-il)propiónico **47**.**

En un matraz de 500 mL conectado a un sistema de hidrogenación a presión atmosférica, se disolvieron 0.4 g (0.063 mmol) del éster etílico del ácido (*E*)-3-(1*H*-pirrol-2-il)acrílico **45**<sup>20</sup> en 200 mL de metanol. Posteriormente, se le adicionaron 1.04 g de paladio sobre carbón al 10%. El sistema se evacuó con hidrógeno dos veces y se sometió a

hidrogenación a presión atmosférica hasta que se consumió aproximadamente el volumen calculado de hidrógeno (1.83 L, 0.063 mmoles). El catalizador se eliminó por filtración y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por columna de sílica-gel, eluyendo con hexano-acetato de etilo (80:20). Rendimiento: 5.79 g del producto esperado como mezcla de ésteres metílico **46** y etílico **47** del ácido 3-(1*H*-pirrol-2-il)propiónico en una relación de **47:46** (1.6:1): RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.25 (t, 3H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub> de **47**), 2.64 (2t, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO de **46** y **47**), 2.91 (t, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO de **46** y **47**), 3.69 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O de **46**), 4.15 (c, 2H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub> de **47**), 5.91 (m, 2H, H-3 de los pirroles de **46** y **47**), 6.10 (m, 2H, H-4 de los pirroles de **46** y **47**), 6.67 (m, 2H, H-5 de los pirroles de **46** y **47**), 8.57 (ancha, intercambia al adicionar D<sub>2</sub>O, 2H, NH de los pirroles **46** y **47**). EM: m/z 167 (M<sup>+</sup> de **47**, 40%), 153 (M<sup>+</sup> de **46**, 3%), 80 (100%).

### **3-(1*H*-Pirrol-2-il)propan-1-ol **48**<sup>28</sup>.**

En un matraz de 250 mL se colocaron 2.92 g (77 mmoles) de hidruro de litio y aluminio suspendidos en 90 mL de THF anhidro. La suspensión se enfrió a -20 °C, y se le adicionó una solución de 3.9 g de la mezcla de ésteres metílico **46** y etílico **47** del ácido 3-(1*H*-pirrol-2-il)propiónico (23.35 mmoles) disueltos en 20 mL de THF anhidro. La reacción se agitó durante 1 h a la misma temperatura. Después de ese tiempo se le adicionaron lentamente 10 mL de acetato de etilo y se agitó durante 5 min. Enseguida, se le adicionaron unas gotas de solución saturada de sulfato de sodio; posteriormente, se le adicionó sulfato de magnesio y se filtró, se lavó con acetato de etilo, se evaporó y se percoló en una columna de sílica-gel, eluyendo con hexano-acetato de etilo (1:1). Rendimiento: 2.2 g (75%) del producto esperado. Compuesto conocido<sup>28</sup>.

### **Éster 3-[5-(2,2,2-tricloroetanoil)-1*H*-pirrol-2-il]propílico del ácido 2,2,2-tricloroacético **49**.**

En un matraz de 25 mL, se colocaron 1.83 mL (16.4 mmoles) de cloruro de tricloroacetilo disueltos en 1.3 mL de éter. La solución se agitó a temperatura ambiente, mientras se le adicionaron lentamente durante 3 h, 1 g (8 mmoles) de 3-(1*H*-pirrol-2-il)propan-1-ol **48** disueltos en 4.2 mL de éter. Terminada la adición, se agitó durante 1 h más. Posteriormente, se le adicionaron 1.36 g de carbonato de potasio previamente disueltos en 4 mL de agua. El producto se extrajo con éter (3x20 mL), los extractos orgánicos se secaron con sulfato de magnesio y se evaporaron. El producto se purificó por cromatografía en columna de sílica-gel, eluyendo con hexano-acetato de etilo (95:5). Rendimiento 2.82 g (85%) del producto esperado. RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.18 (q, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.87 (t, 2H, pirrol-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 4.42 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 6.17 (dd, *J*=4.06, 2.74 Hz, se convierte en un doblete (*J*=4.06 Hz) al adicionar D<sub>2</sub>O, 1H, H-3 del pirrolilo), 7.34 (dd, *J*=4.06, 2.52 Hz, se convierte en un doblete (*J*=4.06 Hz) al adicionar D<sub>2</sub>O, 1H, H-4 del pirrolilo). EM (IE): *m/z* 415 (M<sup>+</sup>, 4%), 413 ((M-2)<sup>+</sup>, 2%), 417 ((M+2)<sup>+</sup>, 3%), 419 ((M+4)<sup>+</sup>, 1.4%), 421 ((M+6)<sup>+</sup>, 0.3%), 79 (100%).

#### **Dimetilamida del ácido 5-(3-hidroxiopropil)-1*H*-pirrol-2-carboxílico **51**.**

En un matraz de tres bocas de 100 mL equipado con termómetro, un burbujeador y una trampa de drierita, se disolvieron 0.2 g (0.48 mmoles) del éster 3-[5-(2,2,2-tricloroetanoil)-1*H*-pirrol-2-il]propílico del ácido 2,2,2-tricloroacético **49** en 40 mL de benceno anhidro. La mezcla se enfrió a 10 °C y con agitación vigorosa y se le burbujó dimetilamina durante 1.5 h. Al finalizar este tiempo se le pasó una corriente de argón para eliminar el exceso de dimetilamina. El disolvente se evaporó y el producto crudo se purificó por cromatografía en placa eluyendo con acetato de etilo. Se obtuvieron dos productos: 0.022 g (23%) de la esperada dimetilamida del ácido 5-(3-hidroxiopropil)-1*H*-pirrol-2-carboxílico **51**. RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.88 (q, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.74 (t, 2H,

CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-pirrol), 3.22 (s, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NCO), 3.66 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH), 5.97 (dd, *J* = 3.6, 2.5 Hz, se convierte en doblete (*J* = 3.6 Hz) al adicionar D<sub>2</sub>O, 1H, H-3 del pirrolilo), 3.49 (dd, *J* = 3.6, 2.5 Hz, se convierte en doblete (*J* = 3.6 Hz) al adicionar D<sub>2</sub>O, 1H, H-4 del pirrolilo), 9.85 (ancha, 1H, intercambia al adicionar D<sub>2</sub>O, NH del pirrolilo). EM (IE): *m/z* 196 (M<sup>+</sup>, 50%), 152 (100%). Se obtuvieron también 0.096 g (75%) del éster 3-(5-dimetilcarbamoil-1*H*-pirrol-2-il)propílico del ácido dimetilcarbámico **50** como subproducto. RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.96 (q, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.70 (t, 2H, pirrol-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.91 (s, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NCO<sub>2</sub>), 3.21 (s, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NCO-pirrolilo), 4.11 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 5.98 (dd, *J* = 3.5, 2.6 Hz, se convierte en un doblete (*J* = 3.7 Hz) al adicionar D<sub>2</sub>O, 1H, H-3 del pirrolilo), 6.48 (dd, *J* = 3.5, 2.6 Hz, se convierte en un doblete (*J* = 3.7 Hz) al adicionar D<sub>2</sub>O, 1H, H-4 del pirrolilo), 9.45 (ancha, 1H, intercambia al adicionar D<sub>2</sub>O, NH del pirrolilo). EM (IE): *m/z* 267 (M<sup>+</sup>, 8%), 134 (100%).

**Dimetilamida del ácido 5-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirrol-2-carboxílico **51** a partir del éster 3-(5-dimetilcarbamoil-1*H*-pirrol-2-il)propílico del ácido dimetilcarbámico **50**.**

En un matraz de 50 mL, se disolvieron 0.96 g (3.6 mmoles) del éster 3-(5-dimetilcarbamoil-1*H*-pirrol-2-il)propílico del ácido dimetilcarbámico **50** en 15 mL de metanol anhidro. A esta solución se le adicionaron 0.5 g (3.6 mmoles) de carbonato de potasio anhidro. La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 72 h. Posteriormente, se evaporó el metanol, el residuo se suspendió en agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3x30 mL). Los extractos orgánicos se secaron con sulfato de sodio y el acetato de etilo se evaporó. El producto crudo se purificó por cromatografía en placa eluyendo con acetato de etilo. Rendimiento: 0.26 g (37%) del producto esperado **51**. Se recuperaron 34 mg de la materia prima **50**.

**Dimetilamida del ácido 5-{3-[2-(2-etoxifenoxi)etilamino]propil}-1*H*-pirrol-2-carboxílico 25.**

En un matraz de 50 mL equipado con termómetro, se colocaron 0.26 g (1.3 mmoles) de la dimetilamida del ácido 5-(3-hidroxi)propil-1*H*-pirrol-2-carboxílico **51**, 0.3 mL (2.08 mmoles) de trietilamina y 15 mL de diclorometano anhidro. El matraz se enfrió a 0-5 °C y se le adicionaron lentamente 0.17 mL (1.95 mmoles) de cloruro de metansulfonilo. La reacción se agitó durante 1 h manteniendo la temperatura entre 0-10 °C. Posteriormente, se le adicionaron 15 mL de solución de bicarbonato de sodio al 5%, el producto se extrajo con diclorometano (3x30 mL). Los extractos orgánicos se secaron con sulfato de sodio y el diclorometano se evaporó. El éster 3-(5-dimetilcarbamoil-1*H*-pirrol-2-il)propílico del ácido metansulfónico **52** crudo se secó en bomba de alto vacío y enseguida se le adicionaron 0.24 g (1.3 mmoles) de 2-(2-etoxifenoxi)etilamina **53**, 0.183 g (1.3 mmoles) de carbonato de potasio, 0.2 g (1.3 mmoles) de yoduro de sodio y 30 mL de acetonitrilo. La mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 24 h. Al finalizar este tiempo se evaporó el acetonitrilo, el residuo se suspendió en agua (30 mL) y se extrajo con diclorometano (3x30 mL). El diclorometano se secó con sulfato de sodio y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en placa eluyendo con diclorometano-MB (ver abreviaciones) (7:3). Rendimiento: 0.225 g (47%) del producto esperado.

**Fumarato de la dimetilamida del ácido 5-{3-[2-(2-etoxifenoxi)etilamino]propil}-1*H*-pirrol-2-carboxílico 25.**

En un matraz de 10 mL se colocaron 0.13 g (0.36 mmoles) de la dimetilamida del ácido 5-{3-[2-(2-etoxifenoxi)etilamino]propil}-1*H*-pirrol-2-carboxílico **25** con 0.042 g (0.36 mmoles) de ácido fumárico disueltos en 5 mL de metanol. La solución se agitó

durante 1 h a temperatura ambiente. Posteriormente, se evaporó el metanol, y el producto se cristalizó de metanol-acetona. El sólido formado se filtró en atmósfera de argón y se secó al alto vacío. Rendimiento: 0.097 g (56%) del producto esperado como un sólido blanco, punto de fusión 152-154 °C. Análisis calculado para:  $C_{24}H_{33}N_3O_7$ : %C, 60.61; %H, 6.99; %N, 8.83. Encontrado: %C, 60.35; %H, 6.98; %N, 8.83. RMN  $^1H$  (200 MHz,  $CDCl_3/DMSO-d_6$ ):  $\delta$  1.41 (t, 3H,  $CH_3-CH_2$ ), 2.02 (q, 2H,  $CH_2-CH_2-CH_2$ ), 2.76 (t, 2H,  $CH_2$ -pirrol, 2.96 (t, 2H,  $CH_2-N$ ), 3.18 (s, 6H, 2  $CH_3-N$ ), 3.24 (t,  $CH_2-N$ ), 4.06 (c, 2H,  $CH_3-CH_2-O$ ), 4.25 (t, 2H,  $CH_2-CH_2-O$ ), 5.40 (ancha,  $D_2O$ , NH y humedad), 5.97 (d,  $J = 3.66$  Hz, 1H, H-4 pirrónico), 6.47 (d,  $J = 3.66$  Hz, 1H, H-3 pirrónico), 6.8-7.1 (m, 4H del fenilo), 7.37 (s, 2H vinílicos del ácido fumárico). IR ( $CHCl_3$ ): 3200  $cm^{-1}$ , ancha, N-H est; 1570  $cm^{-1}$ , mediana, C=O est. EM (IQ):  $m/z$  360 ( $[M+H]^+$ , 12%), 117 (100%).

#### **2-[2-(2,2,2-Trifluoroetoxi)fenoxi]etanol 57.**

En un matraz de 500 mL se colocaron 15 g (97.3 mmoles) de 2-(2-hidroxietoxi)fenol **54**<sup>18</sup>, 34.66 g (194.6 mmoles) del éster 2,2,2-trifluoroetílico del ácido metansulfónico **56**<sup>21</sup>, 26.89 g de carbonato de potasio en 190 mL de DMF. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 24 h. Posteriormente, se evaporó la DMF al alto vacío y el producto se suspendió en agua ajustándose el pH a 5 por adición de ácido clorhídrico al 50%. El producto se extrajo con diclorometano (3x50 mL), el diclorometano se secó con sulfato de sodio y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílica-gel, eluyendo con hexano: acetato de etilo (80:20). Rendimiento: 6.2 g (27%) del producto esperado. RMN  $^1H$  (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  3.71 (t, 2H,  $CH_2-CH_2-OH$ ), 4.26 (t, 2H,  $PhOCH_2-CH_2$ ), 4.40 (c,  $J = 8.46$  Hz, 2H,  $CH_2-CF_3$ ), 7.04 (m, 4H del fenilo). EM (IE):  $m/z$  236 ( $M^+$ , 8%), 44 (100%).

#### **$N^1$ -{2-[2-(2,2,2-Trifluoroetoxi)fenoxi]etil}propan-1,3-diamina 59.**

El 2-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenoxi]etanol **57** se transformó en el metansulfonato correspondiente **58** siguiendo la técnica descrita para el compuesto **52**. El mesilato **58** crudo se trató con 10 equivalentes de propilendiamina sin disolvente y calentando la mezcla a 100 °C durante 1 h. Una vez enfriada a temperatura ambiente la mezcla se adsorbió en sílica-gel y se purificó por cromatografía en columna de sílica-gel, eluyendo con diclorometano-MB; 70:30-50:50. Se obtuvo el producto deseado en rendimiento cuantitativo. RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>/DMSO): δ 1.71 (q, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.73 (ancha, intercambia al adicionar D<sub>2</sub>O, 3H, NH y NH<sub>2</sub>), 2.81 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>), 2.86 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-NH), 3.04 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH), 4.13 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 4.40 (q, *J* = 8.4 Hz, CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>), 7.04 (m, 4H del fenilo). EM (IE): *m/z* 293 ((M+H)<sup>+</sup>, 2%), 44 (100%).

**1,3-Dimetil-2,4-dioxo-6-{3-[2-(2-{2,2,2-trifluoroetoxi}fenoxi)etilamino]propilamino}-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo **26**.**

En un matraz de 10 mL se colocaron 0.05 g (0.25 mmoles) de 6-cloro-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo **65**<sup>29</sup>, y 0.073 g (0.25 mmoles) de *N*'-[2-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenoxi]etil]propan-1,3-diamina **59** en 2 mL de metanol. La mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. Al finalizar ese tiempo se le adicionaron unas gotas de trietilamina para neutralizar el ácido formado. El metanol se evaporó al vacío y el producto crudo se purificó por cromatografía en placa eluyendo con diclorometano-MB (6:4). Rendimiento: 0.093 g (82%) del producto esperado como un sólido blanco, punto de fusión 114-115 °C.

**Fumarato de 1,3-dimetil-2,4-dioxo-6-{3-[2-(2-{2,2,2-trifluoroetoxi}fenoxi)etilamino]propilamino}-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo **26**.**

En un matraz de 25 mL se disolvieron 0.221 g (0.48 mmoles) de 1,3-dimetil-2,4-dioxo-6-{3-[2-(2-{2,2,2-trifluoroetoxi}fenoxi)etilamino]propilamino}-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo **26** y 0.056 g de ácido fumárico en 10 mL de metanol. La mezcla se agitó durante 30 min. El precipitado formado se filtró y se lavó con 10 mL de metanol frío. Posteriormente, se secó al alto vacío. Rendimiento: 0.191 g (69%) del producto esperado, punto de fusión: 172-174 °C. Análisis calculado para: C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>8</sub>: %C, 49.27; %H, 5.08; %N, 11.97. Encontrado: %C, 49.25; %H, 4.87; %N, 11.83. RMN H<sup>1</sup> (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.57 (ancha, D<sub>2</sub>O, NH y humedad), 2.2 (q, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 3.24 (s, 6H, 2 CH<sub>3</sub>-N), 3.24 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-N alifático), 3.38 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-N alifático), 4.05 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-N-uracilo), 4.35 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-O), 4.40 (q, 2H, J = 8.34 Hz, CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>), 6.78 (s, 2H vinílicos del ácido fumárico, 6.85-7.2 (m, 4H aromáticos). IR (KBr): 3410 cm<sup>-1</sup>, ancha, N-H est; 2210 cm<sup>-1</sup>, nitrilo est, 1710 cm<sup>-1</sup> mediana, y 1632 cm<sup>-1</sup>, aguda, C=O est, heterociclo; 1583 cm<sup>-1</sup>, C=O est, dimetilamida. EM (IQ) m/z 456 ([M+H]<sup>+</sup>, 12%), 58 (100%).

**1,3-Dimetil-2,4-dioxo-6-{3-[2-(2-{2,2,2-trifluoroetoxi}fenoxi)etilamino]propilamino}-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbaldehído **27**.**

En un matraz de 10 mL se colocaron 0.5 g (1.71 mmoles) de N<sup>1</sup>-(2-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenoxi]etil)propan-1,3-diamina **59** y 0.346 g (1.71 mmoles) de 6-cloro-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbaldehído **61**<sup>22</sup>. La mezcla se calentó a 120 °C sin disolvente durante 2 h. Al finalizar ese tiempo se dejó enfriar un poco (~50 °C), y se le adicionó diclorometano y unas gotas de trietilamina. El producto se purificó por cromatografía en placa, eluyendo con diclorometano-MB (7:3). Se obtuvieron 0.076 g (9%) del producto esperado como un sólido blanco, punto de fusión: 125-127 °C.

**Fumarato de 1,3-dimetil-2,4-dioxo-6-{3-[2-(2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenoxi)etilamino]propilamino}-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbaldehído 27.**

En un matraz de 10 mL se colocaron 0.076 g (0.17 mmoles) de 1,3-dimetil-2,4-dioxo-6-{3-[2-(2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenoxi)etilamino]propilamino}-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbaldehído **27** y 0.02 g (0.17 mmoles) de ácido fumárico en 4 mL de metanol. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El metanol se evaporó y el producto se cristalizó de acetona-metanol; se filtró y se secó al alto vacío. Rendimiento: 0.074 g (77%) del producto esperado como un sólido blanco, punto de fusión: 153-154 °C. Análisis calculado para: C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> · 0.91C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: %C, 50.34; %H, 5.12; %N, 9.93. Encontrado: %C, 50.64; %H, 5.15; %N, 10.07. RMN H<sup>1</sup> (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>/DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 1.98 (q, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.97 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-N alifático), 3.17 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-N alifático), 3.26 (d, 6H, 2 CH<sub>3</sub>-N), 3.64 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-N heterociclo), 4.23 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-O), 4.40 (c, 2H, CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>), 4.6 (ancha, D<sub>2</sub>O, NH y humedad), 6.77 (s, 2H vinílicos del ácido fumárico), 6.98 (sistema A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>, 4H aromáticos), 8.2 (d, se convierte en singulete al intercambiar con D<sub>2</sub>O, 1H, H del aldehído que interacciona con el NH a través de 4 ligaduras). IR (KBr): 3448 cm<sup>-1</sup>, N-H est; 2960 cm<sup>-1</sup>, débil (resonancia de Fermi CHO), 1711 cm<sup>-1</sup>, mediana, C=O est; 1651 cm<sup>-1</sup>, intensa, C=O est, heterociclo. EM (IQ): *m/z* 459 (M<sup>+</sup>, 100%).

**Dimetilamida del ácido 6-cloro-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico 63.**

En un matraz de 25 mL provisto de condensador en posición de reflujo, se colocaron 0.673 g (3.32 mmoles) de 6-cloro-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbaldehído **61**<sup>22</sup>, 0.653 g (3.7 mmoles) de *N*-bromosuccinimida y 8.5 mg de AIBN en 13.5 mL de tetracloruro de carbono anhidro. Esta mezcla se calentó a

temperatura de reflujo durante 30 min. La solución roja se dejó enfriar a temperatura ambiente, se le adicionaron 15 mL de diclorometano anhidro y se enfrió a -78 °C. Una solución de 0.27 g (3.32 mmoles) de dimetilamina como clorhidrato y 0.8 g (1.1 mL, 7.97 mmoles) de trietilamina en 20 mL de diclorometano se adicionó vía cánula durante 3 h. La reacción se neutralizó a -78 °C con ácido clorhídrico al 5% en metanol, y se dejó que alcanzara la temperatura ambiente. La solución se lavó con ácido clorhídrico al 10%, solución saturada de tiosulfato de sodio, y solución saturada de cloruro de sodio, y finalmente se secó con sulfato de magnesio. Una vez evaporado el disolvente, el residuo se purificó por cromatografía en columna de sílica-gel eluyendo con hexano-acetato de etilo (70:30). Rendimiento: 0.117 g (22%) del producto esperado. RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.99 y 3.11 (2s, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NCO) 3.36 (s, 3H, CH<sub>3</sub> de la posición 1 de la pirimidindiona), 3.60 (s, 3H, CH<sub>3</sub> de la posición 3 de la pirimidindiona). EM (IE): m/z 245 (M<sup>+</sup>, 12%), 247 ((M+2)<sup>+</sup>, 4%), 44 (100%).

**Dimetilamida del ácido 1,3-dimetil-2,4-dioxo-6-{3-[2-(2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenoxi)etilamino]propilamino}-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico 28.**

En un matraz de 100 mL provisto de condensador en posición de reflujo, se colocaron 0.16 g (0.65 mmoles) de 6-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-1,3-dimetil-2,4-dioxo-5-pirimidin-*N,N*-dimetilcarboxamida **63** y 0.190 g de *N*<sup>1</sup>-{2-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenoxi]etil}propan-1,3-diamina **59** en 50 mL de metanol. La mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 12 h. Se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó el metanol. El residuo se purificó por cromatografía en placas preparativas eluyendo con diclorometano-MB (7:3). Rendimiento: 0.144 g (44%) del producto esperado.

**Fumarato de la dimetilamida del ácido 1,3-dimetil-2,4-dioxo-6-{3-[2-(2-{2,2,2-trifluoroetoxi}fenoxi)etilamino]propilamino}-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico 28.**

En un matraz de 25 mL se colocaron 0.139 g (0.27 mmoles) de la dimetilamida del ácido 1,3-dimetil-2,4-dioxo-6-{3-[2-(2-{2,2,2-trifluoroetoxi}fenoxi)etilamino]propilamino}-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico 28 y 0.032 g (0.27 mmoles) de ácido fumárico en 4 mL de metanol. La mezcla de reacción se agitó 1 h a temperatura ambiente y se evaporó el metanol. Se intentó cristalizar el producto con los siguientes sistemas: metanol-diclorometano, metanol-éter y metanol-acetona pero en ningún caso se obtuvo un sólido adecuado. El disolvente se evaporó y el producto se mandó a pruebas biológicas como espuma higroscópica. Rendimiento: 0.168 g (100%) del producto esperado. Análisis calculado para:  $C_{26}H_{34}F_3N_5O_9 \cdot 0.3 CH_3COCH_3$ : %C, 50.88; %H, 5.68; %N, 11.03. Encontrado: %C, 50.60; %H, 5.60; %N, 10.91. RMN  $H^1$  (200 MHz,  $CDCl_3/DMSO-d_6$ ):  $\delta$  1.92 (q, 2H,  $CH_2-CH_2-CH_2$ ), 2.96 (t, 2H,  $CH_2-N$  alifático), 3.05 (d, 6H, 2  $CH_3-N$  heterocíclico), 3.17 (t, 2H,  $CH_2-N$  alifático), 3.30 (d, 6H, 2  $CH_3-N$  amida), 4-4.8 (ancha,  $D_2O$ , NH y humedad), 4.23 (t, 2H,  $CH_2-N$  heterociclo), 3.39 (q,  $J = 8.4$  Hz,  $CH_2-CF_3$ ), 6.78 (s, 2H vinílicos del ácido fumárico), 6.9-7.2 (m, 4H del fenilo), 7.7 (ancha, 1H,  $D_2O$ , NH). IR (KBr): 3419  $cm^{-1}$ , ancha, N-H est; 1700  $cm^{-1}$ , mediana, C=O est heterociclo; 1616  $cm^{-1}$  intensa, C=O est, amida. EM (IQ):  $m/z$  502 ( $[M+H]^+$ , 100%).

**Éster *tert*-butílico del ácido 4-oxopiperidin-1-carboxílico 70.**

En un matraz de 250 mL, se colocaron 6.2 g (40 mmoles) de clorhidrato del hidrato de 4-piperidona 69, y 4.04 g (40 mmoles) de trietilamina en 50 mL de DMF. La mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Posteriormente, la reacción se enfrió a 0 °C y se le adicionó lentamente durante 15 min una solución de 8.74 g (40 mmoles) de carbonato

de di-*tert*-butilo en 20 mL de DMF. La mezcla de reacción se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. La DMF se evaporó bajo presión reducida. Al residuo se le adicionaron 50 mL de acetato de etilo y 50 mL de agua. El agua se extrajo con acetato de etilo (2x30 mL). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron quedando el producto puro. Rendimiento 6.9 g (87%) del producto esperado. Punto de fusión: 67-69 °C. Producto comercialmente disponible.

#### **Éster *tert*-butílico del ácido 4-aminopiperidin-1-carboxílico 71.**

En un matraz de 25 mL, se colocaron 0.386 g (5 mmoles) de acetato de amonio, 0.07 g (1.25 mmoles) de hidróxido de potasio y 0.1 g (0.5 mmoles) del éster *tert*-butílico del ácido 4-oxopiperidin-1-carboxílico 70 en 10 mL de metanol anhidro. La solución se agitó 10 min y posteriormente se le adicionaron 0.063 g (1 mmol) de cianoborohidruro de sodio. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 36 h. Al finalizar ese tiempo, se evaporó el disolvente y se le adicionaron 20 mL de agua. El producto se extrajo con diclorometano (3x20 mL). Los extractos de diclorometano se secaron con sulfato de magnesio se evaporaron. El producto crudo se purificó en columna de alúmina activación grado 2, eluyendo con hexano-acetato de etilo (9:1). Rendimiento 0.043 g (43%) del producto esperado. Compuesto conocido<sup>31</sup>.

#### **Éster *tert*-butílico del ácido 4-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-4-ilamino)piperidin-1-carboxílico 73.**

En un matraz de 100 mL equipado con refrigerante en posición de reflujo, se colocaron 1.0 g (5.72 mmol) de 6-cloro-1,3-dimetil-1*H*-pirimidin-2,4-diona 72, 2.28 g (11.44 mmoles) del éster *tert*-butílico del ácido 4-aminopiperidin-1-carboxílico 71, 0.87 g (6.3 mmoles) de carbonato de potasio en 28 mL de acetonitrilo. La mezcla se calentó a

temperatura de reflujo durante 120 h. Al finalizar este tiempo, se evaporó el acetonitrilo y se le adicionaron 300 mL de agua. El producto se extrajo con acetato de etilo (3x200 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio (2x100 mL), se secaron con sulfato de magnesio y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de sílica-gel eluyendo con diclorometano-MB (80:20). Rendimiento 0.575 g (34%) del producto esperado. RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.8-2.2 (ancha, 4H, de las posiciones 3 y 5 del piperidinilo), 1.45 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 2.87 (m, 2H, protones axiales de las posiciones 2 y 6 del piperidinilo), 3.32 y 3.40 (2s, 6H, 2CH<sub>3</sub>, de la pirimidindiona), 3.9-4.3 (ancha, 3H, 2 protones ecuatoriales de las posiciones 2 y 6 del piperidinilo y el protón de la posición 4 del piperidinilo), 4.98 (ancha, 1H, protón vinílico). EM: m/z 238 ((M-BOC)<sup>+</sup>, 6%), 83 (100%).

**Trifluoroacetato de 1,3-dimetil-6-(piperidin-4-ilamino)-1H-pirimidin-2,4-diona 74.**

En un matraz de 25 mL, se colocaron 0.42 g (1.26 mmoles) del éster *tert*-butílico del ácido 4-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-4-ilamino)piperidin-1-carboxílico **73** en 10 mL de diclorometano. El matraz se sumergió en un baño de hielo a 0-5 °C y se le adicionaron mediante jeringa 0.52 mL (6.75 mmoles) de ácido trifluoroacético. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y ahí se mantuvo durante 4 h. Una vez evaporado el disolvente, el residuo se suspendió en tolueno y se evaporó de nuevo para eliminar cualquier exceso de ácido trifluoroacético. El producto no se aisló, el crudo de la reacción se usó directa y rápidamente en la siguiente reacción sin tratamiento adicional, se obtuvieron 0.45 g.

**6-{1-[2-(2-Etoxifenoxi)etil]piperidin-4-ilamino}-1,3-dimetil-1H-pirimidin-2,4-diona 67.**

En un matraz de 25 mL, se colocaron 0.45 g (1.26 mmoles) de trifluoroacetato de 1,3-dimetil-6-(piperidin-4-ilamino)-1*H*-pirimidin-2,4-diona **74** en 10 mL de acetonitrilo, a esta solución se le adicionaron 0.35 g (2.5 mmoles) de carbonato de potasio, 0.19 g (1.26 mmoles) de yoduro de sodio y 0.31 g (1.26 mmoles) del éster 2-(2-etoxifenoxi)etílico del ácido metansulfónico **76**<sup>23</sup>. El matraz se calentó a temperatura de reflujo durante 24 h. Una vez evaporado el disolvente, el residuo se suspendió en 20 mL de solución saturada de tartrato de sodio y potasio. El producto se extrajo con diclorometano (4x25 mL). Los extractos orgánicos se secaron con sulfato de magnesio y se evaporaron. El producto crudo se purificó por cromatografía en placa, eluyendo con diclorometano-metanol-hidróxido de amonio (100:10:1 partes en volumen). Rendimiento 0.15 g (31%) del producto esperado.

**Clorhidrato de 6-{1-[2-(2-etoxifenoxi)etil]piperidin-4-ilamino}-1,3-dimetil-1*H*-pirimidin-2,4-diona **67**.**

En un matraz de 10 mL, se colocaron 0.1 g (0.24 mmoles) de 6-{1-[2-(2-etoxifenoxi)etil]piperidin-4-ilamino}-1,3-dimetil-1*H*-pirimidin-2,4-diona **67** disueltos en 2 mL diclorometano, la solución se enfrió en baño de hielo y se le adicionó cloruro de hidrógeno en éter, hasta alcanzar un pH de 3. El sólido formado se filtró en atmósfera de argón y se secó al alto vacío. Se obtuvieron 0.073 g (62%) de rendimiento, punto de fusión: 94-97 °C (descompone). Análisis calculado para C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> · 2HCl · 0.5CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; %C, 49.86; %H, 6.42; %N, 10.82. Encontrado; %C, 50.19; %H, 6.45; %N, 10.80. RMN H<sup>1</sup> (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.46 (t, 3H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.13 (d, *J* ~ 8-10 Hz, 2H, H-3 ecuatorial piperidínico), 3.77 (dd, *J* ~ 8-10 y 8-10 Hz, 2H, H-3 axial piperidínico), 3.3-4.0 (m, 7H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N, 2 CH<sub>2</sub>-N de las posiciones 2 y 6 del piperidinilo, CH-N de la posición 4 del piperidinilo), 3.35 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-N de la posición 3 del heterociclo), 3.58 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-N de la posición 1 del heterociclo), 3.89 (ancha, D<sub>2</sub>O, NH y humedad), 4.09 (c,

2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 4.39 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 5.7 (ancha, 1H, CH de la posición 5 del heterociclo), 6.8-7.1 (m, 4H aromáticos), 7.4 (ancha, 1H, D<sub>2</sub>O, NH). IR: (KBr) 3423 cm<sup>-1</sup>, ancha, N-H; 1626 cm<sup>-1</sup>, mediana, CO. EM (IE): *m/z* 403 (M<sup>+</sup>, 2%), 96 (100%).

**8-(2-[1*H*-Indol-3-il]etil)-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decano 78.**

En un matraz de 50 mL provisto de condensador en posición de reflujo, se colocaron 0.5 g (3.1 mmoles) de triptamina **44**, 0.99 g (3.1 mmoles) del éster 2-[2-(2-metansulfoniloxietil)-1,3-dioxolan-2-il]etilico del ácido metansulfónico **77**<sup>30</sup>, 0.863 g (6.2 mmoles) de carbonato de potasio, 0.936 g (6.2 mmoles) de yoduro de sodio y 16 mL de acetonitrilo. La mezcla se calentó a reflujo durante 40 h. Al finalizar éste tiempo se enfrió a temperatura ambiente y el acetonitrilo se evaporó. Al residuo se le adicionaron 20 mL de agua y el producto se extrajo con diclorometano (3x20 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de magnesio, y se evaporaron. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de sílica-gel eluyendo con hexano-acetato de etilo (50:50-30:70). Rendimiento: 2.72 g (90%) del producto esperado. RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.84 (t, 4H, protones de las posiciones 3 y 5 del piperidonilo), 2.70 (m, 4H, protones de las posiciones 2 y 6 del piperidonilo), 2.76 (m, 2H, indol-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 3.02 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N), 3.99 (s, 4H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 7.06 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, se convierte en singulete al adicionar D<sub>2</sub>O, H-2 del indolilo), 7.12 (td, *J* = 7.1, 1.2 Hz, 1H, H-6 del indolilo), 7.2 (td, *J* = 7.1, 1.3 Hz, 1H, H-5 del indolilo), 7.37 (dd, *J* = 8.1, 1.3 Hz, 1H, H-7 del indolilo), 7.63 (dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H, H-4 del indolilo), 8.02 (ancha, 1H, intercambia al adicionar D<sub>2</sub>O, NH del indolilo). EM (IE): *m/z* 287 ((M+H)<sup>+</sup>, 4%), 156 (100%).

**1-[2-(1*H*-Indol-3-il)etil]piperidin-4-ona 79 a partir de la hidrólisis de 8-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decano 78.**

En un matraz de 250 mL provisto de condensador en posición de reflujo, se disolvieron 0.6 g (2.1 mmoles) de 8-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decano **78** en 60 mL de THF; a esta solución se le adicionaron 20 mL de ácido clorhídrico 1N. La solución se calentó a temperatura de reflujo durante 48 h. Al finalizar ese tiempo se evaporó el disolvente, el residuo se suspendió en acetato de etilo y se lavó con solución de bicarbonato de sodio al 10% (4x50 mL). El acetato de etilo se secó con sulfato de magnesio y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna de silica gel, eluyendo con acetato de etilo. Rendimiento: 0.38 g (75%) del producto esperado. RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.51 (t, 4H, protones de las posiciones 3 y 5 del piperidonilo), 2.70-3.1 (m, 8H, indol-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N y los protones de las posiciones 2 y 6 del piperidonilo), 7.06 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, se convierte en singulete al adicionar D<sub>2</sub>O, H-2 del indolilo), 7.12 (td, *J* = 7.1, 1.2 Hz, 1H, H-6 del indolilo), 7.21 (td, *J* = 7.1, 1.3 Hz, 1H, H-5 del indolilo), 7.37 (dd, *J* = 8.1, 1.3 Hz, 1H, H-7 del indolilo), 7.62 (dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H, H-4 del indolilo), 7.99 (ancha, 1H, intercambia al adicionar D<sub>2</sub>O, NH del indolilo). EM (IE): *m/z* 242 (*M*<sup>+</sup>, 3%), 112 (100%).

#### **1-[2-(1*H*-Indol-3-il)etil]piperidin-4-ona **79** a partir de 4-piperidona **69**.**

En un matraz de 250 mL, se colocaron 4.27 g (19.06 mmoles) del 3-(2-bromoetil)indol **80**, 2.93 g (19.06 mmoles) de clorhidrato del hidrato de la 4-piperidona **69**, y 5.31 mL (38.12 mmoles) de trietilamina en 95 mL de DMF. La mezcla de reacción se calentó en baño de aceite a 60 °C durante 72 h. Al finalizar este tiempo, se le adicionaron 500 mL de agua y el producto se extrajo con una mezcla de hexano-acetato de etilo 50:50 (3x200 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (5x100 mL), y se secaron con sulfato de sodio. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo. Rendimiento: 1.65 g (38%) del

producto esperado. La espectroscopía del compuesto obtenido en esta reacción fue la misma a la del producto obtenido en el método anterior.

### **1-[2-(1*H*-Indol-3-il)etil]piperidin-4-ilamina 81.**

En un matraz de 100 mL provisto de condensador en posición de reflujo, se colocaron 0.36 g (1.48 mmoles) de 1-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]piperidin-4-ona **79** en 10 mL de metanol, 1.14 g (14.8 mmoles) de acetato de amonio, y 0.3 g (5.18 mmoles) de hidróxido de potasio. La mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 30 min. Posteriormente, se enfrió a temperatura ambiente y se le adicionaron 0.18 g (2.96 mmoles) de cianoborohidruro de sodio. La mezcla se calentó de nuevo a temperatura de reflujo durante 2.5 h. Al finalizar ese tiempo se acidificó a pH=1 con ácido clorhídrico concentrado y se evaporó el metanol. El residuo se suspendió en agua y se basificó a pH=9 por adición de hidróxido de amonio. El producto se extrajo con diclorometano (4x20 mL) y los extractos se evaporaron. El residuo se disolvió en ácido clorhídrico al 10% y se filtró el material insoluble. El compuesto se usó como clorhidrato de la siguiente reacción. RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.4-1.95 (m, 4H, protones de las posiciones 3 y 5 del piperidinilo), 1.6 (ancha, intercambia al adicionar D<sub>2</sub>O, 2H, NH<sub>2</sub>), 1.95-2.2 (m, 2H, indol-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.3-2.5 (m, 1H, protón de la posición 4 del piperidinilo), 2.5-2.8 (m, 2H, indol-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N), 2.8-3.15 (m, 4H, protones de las posiciones 2 y 6 del piperidinilo), 7.03 (d, *J* =2.4 Hz, 1H, se convierte en singulete al adicionar D<sub>2</sub>O, H-2 del indolilo), 7.11 (td, *J* =7.1, 1.2 Hz, 1H, H-6 del indolilo), 7.19 (td, *J* =7.1, 1.3 Hz, 1H, H-5 del indolilo), 7.36 (dd, *J* =8.1, 1.3 Hz, 1H, H-7 del indolilo), 7.62 (dd, *J* =7.8, 1.2 Hz, 1H, H-4 del indolilo), 8.1 (ancha, 1H, intercambia al adicionar D<sub>2</sub>O, NH del indolilo). EM (IE): *m/z* 243 (M<sup>+</sup>, 2%), 70 (100%).

### **Benzoilurea 83.**

En un matraz de 250 mL se disolvieron 5 g (33.98 mmoles) de benzoilisocianato **82** en 50 mL de diclorometano anhidro. La mezcla se enfrió a 0 °C y posteriormente se le adicionaron 60 g de solución concentrada de hidróxido de amonio. El precipitado formado se filtró y se secó en bomba de alto vacío. Rendimiento: 3.35 g (60%) del producto esperado puro. RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>/DMSO) δ 6.87 (ancha, intercambia al adicionar D<sub>2</sub>O, 1H, NH), 7.4-7.65 (m, 3H, H-3, H-4 y H-5 del fenilo), 7.99 (d, *J* = 7.26 Hz, 2H, H-2 y H-6 del fenilo), 8.27 (ancha, intercambia al adicionar D<sub>2</sub>O, H, NH<sub>2</sub>), 10.27 (ancha, intercambia al adicionar D<sub>2</sub>O, 1H, CO-NH-CO). EM (IE): *m/z* 164 (M<sup>+</sup>, 12%), 105 (100%).

***N*-{[(1-{2-[1*H*-Indol-3-il]etil})-4-piperidinil]amino}carbonil}benzamida **68**<sup>31</sup>.**

En un matraz de 10 mL provisto de condensador en posición de reflujo, se colocó una solución de 0.5 g (1.78 mmoles) de clorhidrato 1-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]piperidin-4-ilamina **81** y 0.3 g (1.78 mmoles) de benzoilurea **83** en 2 mL de piridina. La mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 3 h. Posteriormente, se diluyó con agua y el producto precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó por succión durante 1 h. Posteriormente, se secó al alto vacío. Rendimiento: 0.212 g (50%) del producto esperado.

**Monoclohidrato de *N*-{[(1-{2-[1*H*-indol-3-il]etil})-4-piperidinil]amino}carbonil}benzamida **68**<sup>31</sup>.**

En un matraz de 25 mL se suspendieron 0.11 g (0.28 mmoles) de *N*-{[(1-{2-[1*H*-indol-3-il]etil})-4-piperidinil]amino}carbonil}benzamida **68** en 3 mL de etanol caliente. A

ésta mezcla se le adicionó lentamente etanol saturado de cloruro de hidrógeno. El precipitado se recrystalizó de una mezcla metanol-agua (80:20). El sólido se secó al alto vacío. Rendimiento: 96 mg (80%) del producto esperado, punto de fusión 256-257 °C. Análisis calculado para: C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>·HCl: %C, 64.70; %H, 6.37; %N, 13.12; %Cl, 8.30. Encontrado: %C, 64.48; %H, 6.43; %N, 13.07; %Cl, 8.28. RMN H<sup>1</sup> (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>/DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 2.05-2.5 (m, 4H, 2 CH<sub>2</sub>-N de las posiciones 3 y 5 del piperidinilo), 2.3 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-indol), 2.8-3.8 (m, 4H, 2 CH<sub>2</sub>-N del piperidinilo), 3.4 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N), 4.03 (m, 1H, CH-N de la posición 4 del piperidinilo), 7.10 (t, *J* ~ 7 Hz, 1H, H-5 indólico), 7.13 (d, *J* = 1.84 Hz, H-2 indólico), 7.16 (t, 1H, H-6 indólico), 7.4 (d, *J* ~ 8 Hz, 1H, H-7 indólico), 7.49 (t, *J* ~ 7 Hz, 1H, H-4 fenilo), 7.56 (t, 2H, H-3 y H-5 del fenilo), 7.67 (d, 1H, H-4 indólico), 7.97 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H, H-2 y H-6 del fenilo), 8.03 (s, 1H, H-1 pirrólico), 8.9 (d, D<sub>2</sub>O, NH de la posición 4 del piperidinilo), 9.94 (s, 1H, D<sub>2</sub>O, CONHCO), 10.03 (s, 1H, D<sub>2</sub>O, NH de la posición 1 del piperidinilo). IR: (KBr) 3224 cm<sup>-1</sup>, ancha N-H est; 2925 cm<sup>-1</sup>, C-H est; 1685 cm<sup>-1</sup>, intensa C=O est benzoilo y urea. EM (IQ): *m/z* 391 ([M+H]<sup>+</sup>, 8%), 105 (100%).

**Dimetilamida del ácido 5-{3-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]propil}-1H-pirrol-2-carboxílico 85.**

En un matraz de 3 bocas de 50 mL equipado con termómetro, se colocaron 0.16 g (0.81 mmoles) de la dimetilamida del ácido 5-(3-hidroxi-propil)-1H-pirrol-2-carboxílico **51**, 0.18 mL (1.3 mmoles) de trietilamina y 10 mL de diclorometano; la mezcla se enfrió en baño de hielo a 0-5 °C y se le adicionaron lentamente y con agitación 0.1 mL (1.22 mmoles) de cloruro de metansulfonilo, manteniendo la temperatura entre 0 y 10 °C. La agitación se continuó durante 1 h más a la misma temperatura. Se le adicionaron 10 mL de solución de bicarbonato de sodio al 5%, el producto se extrajo con diclorometano, los extractos orgánicos se secaron con sulfato de magnesio y se evaporaron. El éster 3-(5-

dimetilcarbamoil-1*H*-pirrol-2-il)propílico del ácido metansulfónico **52** crudo secado en bomba de alto vacío, se colocó en un matraz de 50 mL y se le adicionaron 0.18 g (0.81 mmoles) de clorhidrato de 2-metoxifenilpiperazina **102**, 0.226 g (1.63 mmoles) de carbonato de potasio, 0.123 g (0.81 mmoles) de yoduro de sodio y 20 mL de acetonitrilo. La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 24 h. Enseguida, se evaporó el acetonitrilo, el residuo se suspendió en agua (20 mL) y se extrajo con diclorometano (3x30 mL). Los extractos orgánicos se secaron con sulfato de magnesio y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en placa eluyendo con diclorometano-MB; 7:3. Rendimiento: 0.16g (53%) del producto esperado como un sólido color crema, punto de fusión 138-140 °C.

**Fumarato de la dimetilamida del ácido 5-{3-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]propil}-1*H*-pirrol-2-carboxílico **85**.**

En un matraz de 10 mL se colocaron 0.1068 g (0.28 mmoles) de la dimetilamida del ácido 5-{3-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]propil}-1*H*-pirrol-2-carboxílico **85** y 0.334 g (0.28 mmoles) de ácido fumárico disueltos en 5 mL de metanol. La solución se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Posteriormente, se evaporó el metanol, y el producto se cristalizó de metanol-acetona. El sólido formado se filtró en atmósfera de argón y se secó al alto vacío. Rendimiento: 0.12 g (86%) del producto esperado como un sólido blanco, punto de fusión 208-210 °C. Análisis calculado para: C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>: %C, 61.71; %H, 7.04; %N, 11.51. Encontrado: %C, 61.60; %H, 7.05; %N, 11.48. RMN H<sup>1</sup> (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>/DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 1.97 (q, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.65 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-pirrol), 2.72 (t, CH<sub>2</sub>-N), 2.87 (señal ancha, 4H, 2 CH<sub>2</sub>-N de las posiciones 2 y 4 del piperazinilo), 3.21 (ancha, 10H, 2 CH<sub>3</sub>-N y 2 CH<sub>2</sub>-N de las posiciones 3 y 5 del piperazinilo), 3.86 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-O), 5.6-6.4 (ancha, 2H, D<sub>2</sub>O, 2 NH), 5.97 (d, *J* = 3.66 Hz, 1H, H-4 pirrólico), 6.48 (d, *J* = 3.66 Hz, 1H, H-3 pirrólico), 6.7-7.3 (m, 4H del fenilo), 7.33 (s, 2H vinílicos del ácido

fumárico). IR: (KBr) 3300  $\text{cm}^{-1}$ , ancha), N-H est; 1720  $\text{cm}^{-1}$ ; media, C=O est, ácido fumárico; 1580  $\text{cm}^{-1}$  C=O est, amida. EM (IQ):  $m/z$  371 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 18%), 117 (100%).

#### **1-Nitro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)benceno 104.**

En un matraz de 500 mL se colocaron 24.9 g (179.6 mmoles) de 2-nitrofenol **103**, 32 g (179.6 mmoles) del éster 2,2,2-trifluoroetilico del ácido metansulfónico **56**, y 24.8 g (179.6 mmoles) de carbonato de potasio en 200 mL de DMF. La mezcla se calentó a 100°C durante 72 h. Al final de este tiempo se evaporó la DMF a presión reducida. El residuo se suspendió en agua (200 mL) y el producto se extrajo con una mezcla de hexano-acetato de etilo (50:50) (3x150 mL). Los extractos combinados se lavaron con agua (3x200 mL), se secaron y se evaporaron, el residuo se purificó por cromatografía en columna de sílica-gel eluyendo con hexano-acetato de etilo (90:10). Se obtuvieron 30.07 g (76%) del producto esperado. Compuesto conocido<sup>19</sup>.

#### **2-(2,2,2-Trifluoroetoxi)anilina 105.**

En un matraz de 250 mL se colocaron 14.34 g (64.88 mmoles) de 1-nitro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)benceno **104** en 150 mL de metanol. A esta solución se le adicionaron 1.44 g de paladio sobre carbón al 10%. La mezcla se hidrogenó durante 4 h a 40 libras de presión. Enseguida, se filtró sobre celita para eliminar el catalizador. El metanol se evaporó, y el residuo se diluyó con 150 mL de ácido clorhídrico al 10%, y se lavó con éter (3x50 mL). Posteriormente, se alcalinizó a un pH de 10 con solución saturada de carbonato de sodio y se extrajo con éter (4x50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio y se secaron con sulfato de magnesio. El producto se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional. Rendimiento: 10.6 g (86%) del producto esperado. Compuesto conocido<sup>19</sup>.

**1-[2-(2,2,2-Trifluoroetoxi)fenil]piperazina 106.**

En un matraz de 100 mL se colocaron 3 g (15.7 mmoles) de 2-(2,2,2-trifluoroetoxi)anilina **105**, 9.76 g (15.7 mmoles) de clorhidrato de bis(2-cloroetil)amina, 7.67 g (55.5 mmoles) de carbonato de potasio y 1.66 g (11.07 mmoles) de yoduro de sodio en 50 mL de diglima. El matraz se calentó a temperatura de reflujo durante 24 h, se enfrió a temperatura ambiente y la diglima se evaporó por destilación al alto vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílica-gel eluyendo con diclorometano-MB (8:2). Se obtuvo un producto semi-sólido café. Rendimiento: 3.4 g (24%) del producto esperado. RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.2 (ancha, intercambia al adicionar D<sub>2</sub>O, 1H, NH), 2.60 (ancha, 4H, protones de las posiciones 3 y 5 del piperazinilo), 3.12 (ancha, 4H, protones de las posiciones 2 y 6 del piperazinilo), 6.86-7.15 (m, 4H, del fenilo). EM (IE): m/z 260 (M<sup>+</sup>, 3%), 43 (100%).

**1,3-Dibencil-5,6-dimetil-1H-pirimidin-2,4-diona 108.**

En un matraz de 30 mL se colocaron 1.3 g (9.27 mmoles) de 5,6-dimetil-1H-pirimidin-2,4-diona **107**, 3.53 mL (5.1 g, 29.7 mmoles) de bromuro de bencilo y 18.6 mL (18.6 mmoles) de solución 1M de fluoruro de tetrabutilamonio en THF. La solución se calentó a temperatura de reflujo durante 7 días. Posteriormente, se evaporó el THF y el residuo se vertió en 100 mL de agua. El producto se extrajo con acetato de etilo-hexano (1:1) (3x50 mL); Los extractos se juntaron y evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílica-gel eluyendo con hexano-acetato de etilo (80:20). Rendimiento 1.6 g (54%) del producto esperado. RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.98 (s, 3H, CH<sub>3</sub> de la posición 5 del uracilo), 2.15 (s, 3H, CH<sub>3</sub> de la posición 6 del uracilo), 5.17

(s, 2H, CH<sub>2</sub>-bencílico), 5.21 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-bencílico), 7.1-7.55 (m, 10H del fenilo). EM (IE): m/z 320 (M<sup>+</sup>, 45%), 91 (100%).

### **3-Bencil-5,6-dimetil-1H-pirimidin-2,4-diona 109.**

En un matraz de 200 mL se colocaron 1.6 g (5 mmoles) de 1,3-dibencil-5,6-dimetil-1H-pirimidin-2,4-diona **108** y se le adicionaron 120 mL de una solución de formiato de amonio 0.1 M en metanol (12 mmoles). A esta solución se le agregaron cuidadosamente 2.4 g de paladio sobre carbón al 10% y se calentó a reflujo durante 3 h. Se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró sobre celita. Se evaporó el metanol y el residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con hexano: acetato de etilo (70:30). Rendimiento: 0.5245 g (46%) del producto esperado. Punto de fusión: 205-210 °C. RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.91 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-uracilo), 2.10 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-uracilo), 5.10 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-bencílico), 7.2-7.3 (m, 3H, H-3, H-4 y H-5 del fenilo), 7.44 (dd, *J* = 6.0, 1.2 Hz, 2H, H-2 y H-6 del fenilo), 10.55 (ancha, intercambia al adicionar D<sub>2</sub>O, 1H, NH). Al irradiar la señal del CH<sub>2</sub>-bencílico (5.10 ppm) sólo se observó el efecto NOE en los protones *orto* (H-2 y H-6) del fenilo. Al no observarse este efecto en alguno de los metilos, se concluyó que el bencilo estaba efectivamente en la posición 3. EM (IE): m/z 230 (M<sup>+</sup>, 55%), 91 (100%).

### **3-Bencil-1-(3-cloropropil)-5,6-dimetil-1H-pirimidin-2,4-diona 110.**

En un matraz de 200 mL se disolvieron 0.9157 g (3.95 moles) de 3-bencil-5,6-dimetil-1H-pirimidin-2,4-diona **109** y se le agregaron 0.5462 g (3.95 mmoles) de carbonato de potasio y 0.4 mL (3.95 mmoles, 0.62 g) de 1-bromo-3-cloropropano en 15 mL de DMF. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. Enseguida, se le adicionaron 100 mL de acetato de etilo; la mezcla se filtró sobre celita y se evaporó el

disolvente al alto vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílica-gel eluyendo con hexano-acetato de etilo (7:3). Rendimiento: 0.804 g (66%) de un aceite incoloro espeso. 110: RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.00 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-uracilo), 2.05-2.25 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.28 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-uracilo), 3.62 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Cl), 4.03 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N), 5.14 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-bencílico), 7.2-7.5 (m, 5H, del fenilo). EM (IE): m/z 306 (M<sup>+</sup>, 45%), 308 ((M+2)<sup>+</sup>, 15%), 91 (100%).

**3-Bencil-1-{3-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]propil}-5,6-dimetil-1H-pirimidin-2,4-diona 86.**

En un matraz de 50 mL se colocaron 0.274 g (1.42 mmoles) de clorhidrato de 2-metoxifenilpiperazina **102**, 0.438 g (1.42 mmoles) de 3-bencil-1-(3-cloropropil)-5,6-dimetil-1H-pirimidin-2,4-diona **110**, 0.2 g (1.42 mmoles) de carbonato de potasio y 0.214 g (1.42 mmoles) de yoduro de sodio en 20 mL de acetonitrilo. La suspensión se calentó a reflujo durante 72 h. Se le adicionaron 100 mL de acetato de etilo y la mezcla se filtró sobre celita. Una vez evaporado el disolvente, el residuo se purificó por cromatografía en capa preparativa eluyendo con acetato de etilo. Rendimiento: 0.611 g (92%) del producto esperado.

**Fumarato de 3-bencil-1-{3-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]propil}-5,6-dimetil-1H-pirimidin-2,4-diona 86.**

En un matraz de 10 mL se colocaron 0.147 g (0.31 mmoles) de 3-bencil-1-{3-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]propil}-5,6-dimetil-1H-pirimidin-2,4-diona **86** con 0.037 g (0.31 mmoles) de ácido fumárico en 4 mL de metanol. La solución se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. El precipitado se filtró y se secó al alto vacío. Rendimiento: 0.15 g (82%) del producto esperado. Punto de fusión: 164-166 °C. Análisis calculado para:

$C_{31}H_{38}N_4O_7$ : %C, 64.35; %H, 6.62; %N, 9.68. Encontrado ; %C, 64.57; %H, 6.67; %N, 9.71. RMN  $H^1$  (200 MHz,  $CDCl_3/DMSO-d_6$ ):  $\delta$  1.99 (s, 3H,  $CH_3$  de la posición 5 del uracilo), 2.07 (q, 2H,  $CH_2-CH_2-CH_2$ ), 2.29 (s, 3H,  $CH_3$  de la posición 6 del uracilo), 2.76 (t, 2H,  $CH_2-CH_2-CH_2$ -piperazina), 2.96 (ancha, 4H, 2  $CH_2N$  de las posiciones 2 y 6 del piperazinilo), 3.24 (ancha, 4H, 2  $CH_2N$  de las posiciones 3 y 5 del piperazinilo), 3.87 (s, 3H,  $CH_3-O$ ), 3.95 (t, 2H,  $CH_2-CH_2-CH_2$ -uracilo), 4.0-4.9 (ancha,  $D_2O$ , NH y humedad), 5.14 (s, 2H,  $CH_2$  bencílico), 6.79 (s, 2H vinílicos del ácido fumárico), 6.85-7.1 (m, 4H del fenilo unido a la piperazina), 7.2-7.4 (m, 3H, H-3, H-4 y H-5 del fenilo bencílico), 6.46 (dd,  $J = 8.02$  y  $2.04$  Hz, 2H, H-2 y H-6 del fenilo bencílico). IR (KBr):  $3448\text{ cm}^{-1}$ , ancha, N-H est;  $1691\text{ cm}^{-1}$ , mediana, C=O est;  $1642\text{ cm}^{-1}$  intensa, C=O est. EM (IQ):  $m/z$  462 ( $M^+$ , 100%).

**5,6-Dimetil-1-{3-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]propil}-1H-pirimidin-2,4-diona 87.**

En un matraz de 100 mL se disolvieron 0.4 g (0.86 mmoles) de 3-bencil-1-{3-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]propil}-5,6-dimetil-1H-pirimidin-2,4-diona **86** en 86 mL (8.6 mmoles) de una solución 0.1 M de formiato de amonio en metanol. A esta solución se le adicionaron 0.4 g de paladio sobre carbón al 10% y se calentó a reflujo durante 24 h. La cromatografía en placa mostró que aún existía bastante materia prima, por lo que se le adicionaron directamente 0.546 g (8.6 mmoles) de formiato de amonio sólido. El reflujo se continuó durante 12 h más. Al finalizar ese tiempo la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró sobre celita, y se lavó con MB (2x20 mL). El disolvente se evaporó y el producto crudo se purificó por cromatografía en placas preparativas eluyendo con acetato de etilo-metanol (95:5). Rendimiento: 0.184 g (57%) del producto esperado.

**Fumarato de 5,6-dimetil-1-{3-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]propil}-1H-pirimidin-2,4-diona 87.**

En un matraz de 10 mL se colocaron 0.176 g (0.47 mmoles) de 5,6-dimetil-1-{3-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]propil}-1H-pirimidin-2,4-diona **87**, 0.054 g (0.47 mmoles) de ácido fumárico y 8 mL de metanol. La solución se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. El precipitado se filtró y se secó al alto vacío. Rendimiento: 0.167 g (73%) del producto esperado. Punto de fusión: 216-218 °C. Análisis calculado para: C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>: %C, 59.01; %H, 6.60; %N, 11.47. Encontrado ; %C, 58.95; %H, 6.61; %N, 11.36. RMN H<sup>1</sup> (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>/DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 1.95 (s, 3H, CH<sub>3</sub> de la posición 5 del uracilo), 2.17 (q, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.32 (s, 3H, CH<sub>3</sub> de la posición 6 del uracilo), 2.85 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-piperazina), 3.06 (ancha, 4H, 2 CH<sub>2</sub>N de las posiciones 2 y 6 del piperazinilo), 3.31 (ancha, 4H, 2 CH<sub>2</sub>N de las posiciones 3 y 5 del piperazinilo), 3.86 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O), 3.96 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-uracilo), 3.6-5.0 (ancha, D<sub>2</sub>O, NH y humedad), 6.80 (s, 2H vinílicos del ácido fumárico), 6.83-7.1 (m, 4H aromáticos), 9.5 (ancha, 1H, D<sub>2</sub>O, CONHCO). IR (KBr): 3449 cm<sup>-1</sup>, ancha, N-H est; 1689 cm<sup>-1</sup>, intensa; C=O est; 1652 cm<sup>-1</sup>, intensa, C=O est. EM: *m/z* 372 (M<sup>+</sup>, 100%).

**3-Bencil-5,6-dimetil-1-{3-[4-(2-{2,2,2-trifluoroetoxi}fenil)piperazin-1-il]propil}-1H-pirimidin-2,4-diona 88.**

En un matraz de 50 mL se colocaron 0.664 g (2.55 mmoles) de la 1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]piperazina **106** junto con 0.784 g (2.55 mmoles) de 3-bencil-1-(3-cloropropil)-5,6-dimetil-1H-pirimidin-2,4-diona **110**, 0.353 g (2.55 mmoles) de carbonato de potasio y 0.784 g (2.55 mmoles) de yoduro de sodio en 25 mL de acetonitrilo; la suspensión se calentó a reflujo durante 48 h. Después de ese tiempo la mezcla se diluyó con 100 mL de acetato de etilo y se filtró sobre celita. Una vez evaporado el disolvente, la

mezcla se purificó por cromatografía en columna de sílica-gel eluyendo con acetato de etilo. Rendimiento: 0.854 g (63%) del producto esperado.

**Fumarato de 3-bencil-5,6-dimetil-1-{3-[4-(2-{2,2,2-trifluoroetoxi}fenil)piperazin-1-il]propil}-1H-pirimidin-2,4-diona 88.**

3-Bencil-5,6-dimetil-1-{3-[4-(2-{2,2,2-trifluoroetoxi}fenil)piperazin-1-il]propil}-1H-pirimidin-2,4-diona **88** (0.15 g (0.28 mmoles)), se mezcló con 0.032 g (0.28 mmoles) de ácido fumárico en 4 mL de metanol. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Al finalizar este tiempo se evaporó el metanol y se cristalizó de acetona-éter. Rendimiento: 0.098 g (54%) del producto esperado. Punto de fusión 125-127 °C. Análisis calculado para: C<sub>32</sub>H<sub>37</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>·0.5 H<sub>2</sub>O: %C, 58.52; %H, 5.84; %F, 8.69; %N, 8.55. Encontrado ; %C, 58.63; %H, 5.67; %F, 8.55 ; %N, 8.42. RMN H<sup>1</sup> (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>/DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 1.99 (s, 3H, CH<sub>3</sub> de la posición 5 del uracilo), 1.94 (q, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.29 (s, 3H, CH<sub>3</sub> de la posición 6 del uracilo), 2.64 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-piperazina), 2.79 (ancha, 4H, 2 CH<sub>2</sub>N de las posiciones 2 y 6 del piperazinilo), 3.17 (ancha, 4H, 2 CH<sub>2</sub>N de las posiciones 3 y 5 del piperazinilo), 3.6-4.2 (ancha, D<sub>2</sub>O, NH y humedad), 3.97 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-uracilo), 4.40 (c, 2H, CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>), 5.14 (s, 2H, CH<sub>2</sub> bencilico), 6.80 (s, 2H vinílicos del ácido fumárico), 6.85-7.15 (m, 4H del fenilo unido a la piperazina), 7.25-7.4 (m, 3H, H-3, H-4 y H-5 del fenilo bencilico), 7.45 (d, *J* = 7.26 Hz, 2H, H-2 y H-6 del fenilo bencilico). IR (KBr): 3426 cm<sup>-1</sup>, ancha, N-H est, 1688 y 1641 cm<sup>-1</sup> intensas 2 C=O est. EM (IQ): *m/z* 531 ([M+H]<sup>+</sup>, 58%), 117 (100%).

**5,6-Dimetil-1-{3-[4-(2-{2,2,2-trifluoroetoxi}fenil)piperazin-1-il]propil}-1H-pirimidin-2,4-diona 89.**

En un matraz de 100 mL se disolvieron 0.3 g (0.56 mmoles) del compuesto **88** en 56.6 mL (5.65 mmoles) de una solución 0.1 M de formiato de amonio en metanol. A esta solución se le adicionaron lentamente 0.3 g de paladio sobre carbón al 10% y se calentó a temperatura de reflujo durante 3 h. Al finalizar este tiempo se enfrió a temperatura ambiente y se filtró sobre celita para eliminar el catalizador, se lavó con MB y se evaporó el disolvente, quedando un aceite espeso que se purificó por cromatografía en capa preparativa, eluyendo con diclorometano-MB (8:2). Rendimiento: 0.153 g (62%) del producto esperado.

**Fumarato de 5,6-dimetil-1-{3-[4-(2-{2,2,2-trifluoroetoxi}fenil)piperazin-1-il]propil}-1H-pirimidin-2,4-diona **89**.**

En un matraz de 10 mL se colocaron 0.102 g (0.23 mmoles) del compuesto **89** y se le agregaron 26.9 mg (0.23 mmoles) de ácido fumárico en 4 mL de metanol. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El precipado se filtró al vacío, obteniéndose 0.106 g (83%) del producto esperado, con punto de fusión 201-203 °C. Análisis calculado para:  $C_{25}H_{31}F_3N_4O_7$ : %C, 53.95; %H, 5.61; %F, 10.24; %N, 10.06. Encontrado ; %C, 53.92; %H, 5.71; %F, 10.01 ; %N, 10.00. RMN  $H^1$  (200 MHz,  $CDCl_3/DMSO-d_6$ ):  $\delta$  1.94 (s, 3H,  $CH_3$  de la posición 5 del uracilo); 1.94 (q, 2H,  $CH_2-CH_2-CH_2$ ), 2.30 (s, 3H,  $CH_3$  de la posición 6 del uracilo), 2.63 (t, 2H,  $CH_2-CH_2-CH_2$ -piperazina), 2.76 (ancha, 4H, 2  $CH_2N$  de las posiciones 2 y 6 del piperazinilo), 3.15 (ancha, 4H, 2  $CH_2N$  de las posiciones 3 y 5 del piperazinilo), 3.2-3.8 (ancha,  $D_2O$ , NH y humedad), 3.94 (t, 2H,  $CH_2-CH_2-CH_2$ -uracilo), 4.42 (c, 2H,  $CH_2-CF_3$ ), 6.78 (s, 2H vinílicos del ácido fumárico), 6.85-7.1 (m, 4H aromáticos). IR (KBr): 3319  $cm^{-1}$ , ancha, N-H, est; 1692 y 1641  $cm^{-1}$ , intensa y media respectivamente 2 C=O est. EM (IQ):  $m/z$  441 ( $[M+H]^+$ , 100%).

### 1-Fenil-1*H*-pirimidin-2,4-diona **112** y 3-fenil-1*H*-pirimidin-2,4-diona **113**.

En un matraz de 500 mL se colocaron 5 g (39.64 mmoles) de timina **111**, 6.25 mL (9.33 g, 59.46 mmoles) de bromobenceno, 8.5 g (59.46 mmoles) de óxido cuproso (Cu<sub>2</sub>O) en 200 mL de colidina. La suspensión se calentó a temperatura de reflujo durante 24 h. Al finalizar ese tiempo se dejó enfriar a temperatura ambiente y se le agragaron 300 mL de diclorometano. Se eliminó la colidina lavando con una solución de ácido sulfúrico al 5% (5x300 mL), se secó la fase orgánica con sulfato de magnesio y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílica-gel eluyendo con hexano-acetato de etilo (50:50). Se obtuvieron tres productos. Rendimiento: 1.5 g (19%) de un producto de punto de fusión 200-202 °C que correspondió a la 1-fenil-1*H*-pirimidin-2,4-diona **112**, RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.93 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-uracilo), 7.02 (d, *J* = 5.42 Hz, se convierte en singulete al adicionar D<sub>2</sub>O, protón vinílico del uracilo; el acoplamiento de este protón vinílico con el NH nos sirvió para saber que el fenilo se encontraba en la posición uno), 7.23 (dd, *J* = 6.94, 1.2 Hz, 2H, H-2 y H-6 del fenilo), 7.3-7.6 (m, 3H, H-3, H-4 y H-5 del fenilo), 9.78 (ancha, intercambia al adicionar D<sub>2</sub>O, 1H, NH). EM (IE): *m/z* 202 (M<sup>+</sup>, 58%), 55 (100%). 0.495 g (6%) de un producto de punto de fusión 258-260 °C que correspondió a 3-fenil-1*H*-pirimidin-2,4-diona **113**, RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.97 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-uracilo), 7.18 (s, 1H, protón vinílico del uracilo, la falta del acoplamiento del protón vinílico con el NH sirvió para saber que el fenilo estaba en la posición 3 del uracilo), 7.34 (dd, *J* = 6.94, 1.2 Hz, 2H, H-2 y H-6 del fenilo), 7.3-7.6 (m, 3H, H-3, H-4 y H-5 del fenilo), 8.6 (ancha, intercambia al adicionar D<sub>2</sub>O, 1H, NH). EM (IE): *m/z* 202 (M<sup>+</sup>, 55%), 130 (100%). Se obtuvieron además 3.23 g (29%) de un producto de punto de fusión 178-180 °C que correspondió a 1,3-difeniltimina **114**, RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.03 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-uracilo), 7.2-7.6 (m, 10H del fenilo). EM (IE): *m/z* 278 (M<sup>+</sup>, 52%), 130 (100%).

### **3-(3-Cloropropil)-5-metil-1-fenil-1H-pirimidin-2,4-diona 115.**

En un matraz de 30 mL se disolvieron 1.3 g (6.4 mmoles) de 1-fenil-1H-pirimidin-2,4-diona **112** con 20 mL de DMF. La solución se enfrió a 0 °C y se le adicionaron 0.283 g (7.07 mmoles) de hidruro de sodio (NaH) al 60% en nujol. La suspensión se agitó 30 min a la misma temperatura. Posteriormente, se le adicionaron en una porción 0.7 mL (1.115 g, 7.07 mmoles) de 1-bromo-3-cloropropano y se dejó alcanzar lentamente la temperatura ambiente permaneciendo así durante 12 h. Al finalizar ese tiempo se evaporó el disolvente, el residuo se suspendió en 100 mL de éter y se lavó con agua (2x50 mL), se secó con sulfato de sodio y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílica-gel eluyendo con hexano-acetato de etilo (8:2). Rendimiento: 1.52 g (85%) del producto esperado. RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.98 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-uracilo), 2.18 (q, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 3.61 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Cl), 4.16 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N), 7.17 (s, 1H, protón vinílico del uracilo), 7.34 (dd, *J* = 6.94, 1.1 Hz, 2H, H-2 y H-6 del fenilo), 7.35-7.6 (m, 3H, H-3, H-4 y H-5 del fenilo). EM (IE): *m/z* 278 (M<sup>+</sup>, 18%), 280 ((M+2)<sup>+</sup>, 6%), 130 (100%).

### **1-(3-Cloropropil)-5-metil-3-fenil-1H-pirimidin-2,4-diona 116.**

Se siguió la técnica descrita para la preparación del compuesto **115** usando las siguientes cantidades: 0.445 g (2.2 mmoles) de 3-fenil-1H-pirimidin-2,4-diona **113**, 0.097 g (2.2 mmoles) de NaH sobre nujol al 60% y 0.24 mL (2.2 mmoles) de 1-bromo-3-cloropropano. Rendimiento: 0.495 g (81%) del producto esperado. Punto de fusión: 122-124 °C. RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.98 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-uracilo), 2.22 (q, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 3.62 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Cl), 3.94 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N), 7.14 (s, 1H, protón vinílico del uracilo), 7.20 (dd, *J* = 6.94, 1.1 Hz, 2H, H-2 y H-6 del fenilo), 7.3-7.6

(m, 3H, H-3, H-4 y H-5 del fenilo). EM (IE): m/z 278 ( $M^+$ , 27%), 280 ( $(M+2)^+$ , 9%), 41 (100%).

**1-Fenil-5-metil-3-{3-[4-(2-{trifluoroetoxi}fenil)piperazin-1-il]propil}-1H-pirimidin-2,4-diona 90.**

En un matraz de 25 mL se colocaron 0.5 g (1.79 mmoles) de 3-(3-cloropropil)-5-metil-1-fenil-1H-pirimidin-2,4-diona **115**, 0.513 g (1.97 mmoles) de la 1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]piperazina **106**, 0.273 g (1.97 mmoles) de carbonato de potasio y 0.296 g (1.97 mmoles) de yoduro de sodio en 15 mL de acetonitrilo. La suspensión se calentó a temperatura de reflujo durante 72 h. Después, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se le adicionaron 50 mL de acetato de etilo; la mezcla se filtró sobre celita, el disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en placas preparativas eluyendo con acetato de etilo. Rendimiento: 0.573g (64%) del producto esperado.

**Fumarato de 1-fenil-5-metil-3-{3-[4-(2-{trifluoroetoxi}fenil)piperazin-1-il]propil}-1H-pirimidin-2,4-diona 90.**

En un matraz de 10 mL se disolvieron 0.678 g (1.35 mmoles) de 1-fenil-5-metil-3-{3-[4-(2-{trifluoroetoxi}fenil)piperazin-1-il]propil}-1H-pirimidin-2,4-diona **90** y 0.156g (1.35 mmoles) de ácido fumárico en 8 mL de metanol. La solución se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Al finalizar se filtró el precipitado formado y se secó al alto vacío. Rendimiento: 0.65 g (78%) del producto esperado. Punto de fusión: 190-192 °C. Análisis calculado para:  $C_{30}H_{33}F_3N_4O_7$ : %C, 58.25; %H, 5.38; %N, 9.06. Encontrado ; %C, 58.11; %H, 5.45; %N, 9.20. RMN  $H^1$  (200 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1.98 (s, 3H,  $CH_3$  del timinilo), 2.08 (q, 2H,  $CH_2-CH_2-CH_2$ ), 2.79 (t, 2H,  $CH_2-CH_2-CH_2$ -piperazina), 2.90 (ancha, 4H, 2  $CH_2N$  de las posiciones 2 y 6 del piperazinilo), 3.24 (ancha, 4H, 2  $CH_2N$

de las posiciones 3 y 5 del piperazinilo), 4.11 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-timina), 4.39 (c, 2H, CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>), 6.79 (s, 2H vinílicos del ácido fumárico), 6.85-7.1 (m, 4H del fenilo unido a la piperazina), 7.19 (s, 1H, H-6 del timinilo), 7.35 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, H-4 del fenilo unido a la piperazina), 7.43 (t, *J* ~ 7 Hz, 1H, H-4 del fenilo unido a la piperazina), 7.48 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, H-2 y H-6 del fenilo unido a la piperazina). IR (KBr): 3450 cm<sup>-1</sup>, ancha, N-H est; 1703 cm<sup>-1</sup>, mediana, C=O est; 1668 cm<sup>-1</sup>, intensa C=O est. EM (IQ): *m/z* 503 ([M+H]<sup>+</sup>, 100%).

**3-Fenil-5-metil-1-{3-[4-(2-{trifluoroetoxi}fenil)piperazin-1-il]propil}-1H-pirimidin-2,4-diona 91.**

Se siguió la técnica descrita para la preparación del compuesto **90** usando las siguientes cantidades: 0.485 g (1.74 mmoles) de 1-(3-cloropropil)-5-metil-3-fenil-1H-pirimidin-2,4-diona **116**, 0.498 g (1.91 mmoles) de la 1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]piperazina **106**, 0.265 g (1.91 mmoles) de carbonato de potasio y 0.287 g (1.91 mmoles) de yoduro de sodio en 15 mL de acetonitrilo. Rendimiento: 0.518 g (59%) del producto esperado.

**Fumarato de 3-fenil-5-metil-1-{3-[4-(2-{trifluoroetoxi}fenil)piperazin-1-il]propil}-1H-pirimidin-2,4-diona 91.**

En un matraz de 25 mL se disolvieron 0.73 g (1.45 mmoles) de 3-fenil-5-metil-1-{3-[4-(2-{trifluoroetoxi}fenil)piperazin-1-il]propil}-1H-pirimidin-2,4-diona **91** y 0.168 g (1.45 mmoles) de ácido fumárico en 8 mL de metanol. La solución se agitó durante 1 h. Se evaporó el metanol y el residuo se intentó cristalizar de varios sistemas de disolventes. Debido a que no cristalizó, el residuo se secó al alto vacío y la espuma formada se suspendió en éter, se agitó durante 10 min y se decantó el éter. Rendimiento: 0.8 g (89%)

del producto esperado como una espuma color crema. Análisis calculado para:  $C_{30}H_{33}F_3N_4O_7 \cdot 0.5 H_2O$ : %C, 57.41; %H, 5.46; %N, 8.93. Encontrado ; %C, 57.37; %H, 5.45; %N, 8.63. RMN  $H^1$  (200 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1.97 (s, 3H,  $CH_3$  del timinilo), 2.12 (q, 2H,  $CH_2-CH_2-CH_2$ ), 2.72 (t, 2H,  $CH_2-CH_2-CH_2$ -piperazina), 2.88 (ancha, 4H, 2  $CH_2N$  de las posiciones 2 y 6 del piperazinilo), 3.24 (ancha, 4H, 2  $CH_2N$  de las posiciones 3 y 5 del piperazinilo), 3.89 (t, 2H,  $CH_2-CH_2-CH_2$ -timina), 4.39 (c, 2H,  $CH_2-CF_3$ ), 4.9-6.0 (ancha,  $D_2O$ , NH y humedad), 6.80 (s, 2H vinílicos del ácido fumárico), 6.85-7.1 (m, 4H del fenilo unido a la piperazina), 7.19 (s, 1H, H-6 timina), 7.25 (d,  $J = 7.7$  Hz, 2H, H-3 y H-5 del fenilo unido a la timina), 7.44 (t,  $J \sim 7$  Hz, 1H, H-4 del fenilo unido al residuo de timina), 7.47 (d,  $J = 7.7$  Hz, 2H, H-2, y H-6 del fenilo unido a la timina). IR (KBr):  $3424\text{ cm}^{-1}$ , ancha, N-H est;  $1703\text{ cm}^{-1}$ , mediana, C=O est;  $1664\text{ cm}^{-1}$  C=O est. EM (IQ):  $m/z$  503 ( $[M+H]^+$ , 100%).

#### ***o*-(2,4,6-Trimetilbencensulfonil)hidroxilamina 120.<sup>24</sup>**

En un matraz de 25 mL se colocaron 7.2 g del éster etílico del ácido *N*-hidroxiacetimidico **117** (recién recristalizado de diclorometano/éter de petróleo); enseguida se adicionó una solución de 3.4 g de cloruro de 2,4,6-trimetilbencensulfonilo **118** y 3.3 g de trietilamina en 10 mL de DMF. Concluída la adición se le adicionaron 0.5 mL más de trietilamina y se agitó durante 20 min. La mezcla se vertió en agua helada (20 mL). Se obtuvo un precipitado blanco el cual se filtró, se lavó con más agua (50 mL). El sólido se disolvió en éter, se secó con sulfato de sodio, se evaporó el éter y el residuo se cristalizó de éter de petróleo, para dar el *o*-mesitilsulfonilacetohidroxamato de etilo **119** puro.

A una solución de 2.2 g de *o*-mesitilsulfonilacetohidroxamato de etilo **119** en 15 mL de dioxano se le adicionaron 8 mL de ácido perclórico (70%), la mezcla se agitó a 0 °C durante 20 min; se vertió en agua helada (100 mL) para obtener un sólido blanco el cual se filtró, se lavó con agua helada y con éter de petróleo (80 mL); se secó con succión durante 1 h, y 1 h

más con bomba de alto vacío. El producto crudo se usó inmediatamente en la siguiente reacción. Producto conocido<sup>24</sup>.

#### **1-Amino-1*H*-pirimidin-2,4-diona 123<sup>32</sup>.**

En un matraz de 100 mL se colocaron 11.2 g (100 mmoles) de 1*H*-Pirimidin-2,4-diona **121** en 42 mL (200 mmoles) de HMDS y 304 mg (catalítico) de sulfato de amonio. La reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 12 h y después, se enfrió a temperatura ambiente. A la 2,4-bis(trimetilsilaniloxi)pirimidina **122** generada *in situ*, se le adicionaron 21.5 g (100 mmoles) de *o*-(2,4,6-trimetilbencensulfonyl)hidroxilamina **120** disueltos en una mínima cantidad de diclorometano (5-10 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Enseguida, se le agregó diclorometano y metanol, se agitó durante 15 minutos y el disolvente se evaporó en el rotavapor. El residuo se extrajo con agua y se lavó con diclorometano (2x50 mL). La fase acuosa se trató con resina (amberlita IRA-93, forma OH) a pH=6.0. Se evaporó el agua y el residuo se cristalizó de etanol acuoso al 50%. Rendimiento: 5.8 g (46%) del producto esperado. Producto conocido<sup>32</sup>.

#### **1-Bencilidenamino-1*H*-pirimidin-2,4-diona 124.**

En un matraz de 25 mL se colocó 1 g (7.86 mmoles) de 1-amino-1*H*-pirimidin-2,4-diona **123**, 0.87 mL (8.65 mmoles) de benzaldehído, y 150 mg (0.78 mmoles) de hidrato de ácido *p*-toluensulfónico en 16 mL de DMF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se le adicionó 1 mL de trietilamina y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílica-gel eluyendo con hexano-acetato de etilo (1:1). Rendimiento: 1.69 g (50%) del producto esperado. RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>/DMSO) δ 5.73 (d, *J*=8.12 Hz, 1H, protón de la posición 5 del uracilo), 7.43-7.51

(m, 3H, H-3, H-4 y H-5 del fenilo), 7.64 (d,  $J = 8.12$  Hz, 1H, protón de la posición 6 del uracilo), 7.77 (dd,  $J = 7.0, 1.82$  Hz, 2H, H-2 y H-6 del fenilo), 9.40 (s, 1H, H de la amina), 11.30 (ancha, intercambia al adicionar  $D_2O$ , 1H, NH). EM (IE):  $m/z$  215 ( $M^+$ , 8%), 112 (100%).

#### **1-Bencilidenamino-3-(3-cloropropil)-1H-pirimidin-2,4-diona 125.**

En un matraz de 25 mL se colocaron 0.82 g (3.85 mmoles) de 1-bencilidenamino-1H-pirimidin-2,4-diona **124**, 0.8 g (5.77 mmoles) de carbonato de potasio, y 0.42 mL (0.667 g, 4.23 mmoles) de 1-bromo-3-cloropropano en 16 mL de DMF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla se vertió en 200 mL de éter y se lavó con agua (3x100 mL). El éter se secó con sulfato de magnesio y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílica-gel eluyendo con hexano-acetato de etilo (80:20). Rendimiento: 0.928 g (83%) del producto esperado. RMN  $^1H$  (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  2.18 (q, 2H,  $CH_2-CH_2-CH_2$ ), 3.62 (t, 2H,  $CH_2-CH_2-CH_2-Cl$ ), 4.15 (t, 2H,  $CH_2-CH_2-CH_2-N$ ), 5.84 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H, protón de la posición 5 del uracilo), 7.4-7.55 (m, 3H, H-3, H-4 y H-5 del fenilo) 7.59 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H, protón de la posición 6 del uracilo), 7.78 (dd,  $J = 7.1, 1.72$  Hz, 2H, H-2 y H-6 del fenilo), 9.41 (s, 1H, H de la imina). EM (IE):  $m/z$  291 ( $M^+$ , 27%), 293 ( $(M+2)^+$ , 7%), 188 (100%).

#### **1-Bencilidenamino-3-{3-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]propil}-1H-pirimidin-2,4-diona 126.**

En un matraz de 100 mL se colocaron 0.918 g (3.15 mmoles) de 1-bencilidenamino-3-(3-cloropropil)-1H-pirimidin-2,4-diona **125**, 0.79 g (3.46 mmoles) del clorhidrato de 2-metoxifenilpiperazina **102**, 0.95 g (6.93 mmoles) de carbonato de potasio, y 0.47 g (3.15 mmoles) de yoduro de sodio en 40 mL de acetonitrilo. La mezcla se calentó

a temperatura de reflujo durante 12 h. Se vertió en 100 mL de acetato de etilo, se filtró sobre celita y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílica-gel eluyendo con hexano-acetato de etilo (1:1). Rendimiento 1.34 g (96%) del producto esperado. RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.96 (q, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.57 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-piperazina), 2.69 (ancha, 4H, protones de las posiciones 2 y 6 del piperazinilo), 3.11 (ancha, 4H, protones de las posiciones 3 y 5 del piperazinilo), 3.88 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-O), 4.12 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-uracilo), 5.85 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, protón de la posición 5 del uracilo), 6.85-7.1 (m, 4H, 4 protones del fenilo unido a la piperazina), 7.45-7.55 (m, 3H, H-3, H-4 y H-5 del fenilo de la imina), 7.61 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, protón de la posición 6 del uracilo), 7.81 (dd, *J* = 7.1, 1.72 Hz, 2H, H-2 y H-6 del fenilo de la imina), 9.46 (s, 1H, protón de la imina). EM (IE): *m/z* 447 (M<sup>+</sup>, 8%), 70 (100%).

**1-Amino-3-{3-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]propil}-1*H*-pirimidin-2,4-diona 92.**

En un matraz de 100 mL se colocaron 1.24 g (2.77 mmoles) de 1-bencilidenamino-3-{3-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]propil}-1*H*-pirimidin-2,4-diona **126** en 30 mL de ácido sulfúrico. La mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 4 h, empleando una trampa de Dean-Stark para eliminar el benzaldehído generado en la hidrólisis. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se ajustó el pH a 8 adicionando hidróxido de amonio. El producto se extrajo con diclorometano (5x75 mL); los extractos orgánicos se secaron con sulfato de sodio y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en placas preparativas eluyendo con diclorometano-metanol (95:5). Rendimiento: 0.93 g (94%) del producto esperado.

**Fumarato de 1-amino-3-{3-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]propil}-1*H*-pirimidin-2,4-diona 92.**

En un matraz de 10 mL se colocaron 0.23 g (0.64 mmoles) de 1-amino-3-{3-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]propil}-1*H*-pirimidin-2,4-diona **92** y 75.2 mg (0.64 mmoles) de ácido fumárico en 4 mL de metanol. La solución se agitó durante 1 h; se evaporó a un mínimo volumen de metanol, se le adicionó éter y el precipitado formado se separó por filtración. Rendimiento: 0.243 g (81%) del producto esperado. Punto de fusión de 183-185 °C. Análisis calculado para: C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub>: %C, 55.56; %H, 6.14; %N, 14.73. Encontrado ; %C, 55.52; %H, 6.30; %N, 14.61. RMN H<sup>1</sup> (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>/DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 1.92 (q, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.61 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-piperazina), 2.77 (ancha, 4H, 2 CH<sub>2</sub>-N de las posiciones 2 y 6 del piperazinilo), 3.11 (ancha, 4H, 2 CH<sub>2</sub>-N de las posiciones 3 y 5 del piperazinilo), 3.85 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O), 4.02 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-uracilo), 4.85-6.0 (2 señales anchas, D<sub>2</sub>O, NH y humedad), 5.63 (d, *J* = 8.02 Hz, 1H, H-5 uracilo), 6.77 (s, 2H vinílicos del ácido fumárico), 6.8-7.15 (m, 4H aromáticos), 7.45 (d, *J* = 8.02 Hz, 1H, H-6 uracilo). IR (KBr): 3446 cm<sup>-1</sup>, ancha, N-H est; 2603 cm<sup>-1</sup>, ancha, \*N-H est; 1706 cm<sup>-1</sup>, mediana, C=O est; 1662 cm<sup>-1</sup>, intensa, C=O est. EM (IE): *m/z* 359 (M<sup>+</sup>, 70%), 205 (100%).

***N*-{3-[3-(4-{2-Metoxifenil}piperazin-1-il)propil]-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2*H*-pirimidin-1-il}benzamida **93**.**

En un matraz de 50 mL se colocaron 0.22 g (0.612 mmoles) de 1-amino-3-{3-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]propil}-1*H*-pirimidin-2,4-diona **92**, 0.086 g (0.612 mmoles) de cloruro de benzoilo, 0.093 g (0.918 mmoles) de trietilamina y 0.015 g (0.12 mmoles) de DMAP, en 20 mL de diclorometano. La mezcla se agitó durante 36 h a temperatura ambiente; se vertió en agua (100 mL) y se extrajo con diclorometano (3x100 mL). Los extractos se secaron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en placas

preparativas eluyendo con diclorometano-metanol (98:2) eluyendo las placas dos veces.  
Rendimiento: 0.11 g (40%) del producto esperado.

**Fumarato de *N*-{3-[3-(4-{2-metoxifenil}piperazin-1-il)propil]-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2*H*-pirimidin-1-il}benzamida 93.**

En un matraz de 10 mL se colocaron 0.074 g (0.16 mmoles) de la *N*-{3-[3-(4-{2-metoxifenil}piperazin-1-il)propil]-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2*H*-pirimidin-1-il}benzamida 93 y 0.018 g (0.16 mmoles) de ácido fumárico en 4 mL de metanol. La solución se agitó durante 1 h y se evaporó a un volumen mínimo de metanol; se le adicionó éter, el precipitado formado se separó por filtración y se secó al alto vacío. Punto de Fusión de 114.6 °C. Análisis calculado para: C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>8</sub>·3 H<sub>2</sub>O: %C, 56.34; %H, 6.48; %N, 12.08. Encontrado ; %C, 56.62; %H, 6.52; %N, 11.87. RMN H<sup>1</sup> (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>/DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 1.95 (q, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.70 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-piperazina), 2.86 (ancha; 4H, 2 CH<sub>2</sub>N de las posiciones 2 y 6 del piperazinilo), 3.05-3.5 ancha, D<sub>2</sub>O, NH y humedad), 3.22 (ancha, 4H, 2 CH<sub>2</sub>-N de las posiciones 3 y 5 del piperazinilo), 3.85 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O), 4.01 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-uracilo), 5.73 (d, *J* = 8.04 Hz, 1H, H-5 del uracilo), 6.71 (s, 2H vinílicos del ácido fumárico), 6.8-7.1 (m, 4H del fenilo unido a la piperazina), 7.28 (d, *J* = 8.04 Hz, 1H, H-6 del uracilo), 7.4-7.65 (m, 3H, H-3, H-4 y H-5 del fenilo del benzoilo), 7.98 (d, *J* = 6.84 Hz, 2H, H-2 y H-6 del fenilo del benzoilo). IR (KBr): 3385 cm<sup>-1</sup>, ancha, N-H est; 1729 cm<sup>-1</sup>, mediana, C=O est; 1674 cm<sup>-1</sup>, intensa, C=O est. EM (IE): *m/z* 463 (M<sup>+</sup>, 8%), 105 (100%).

***N*-{3-[3-(4-{2-Metoxifenil}piperazin-1-il)propil]-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2*H*-pirimidin-1-il}acetamida 94.**

Se siguió la técnica descrita para **93** empleando las mismas condiciones y cantidades de reactivos, sólo se sustituyó el cloruro de benzoilo empleando; 0.062 g (0.612 mmoles) de anhídrido acético. Rendimiento: 0.73 g (30%) del producto esperado.

**Fumarato de *N*-{3-[3-(4-{2-metoxifenil}piperazin-1-il)propil]-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2*H*-pirimidin-1-il]acetamida **94**.**

En un matraz de 10 mL se colocaron 0.078 g (0.19 mmoles) de *N*-{3-[3-(4-{2-metoxifenil}piperazin-1-il)propil]-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2*H*-pirimidin-1-il]acetamida **94** y 0.022 g (0.19 mmoles) de ácido fumárico en 4 mL de metanol. La solución se agitó durante 1 h y se evaporó a un volumen mínimo de metanol. Posteriormente, se le adicionó éter. El producto no cristalizó después de varios intentos con diferentes disolventes, por lo que se obtuvo como espuma. Análisis calculado para: C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>8</sub>·0.4 CH<sub>2</sub> Cl<sub>2</sub>: %C, 53.14; %H, 5.81; %N, 12.70. Encontrado ; %C, 53.31; %H, 6.09; %N, 12.44. RMN H<sup>1</sup> (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.11 (q, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.6-3.4 (ancha, D<sub>2</sub>O, NH y humedad), 2.88 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-piperazina), 3.17 (ancha, 4H, 2 CH<sub>2</sub>N de las posiciones 2 y 6 del piperazinilo), 3.32 (ancha, 4H, 2 CH<sub>2</sub>N de las posiciones 3 y 5 del piperazinilo), 3.49 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 3.87 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O), 4.01 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-uracilo), 5.71 (d, *J* = 8.06 Hz, 1H, H-5 uracilo), 6.51 (s, 1H, D<sub>2</sub>O, NH), 6.8-7.15 (m, 4H aromáticos), 7.21 (d, *J* = 8.06 Hz, 1H, H-6 uracilo). IR (KBr): 3447 cm<sup>-1</sup>, ancha, N-H est, 1724 cm<sup>-1</sup>, mediana, C=O est; 1673 cm<sup>-1</sup>, intensa, C=O est. EM(IE): *m/z* 401 (M<sup>+</sup>, 8%), 43 (100%).

**Éster etílico del ácido 4-hidroxi-1,6-naftiridin-3-carboxílico **137**.**

En un matraz de 50 mL se colocaron 20 mL de difenil éter, el matraz se calentó a temperatura de reflujo y se vertieron 2 g (7.5 mmoles) del éster dietílico del ácido 2-(piridin-4-ilaminometilen)malónico **136**. La mezcla se mantuvo a temperatura de reflujo

durante 5 min. Se enfrió a temperatura ambiente y se le adicionó un poco de éter de petróleo, el precipitado obtenido se filtró, se lavó con un poco de éter de petróleo, se secó al alto vacío y se usó en la siguiente reacción sin tratamiento adicional. Rendimiento: 0.58 g (31%) del producto esperado. RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, DMSO) δ 1.28 (t, 2H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>), 4.23 (c, 2H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 7.51 (d, *J*=6.2 Hz, 1H, H-8 del naftiridinilo), 8.63 (s, 1H, H-5 del naftiridinilo), 8.65 (d, *J*=6.2 Hz, 1H, H-7 del naftiridinilo), 9.24 (s, 1H, H-2 del naftiridinilo). EM (IE): *m/z* 218 (M<sup>+</sup>, 15%), 173 (100%).

#### **Éster etílico del ácido 4-cloro-1,6-naftiridin-3-carboxílico 138.**

En un matraz de 50 mL se colocaron 28 mL de oxiclورو de fósforo y se le agregaron 1.34 g (6.14 mmoles) del éster etílico del ácido 4-hidroxi-1,6-naftiridin-3-carboxílico 137, la mezcla se calentó durante 1 h a 110 °C. Se evaporó el oxiclورو de fósforo, se le adicionó agua, se agitó, se filtró y se llevó a pH=8 con hidróxido de amonio, se extrajo con diclorometano (3x40 mL), los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílica-gel eluyendo con hexano-acetato de etilo (9:1). Rendimiento: 0.31 g (21%) del producto esperado. RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, DMSO) δ 1.28 (t, 2H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>), 4.24 (c, 2H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 7.53 (d, *J*=6.0 Hz, 1H, H-8 del naftiridinilo), 8.65 (s, 1H, H-5 del naftiridinilo), 8.66 (d, *J*=6.0 Hz, 1H, H-7 del naftiridinilo), 9.27 (s, 1H, H-2 del naftiridinilo). EM (IE): *m/z* 236 (M<sup>+</sup>, 20%), 238 ((M+2)<sup>+</sup>, 7%), 191 (100%).

#### **Éster etílico del ácido 4-(3-bromopropilamino)-1,6-naftiridin-3-carboxílico 139.**

En un matraz de 25 mL se colocaron 0.3 g (1.26 mmoles) del éster etílico del ácido 4-cloro-1,6-naftiridin-3-carboxílico 138, 0.277 g (1.26 mmoles) de 3-bromopropilamina y

0.175 g (1.26 mmoles) de carbonato de potasio en 15 mL de etanol seco. La solución se agitó durante 12 h a temperatura ambiente, se vertió en agua (100 mL) y se extrajo con diclorometano (3x50 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílica-gel eluyendo con hexano-acetato de etilo (7:3). Rendimiento: 0.318 g (74%) del producto esperado. RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.43 (t, 3H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.38 (q, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 3.58 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Br), 4.08 (c, se convierte en triplete al adicionar D<sub>2</sub>O, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH), 4.41 (c, 2H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 7.74 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H, H-8 del naftiridinilo), 8.67 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H, H-7 del naftiridinilo), 9.20 (s, 1H, H-5 del naftiridinilo), 9.64 (s, 1H, H-2 del naftiridinilo), 9.74 (t, intercambia al adicionar D<sub>2</sub>O, 1H, NH). EM (IE): *m/z* 337 (M<sup>+</sup>, 6%), 339 ((M+2)<sup>+</sup>, 6%), 184 (100%).

**Éster etílico del ácido 4-{3-[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)piperazin-1-il]propilamino}-1,6-naftiridin-3-carboxílico 141.**

En un matáz de 100 mL se colocaron 0.308 g (0.91 mmoles) del éster etílico del ácido 4-(3-bromopropilamino)-1,6-naftiridin-3-carboxílico **139**, 0.229 g (1.09 mmoles) de la 1-(4-fluoro-2-metoxifenil)piperazina **140** y 0.151 g (1.09 mmoles) de carbonato de potasio en 30 mL de acetonitrilo. La solución se calentó a reflujo durante 12 h. Se vertió en 100 mL de acetato de etilo, se filtró sobre celita y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílica-gel eluyendo con diclorometano-metanol (99:1). Rendimiento: 0.236 g (56%) del producto esperado. RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.42 (t, 3H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.04 (q, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.60 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-piperazina), 2.65 (ancha, 4H, 2 CH<sub>2</sub>-N de las posiciones 2 y 6 del piperazinilo), 3.00 (ancha, 4H, 2 CH<sub>2</sub>-N de las posiciones 3 y 5 del piperazinilo), 3.84 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-O), 3.97 (c, se convierte en triplete al adicionar D<sub>2</sub>O, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH), 4.39 (c, 2H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 6.5-6.65 (m, 2H, H-3 y H-5 del fenilo), 6.84 (dd, *J* = 8.2 y 5.6 Hz, H-6 del

fenilo), 7.71 (d,  $J=5.7$  Hz, 1H, H-8 del naftiridinilo), 8.64 (d,  $J=5.7$  Hz, 1H, H-7 del naftiridinilo), 9.18 (s, 1H, H-5 del naftiridinilo), 9.65 (s, 1H, H-2 del naftiridinilo), 9.8 (t, intercambia al adicionar  $D_2O$ , 1H, NH). EM (IE):  $m/z$  467 ( $M^+$ , 17%), 70 (100%).

**Dimetilamida del ácido 4-{3-[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)piperazin-1-il]propilamino}-1,6-naftiridin-3-carboxílico 128.**

En un matraz de 25 mL se disolvieron 0.173 g (0.39 mmoles) del éster etílico del ácido 4-{3-[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)piperazin-1-il]propilamino}-1,6-naftiridin-3-carboxílico 141 en 3 mL de metanol, a esta solución se le adicionaron 0.026 g (1.11 mmoles) hidróxido de potasio en 3 mL de agua. La mezcla se calentó a 50 °C durante 24 h. Una vez enfriada a temperatura ambiente, se neutralizó adicionando de 1.11 mL (1.11 mmoles) de una solución 1M de cloruro de hidrógeno en éter; se dejó en agitación durante 15 minutos y se evaporó. El residuo se secó al alto vacío. El ácido obtenido se disolvió en DMF 5 mL, se le adicionaron 0.07g (0.43 mmoles) de CDI. La mezcla se calentó a 50 °C y finalmente 1 h a 95 °C; se enfrió en baño de hielo y se le adicionaron 2 mL de una solución saturada de dimetilamina en THF. La mezcla se calentó a 70 °C durante 18 h; el disolvente se evaporó al alto vacío, el producto se extrajo con diclorometano, se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio, se secó con sulfato de sodio anhidro y se purificó por cromatografía en placas preparativas, eluyendo con diclorometano-metanol (95:5). Rendimiento: 0.117 g (64%) del producto esperado.

**Fumarato de la dimetilamida del ácido 4-{3-[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)piperazin-1-il]propilamino}-1,6-naftiridin-3-carboxílico 128.**

En un matraz de 10 mL se colocaron 0.104 g (0.22 mmoles) de la dimetilamida del ácido 4-{3-[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)piperazin-1-il]propilamino}-1,6-naftiridin-3-

carboxílico **128** y 0.026 g (0.22 mmoles) de ácido fumárico en 4 mL de metanol. La solución se agitó durante 1 h y se evaporó el metanol. El residuo se cristalizó de acetona, quedando un sólido color crema de punto de fusión de 201-203 °C. Análisis calculado para:  $C_{29}H_{35}FN_6O_6 \cdot 1.0 H_2O \cdot 0.75 C_3H_6O$ : %C, 58.27; %H, 6.49; %N, 13.05. Encontrado: %C, 58.13; %H, 6.17; %N, 12.80. RMN  $^1H$  (200 MHz,  $CDCl_3/DMSO-d_6$ ):  $\delta$  1.98 (q, 2H,  $CH_2-CH_2-CH_2$ ), 2.75 (t, 2H,  $CH_2-CH_2-CH_2$ -piperazina), 2.83 (ancha, 4H, 2  $CH_2N$  de las posiciones 2 y 6 del piperazinilo), 3.10 (ancha, 6H, 2  $CH_3-N$ ), 3.20 (ancha, 4H, 2  $CH_2N$  de las posiciones 3 y 5 del piperazinilo), 3.45 (td, se transforma en un triplete al intercambiar con  $D_2O$ , 2H,  $CH_2-CH_2-CH_2-NH$ ), 3.86 (s, 3H,  $CH_3O$ ), 4.0-5.8 (ancha,  $D_2O$ , NH y humedad), 6.57-6.75 (m, 2H, H-3 y H-5 del fenilo), 6.79 (s, 2H vinílicos de ácido fumárico), 7.00 (dd,  $J = 8.28$  y  $5.68$  Hz, 1H, H-6 del fenilo), 6.69 (d,  $J = 5.78$  Hz, 1H, H-8 del naftiridinilo), 8.25 (q, 1H,  $D_2O$ ,  $CH_2-CH_2-CH_2-NH$ ), 8.43 (s, 1H, H-5 del naftiridinilo), 8.64 (d,  $J = 5.92$  Hz, H-7 del naftiridinilo), 8.64 (d,  $J = 5.92$  Hz, H-7 del naftiridinilo), 9.64 (s, 1H, H-2 del naftiridinilo). IR (KBr):  $3420\text{ cm}^{-1}$ , ancha, N-H est,  $1633\text{ cm}^{-1}$ , mediana, amida C=O est. EM(IE):  $m/z$  466 ( $M^+$ , 28%), 70 (100%).

#### **1-Bencil-5-metil-1H-pirimidin-2,4-diona 143.**

En un matraz de 500 mL se colocaron 30 g (185 mmoles) de 5-metil-1H-pirimidin-2,4-diona (timina) **142**, 22 mL (31.7 g, 185 mmoles) de bromuro de bencilo y 51.15 g (370 mmoles) de carbonato de potasio en 270 mL de DMF. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Al finalizar ese tiempo, la mezcla se vertió en 1 L de agua y el producto se extrajo con acetato de etilo (3x300 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (6x200 mL), se secaron con sulfato de magnesio, y se concentraron. El producto se purificó por cromatografía en columna de sílica-gel eluyendo con hexano-acetato de etilo (70:30). Rendimiento: 16.91 g (42%) del producto esperado. RMN  $^1H$  (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.88 (s, 3H,  $CH_3$ -uracilo), 4.90 (s, 2H,  $CH_2$  bencilico),

6.98 (s, 1H, H-6 del uracilo), 7.2-7.5 (m, 5H del fenilo), 8.94 (ancha, intercambia al adicionar D<sub>2</sub>O, 1H, NH). EM (IE): m/z 215 (M<sup>+</sup>, 34%), 91 (100%).

**1-Bencil-3-(3-cloropropil)-5-metil-1H-pirimidin-2,4-diona 144.**

En un matraz de 250 mL se colocaron 5.4 g (25 mmoles) de 1-bencil-5-metil-1H-pirimidin-2,4-diona 143, 2.47 mL (3.94 g, 25 mmoles) de 1-bromo-3-cloropropano, 25 mL (25 mmoles) de una solución 1N en THF de fluoruro de tetrabutilamonio y 50 mL de THF anhidro. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 72 h, se evaporó el THF y el residuo se purificó por cromatografía en columna de sílica-gel eluyendo con hexano-acetato de etilo (60:40). Rendimiento: 3.47 g (51%) del producto esperado. RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.90 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-uracilo), 2.15 (q, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 3.59 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Cl), 4.14 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N), 4.91 (s, 2H, CH<sub>2</sub> bencílico), 6.99 (s, 1H, H-6 del uracilo), 7.2-7.45 (m, 5H del fenilo). EM (IE): m/z 292 (M<sup>+</sup>, 100%), 294 ((M+2)<sup>+</sup>, 34%).

**1-Bencil-3-{3-[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)piperazin-1-il]propil}-5-metil-1H-pirimidin-2,4-diona 129.**

En un matraz de 100 mL se colocaron 0.682 g (2.3 mmoles) de 1-bencil-3-(3-cloropropil)-5-metil-1H-pirimidin-2,4-diona 144, 0.66 g (1.09 mmoles) de la 1-(4-fluoro-2-metoxifenil)piperazina 140, 0.65 g (4.6 mmoles) de carbonato de potasio y 0.35 g (2.3 mmoles) de yoduro de sodio en 20 mL de acetonitrilo. La solución se calentó a temperatura de reflujo durante 72 h; se vertió en 100 mL de acetato de etilo, se filtró sobre celita y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílica-gel eluyendo con hexano-acetato de etilo (50:50). Rendimiento: 0.97 g (89%) del producto esperado.

**Clorhidrato de 1-bencil-3-{3-[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)piperazin-1-il]propil}-5-metil-1*H*-pirimidin-2,4-diona 129.**

En un matraz de 25 mL se colocaron 0.5 g (1.07 mmoles) de 1-bencil-3-{3-[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)piperazin-1-il]propil}-5-metil-1*H*-pirimidin-2,4-diona **129**, disueltos en 10 mL de metanol, a esta solución se le adicionó lentamente una solución saturada de cloruro de hidrógeno en metanol hasta alcanzar un pH=1. El sólido formado se separó por filtración, se secó al alto vacío, quedando un sólido blanco, punto de fusión de 176-178°C. Análisis calculado para: C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> 0.5 H<sub>2</sub>O: %C, 56.94; %H, 6.25; %N, 10.21. Encontrado: %C, 56.78; %H, 6.06; %N, 10.06. RMN H<sup>1</sup> (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.90 (s, 3H, CH<sub>3</sub> del timinilo), 2.31 (q, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 3.22 (t, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-piperazina), 3.60 (m, 4H, , 2 CH<sub>2</sub>N de las posiciones 2 y 6 del piperazinilo), 4.06 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O), 4.17 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-uracilo), 4.24 (ancha, 2H, CH-N axiales de las posiciones 3 y 5 del piperazinilo), 4.92 (s, 2H, CH<sub>2</sub> bencílico), 5.02 (t, *J* = 11.3 Hz, 2H, CH-N ecuatoriales de las posiciones 3 y 5 del piperazinilo), 6.7-6.85 (m, 2H, H-3 y H-5 del fenilo unido a la piperazina), 7.25-7.5 (m, 5H, del fenilo bencílico), 8.21 (dd, *J* = 8.78 y 5.56 Hz, 1H, H-6 del fenilo unido a la piperazina), 13.64 (ancha, D<sub>2</sub>O, 2H, 2 NH). IR (KBr): 3428 cm<sup>-1</sup>, ancha, N-H est; 1709 y 1664 cm<sup>-1</sup>, media e intensa respectivamente, 2 C=O est. EM (IQ): *m/z* 467 ([M+H]<sup>+</sup>, 100%).

**3-(3-Cloropropil)-5-metil-1*H*-pirimidin-2,4-diona 145.**

En un matraz de 500 mL provisto de condensador en posición de reflujo, se colocó 1g (3.41 mmoles) de 1-bencil-3-(3-cloropropil)-5-metil-1*H*-pirimidin-2,4-diona **144** en 34.1 mL de solución 0.1M de formiato de amonio (34.1 mmoles) en metanol. A la mezcla se le adicionó cuidadosamente bajo atmósfera de Argón 1 g de paladio sobre carbón al

10%. La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 3 h. Enseguida, se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se filtró sobre celita para separar el catalizador. El metanol se evaporó y el residuo se purificó en cromatografía en columna de sílica-gel eluyendo con hexano-acetato de etilo (1:1). Rendimiento: 0.52 g del producto esperado **145** RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.90 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -uracilo), 2.11 (q, 2H,  $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ ), 3.56 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ -Cl), 4.06 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ -N), 7.02 (d, no se pudo medir  $J$ , se convierte en singulete al adicionar  $\text{D}_2\text{O}$ , 1H, H-6 del uracilo), 9.8 (ancha, intercambia al adicionar  $\text{D}_2\text{O}$ , 1H, NH). EM (IE):  $m/z$  202 ( $\text{M}^+$ , 6%), 204 ( $(\text{M}+2)^+$ , 2%), 55 (100%). El producto anterior estaba mezclado con un poco de 5-metil-3-propil-1H-pirimidin-2,4-diona **146**. Punto de fusión: 76-81 °C. RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.92 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ - $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ ), 1.63 (q, 2H,  $\text{CH}_3$ - $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ ), 3.85 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ -N), 7.0 (d, no se pudo medir  $J$ , se convierte en singulete al adicionar  $\text{D}_2\text{O}$ , 1H, H-6 del uracilo), 9.75 (ancha, intercambia al adicionar  $\text{D}_2\text{O}$ , 1H, NH). EM (IE):  $m/z$  167 ( $\text{M}^+$ , 100%).

#### **5-Cloro-2-nitrofenol 148.**

En un matraz de 100 mL se colocaron 15 g (80 mmoles) de 4-cloro-2-metoxi-1-nitrobenzoceno **147** en 30 mL de ácido trifluorometansulfónico. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. Se vertió en agua (200 mL) y el producto se extrajo con diclorometano (2X100 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con agua (2x100 mL), bicarbonato de sodio al 10% (2x100 mL) y solución saturada de cloruro de sodio; se secaron con sulfato de magnesio y se evaporaron. El producto se purificó por cromatografía en columna de sílica-gel eluyendo con hexano-acetato de etilo (90:10). Rendimiento: 8.04 g (58%) del producto esperado. RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.99 (dd,  $J=9.08$  y  $2.2$  Hz, 1H, H-4 del fenilo), 7.20 (d,  $J=2.2$  Hz, 1H, H-6 del fenilo), 8.07

(d,  $J = 9.08$  Hz, 1H, H-3 del fenilo), 10.7 (s, intercambia al adicionar  $D_2O$ , 1H, OH). EM (IE):  $m/z$  173 ( $M^+$ , 60%), 175 ( $(M+2)^+$ , 20%), 40 (100%).

#### **4-Cloro-1-nitro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)benceno 149<sup>33</sup>.**

En un matraz de 250 mL se colocaron 6.2 g (35.7 mmoles) de 5-cloro-2-nitrofenol **148**, 4.93 g (35.7 mmoles) de carbonato de potasio, 19.08 g (107.1 mmoles) del éster 2,2,2-trifluoroetilico del ácido metansulfónico **56<sup>21</sup>**, y 20 mg de 18-corona-6 en 120 mL de *N*-metil-2-pirrolidinona. La mezcla se calentó a 120 °C durante 48 h. El disolvente se destiló al alto vacío (~1-5 mmHg); el residuo se suspendió en una solución hexano-acetato de etilo (1:1) (200 mL) y se lavó con agua (5x100 mL). Los extractos orgánicos se secaron con sulfato de magnesio y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílica-gel eluyendo con hexano-acetato de etilo (95:5). El producto se recristalizó de diclorometano-hexano. Rendimiento: 5.54 g (61%) del producto esperado. Cristales de color amarillo, punto de fusión: 59-61 °C. Compuesto reportado<sup>33</sup>.

#### **4-Cloro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)anilina 150.**

En un matraz de 25 mL mL provisto de condensador en posición de reflujo, se colocaron 0.1 g (0.39 mmoles) de 4-cloro-1-nitro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)benceno **149**, 123 mg de boruro de níquel<sup>34</sup>, una solución de 1.71 mL de ácido clorhídrico 1M y 6.85 mL de metanol. La suspensión se calentó a 60 °C durante 1 h. Se destiló el exceso de metanol; el residuo se diluyó con agua (10 mL) y se basificó a pH=8 con hidróxido de amonio. El producto se extrajo con éter (4X20 mL), los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílica-gel eluyendo con hexano-acetato de etilo (9:10). Rendimiento: 3 g (89%) del producto esperado. RMN <sup>1</sup>H (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  3.8 (ancha, intercambia al adicionar

D<sub>2</sub>O, 2H, NH<sub>2</sub>), 4.36 (q, 2H, CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>), 6.70 (d, *J* = 8.34 Hz, 1H, H-3 del fenilo), 6.78 (d, *J* = 2.16 Hz, 1H, H-6 del fenilo), 6.87 (dd, *J* = 8.34, 2.16 Hz, 1H, H-4 del fenilo). EM (IE): *m/z* 225 (M<sup>+</sup>, 60%), 227 ((M+2)<sup>+</sup>, 20%), 142 (100%).

#### **1-[4-Cloro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]piperazina 151.**

En un matraz de 10 mL se colocaron 3.17 g (16.2 mmoles) de 4-cloro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)anilina **150**, y 2.85 g (16.2 mmoles) de clorhidrato de bis(2-cloroetil)amina. La mezcla se calentó a 200 °C sin disolvente durante 1 h. Se enfrió a temperatura ambiente y se purificó directamente por cromatografía en columna de sílica-gel eluyendo con diclorometano-MB (60:40). Rendimiento: 3.5 g (72%) del producto esperado. RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.5 (ancha, 4H, 2 CH<sub>2</sub>-N de las posiciones 2 y 6 del piperazinilo), 3.26 (ancha, 4H, 2 CH<sub>2</sub>-N de las posiciones 3 y 5 del piperazinilo), 4.37 (q, 2H, CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>), 6.5 (ancha, intercambia al adicionar D<sub>2</sub>O, 1H, NH), 6.86 (d, *J* = 2.16 Hz, 1H, H-6 del fenilo), 6.88 (d, *J* = 8.34 Hz, 1H, H-3 del fenilo), 7.04 (dd, *J* = 8.34, 2.16 Hz, 1H, H-4 del fenilo). EM (IE): *m/z* 294 (M<sup>+</sup>, 27%), 296 ((M+2)<sup>+</sup>, 9%), 252 (100%).

#### **1-Bencil-3-{3-[4-(4-cloro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)piperazin-1-il]propil}-5-metil-1*H*-pirimidin-2,4-diona 130.**

En un matraz de 250 mL provisto de condensador en posición de reflujo, se colocaron 1 g (3.7 mmoles) de 1-[4-cloro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]piperazina **151**, 1.1 g (3.7 mmoles) de 1-bencil-3-(3-cloropropil)-5-metil-1*H*-pirimidin-2,4-diona **144**, 0.522 g (3.7 mmoles) de carbonato de potasio, 0.567 g (3.7 mmoles) de yoduro de sodio en 100 mL de acetonitrilo. La suspensión se calentó a reflujo durante 36 h. Se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó el acetonitrilo. El residuo se suspendió en 100 mL de agua y se extrajo con diclorometano (4x50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con

solución saturada de cloruro de sodio y se secaron con sulfato de sodio y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en capa preparativa, eluyendo con diclorometano-metanol (95:5). Rendimiento: 1 g (48%) del producto esperado.

**Fumarato de 1-bencil-3-{3-[4-(4-cloro-2-{2,2,2-trifluoroetoxi}fenil)piperazin-1-il]propil}-5-metil-1*H*-pirimidin-2,4-diona 130.**

En un matraz de 10 mL se disolvieron 0.166 g (0.3 mmoles) de 1-bencil-3-{3-[4-(4-cloro-2-{2,2,2-trifluoroetoxi}fenil)piperazin-1-il]propil}-5-metil-1*H*-pirimidin-2,4-diona **130** y 0.036 g (0.3 mmoles) de ácido fumárico en 3 mL de metanol anhidro. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El sólido formado se separó por filtración y se secó alto vacío. Rendimiento: 0.109 g (54%) del producto esperado, punto de fusión: 156-158 °C. Análisis calculado para: C<sub>31</sub>H<sub>34</sub>Cl F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub> · 0.3 H<sub>2</sub>O: %C, 55.07; %H, 5.22; %N, 8.29. Encontrado: %C, 55.22; %H, 5.16; %N, 8.30. RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>/DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 1.89 (s, 3H, CH<sub>3</sub> del timinilo), 1.93 (q, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.59 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-piperazina), 2.71 (ancha, 4H, 2 CH<sub>2</sub>N de las posiciones 2 y 6 del piperazinilo), 3.08 (ancha, 4H, 2 CH<sub>2</sub>N de las posiciones 3 y 5 del piperazinilo), 3.55 (ancha, D<sub>2</sub>O, 3 NH y humedad), 4.06 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-timina), 4.38 (c, 2H, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 4.92 (s, 2H, CH<sub>2</sub> bencilico), 6.81 (d, *J* = 7.78 Hz, H-6 del fenilo unido a la piperazina), 6.87 (s, 3H, 2H vinílicos del ácido fumárico y H-6 del timinilo), 7.00 (d, *J* = 8.36 Hz, H-5 del fenilo unido a la piperazina), 7.01 (s, 1H, H-3 del fenilo unido a la piperazina), 7.25-7.45 (m, 5H, del fenilo bencilico). IR (KBr): 3451 cm<sup>-1</sup>, anchura, N-H est, 1698 y 1640 cm<sup>-1</sup>, media e intensa respectivamente, C=O heterociclo. EM (IQ): *m/z* 551([M+H]<sup>+</sup>, 100%), 553 ([M+2+H]<sup>+</sup>, 30%).

**3-{3-[4-(4-Cloro-2-{2,2,2-trifluoroetoxi}fenil)piperazin-1-il]propil}-5-metil-1*H*-pirimidin-2,4-diona 131.**

En un matraz de 10 mL se colocaron 0.1 g (0.49 mmoles) de 3-(3-cloropropil)-5-metil-1*H*-pirimidin-2,4-diona **145** y 0.13 g (0.49 mmoles) 1-[4-cloro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]piperazina **151**. La mezcla de reacción se calentó sin disolvente en baño de aceite manteniendo la temperatura entre 180-200 °C durante 48 h. Se dejó enfriar a temperatura ambiente. El producto se suspendió en diclorometano, se le agregaron unas gotas de trietilamina y se purificó por cromatografía en placa eluyendo con acetato de etilometanol (95:5). Rendimiento: 65 mg (19%) del producto esperado.

**Fumarato de 3-{3-[4-(4-cloro-2-{2,2,2-trifluoroetoxi}fenil)piperazin-1-il]propil}-5-metil-1*H*-pirimidin-2,4-diona **131**.**

En un matraz de 10 mL se colocaron 84 mg (0.18 mmoles) de 3-{3-[4-(4-cloro-2-{2,2,2-trifluoroetoxi}fenil)piperazin-1-il]propil}-5-metil-1*H*-pirimidin-2,4-diona **131** y 21.1 mg (0.18 mmoles) de ácido fumárico en 3 mL de metanol. La solución se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. El metanol se evaporó y el residuo se cristalizó de diclorometano-metanol. El sólido formado se separó por filtración y se secó alto vacío. Rendimiento: 99 mg (63%) del producto esperado como un sólido blanco, punto de fusión: 180-182 °C. Análisis calculado para: C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub> · 0.15 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: %C, 49.19; %H, 4.84; %N, 9.57. Encontrado: %C, 49.29; %H, 4.78; %N, 9.40. RMN H<sup>1</sup> (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>/DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 1.88 (s, 3H, CH<sub>3</sub> heterociclo), 1.93 (q, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.64 (t, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-piperazina), 2.77 (ancha, 4H, 2 CH<sub>2</sub>N de las posiciones 2 y 6 del piperazinilo), 3.11 (ancha, 4H, 2 CH<sub>2</sub>N de las posiciones 3 y 5 del piperazinilo), 3.99 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-timina), 4.43 (c, 2H, CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>), 6.77 (s, 3H, 2H vinílicos del ácido fumárico y H-6 del timinilo), 6.88 (d, *J* = 8.78 Hz, 1H, H-6 del fenilo unido a la piperazina), 6.90 (d, *J* = 2.29 Hz, 1H, H-3 del fenilo unido a la piperazina), 7.00 (dd, *J* = 8.22 y 2.22 Hz, 1H, H-4 del fenilo unido a la piperazina), 7-9 (señal ancha, D<sub>2</sub>O, 3 NH y

humedad). IR (KBr):  $1682\text{ cm}^{-1}$ , muy intensa, 2 C=O est. EM (IQ):  $m/z$  460 ( $M^+$ , 3%), 462 ( $M^++2$ , 1%), 56 (100%).

#### **4-Fluoro-1-nitro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)benceno 154.**

En un matraz de 500 mL se colocaron 10 g (63.6 mmoles) de 5-fluoro-2-nitrofenol **153**, 8.8 g (63.6 mmoles) de carbonato de potasio, 34.04 g (190 mmoles) del éster 2,2,2-trifluoroetílico del ácido metansulfónico **56**<sup>21</sup> y 0.1 g de 18-corona-6 en 150 mL de *N*-metil-2-pirrolidinona. La mezcla se calentó a  $120\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 72 h. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se suspendió en 200 mL de una mezcla de hexano-acetato de etilo (1:1). La suspensión se lavó con agua (5x100 mL), se secó con sulfato de magnesio y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con hexano-acetato de etilo (95:5). Rendimiento: 1 g (13%) del producto esperado como un sólido amarillo tenue, punto de fusión:  $42\text{-}43\text{ }^{\circ}\text{C}$ . (éter-hexano). Además se obtuvieron 0.7 g (4%) de 1-nitro-4,2-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)benceno como subproducto como un sólido amarillo de punto de fusión  $113\text{-}116\text{ }^{\circ}\text{C}$ . RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.48 (q, 2H, CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>), 6.83 (dd,  $J=9.56$ , 2.48 Hz, 1H, H-3 del fenilo), 6.91 (td,  $J=9.06$ , 2.48 Hz, 1H, H-5 del fenilo), 8.02 (dd,  $J=9.06$ , 5.8 Hz, 1H, H-6 del fenilo). EM (IE):  $m/z$  239 ( $M^+$ , 54%), 95 (100%).

#### **4-Fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)anilina 155.**

En un matraz de 100 mL provisto de condensador en posición de reflujo, se disolvieron 0.452 g (1.89 mmoles) de 4-fluoro-1-nitro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)benceno **154** en una mezcla de 33 mL de metanol y 8.3 mL de ácido clorhídrico 1M. Posteriormente, se le adicionaron 591 mg de boruro de níquel<sup>34</sup> y se calentó a  $60\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 4 h. El exceso de metanol se destiló y al residuo se le adicionaron 10 mL de ácido

clorhídrico al 10%. La fase acuosa se extrajo con éter (2x20 mL) y se alcalinizó a pH=8 con hidróxido de amonio. El producto se extrajo con éter (2x50 mL). Los extractos orgánicos se secaron con sulfato de sodio, y el éter se evaporó. El residuo se secó durante 12 h al alto vacío; sin embargo, se observó por placa que el producto no es estable pues hubo descomposición. Por la inestabilidad del compuesto no se determinó su espectroscopía.

#### **1-[4-Fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]piperazina 156.**

En un matraz de 250 mL provisto de condensador en posición de reflujo, se colocaron 0.95 g (3.97 mmoles) de 4-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)anilina **155**, 1.24 g de boruro de níquel<sup>34</sup> y una mezcla de 70 mL de metanol y 17.5 mL de ácido clorhídrico 1M. La reacción se calentó a 60 °C durante 4 h. Una vez evaporado el exceso de disolvente, el residuo se trató con 20 mL de ácido clorhídrico al 10%. La fase acuosa se lavó con éter para eliminar subproductos orgánicos, se basificó a pH=8 adicionando de hidróxido de amonio, se extrajo con éter (3x50 mL), los extractos orgánicos se secaron con sulfato de sodio, y el éter se evaporó. El residuo se usó inmediatamente en la siguiente etapa. El producto obtenido, (0.493 g, 2.36 mmoles) se trató con 0.415 g (2.36 mmoles) de bis(2-cloroetil)amina como clorhidrato y la mezcla se calentó sin disolvente a 200 °C durante 3 h. Posteriormente, se enfrió a temperatura ambiente, el residuo se disolvió en diclorometano-metanol (8:2), se neutralizó con hidróxido de amonio y se adsorbió en sílica-gel. El producto se purificó por cromatografía en columna de sílica-gel eluyendo con diclorometano-MB (60:40). Rendimiento: 0.264 g (40%) del producto esperado. RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.8-3.2 (ancha, 8H, 4 CH<sub>2</sub>-N del piperazinilo), 4.41 (c, 2H, CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>), 6.66 (dd, *J* =9.6, 2.9 Hz, 1H, H-3 del fenilo), 6.75 (td, *J* =8.9, 2.9 Hz, 1H, H-5 del fenilo), 6.92 (dd, *J* =8.9, 5.98 Hz, 1H, H-6 del fenilo). EM (IE): *m/z* 278 (M<sup>+</sup>, 28%), 236 (100%).

**1-Bencil-3-{3-[4-(4-fluoro-2-{2,2,2-trifluoroetoxi}fenil)piperazin-1-il]propil}-5-metil-1*H*-pirimidin-2,4-diona 132.**

En un matraz de 100 mL provisto de condensador en posición de reflujo, se colocaron 0.228 g (0.82 mmoles) de 1-[4-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]piperazina **156**, 0.240 g (0.82 mmoles) de 1-bencil-3-(3-cloropropil)-5-metil-1*H*-pirimidin-2,4-diona **144**, 0.113 g (0.82 mmoles) de carbonato de potasio y 0.123 mg (0.82 mmoles) de yoduro de sodio en 30 mL de acetonitrilo. La reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 72 h. Se dejó enfriar a temperatura ambiente, se evaporó el acetonitrilo, el residuo se suspendió en 50 mL de agua, se extrajo con diclorometano (3x50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución de cloruro de sodio, y se secaron con sulfato de magnesio. El residuo se purificó por cromatografía en placas preparativas. Rendimiento: 0.383 g (87%) del producto esperado.

**Fumarato de 1-bencil-3-{3-[4-(4-fluoro-2-{2,2,2-trifluoroetoxi}fenil)piperazin-1-il]propil}-5-metil-1*H*-pirimidin-2,4-diona 132.**

En un matraz de 10 mL se colocaron 0.203 g (0.38 mmoles) de 1-bencil-3-{3-[4-(4-fluoro-2-{2,2,2-trifluoroetoxi}fenil)piperazin-1-il]propil}-5-metil-1*H*-pirimidin-2,4-diona **132** y 0.44 g (0.38 mmoles) de ácido fumárico en 4 mL de metanol. La solución se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Se evaporó el exceso de metanol a aproximadamente 2 mL y se dejó en reposo hasta que apareció un sólido blanco. El sólido formado se separó por filtración y se secó alto vacío. Rendimiento: 0.181 g (73%) del producto esperado, punto de fusión: 145-146 °C. Análisis calculado para: C<sub>31</sub>H<sub>34</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>: %C, 57.22; %H, 5.26; %N, 8.61. Encontrado ; %C, 57.07; %H, 5.28; %N, 11.46. RMN H<sup>1</sup> (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>/DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 1.90 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-heterociclo), 1.95 (q, 2H, CH<sub>2</sub>-

CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.64 (t, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-piperazina), 2.77 (ancha, 4H, 2 CH<sub>2</sub>N de las posiciones 2 y 6 del piperazinilo), 3.08 (ancha, 4H, 2 CH<sub>2</sub>N de las posiciones 3 y 5 del piperazinilo), 4.06 (t, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-timina), 4.06 (ancha, D<sub>2</sub>O, 2 NH y humedad), 4.39 (c, 2H, CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>), 4.92 (s, 2H, CH<sub>2</sub> bencílico), 6.65 (dd, *J* = 6.9 y 1.8 Hz, 1H, H-3 del fenilo unido a la piperazina), 7.5 (td, *J* = 5.8 y 1.8 Hz, 1H, H-5 del fenilo unido a la piperazina), 6.80 (s, 3H, 2H vinílicos del ácido fumárico y un H-6 del timinilo), 6.90 (dd, *J* = 5.8 y 4 Hz, 1H, H-6 del fenilo unido a la piperazina), 7.2-7.5 (m, 5H del fenilo bencílico). IR (KBr): 3473 cm<sup>-1</sup>, ancha, N-H est, 1697 cm<sup>-1</sup>, mediana, C=O est; 1640 cm<sup>-1</sup>, intensa C=O est. EM (IQ): *m/z* 535 ([M+H]<sup>+</sup>, 23%), 91 (100%).

**3-(3-[4-(4-Fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)piperazin-1-il]propil)-5-metil-1H-pirimidin-2,4-diona 133.**

La 1-[4-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]piperazina **156** se disolvió en ácido clorhídrico al 10%, se lavó dos veces con acetato de etilo, la fase acuosa se basificó a pH=10 y se extrajo tres veces con diclorometano, las fases orgánicas se secaron con sulfato de sodio, se concentraron y se secaron al alto vacío.

En un matraz de 25 mL se colocaron 1.75 g (7.18 mmoles) de **156** tratada como se describe anteriormente junto con 2 g (7.18 mmoles) de 3-(3-cloropropil)-5-metil-1H-pirimidin-2,4-diona **145**. La mezcla se calentó a 200-220 °C durante 12 h. Se enfrió a temperatura ambiente, se disolvió en diclorometano-metanol (8:2), se neutralizó con hidróxido de amonio, se diluyó con un poco de agua y se extrajo tres veces con diclorometano, las fases orgánicas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en capa preparativa eluyendo con acetato de etilo-metanol (95:5). Rendimiento: 1.25 g (63%) del producto esperado.

**Fumarato de 3-{3-[4-(4-fluoro-2-{2,2,2-trifluoroetoxi}fenil)piperazin-1-il]propil}-5-metil-1H-pirimidin-2,4-diona 133.**

En un matraz de 10 mL se colocaron 0.412 g (0.92 mmoles) de 3-{3-[4-(4-fluoro-2-{2,2,2-trifluoroetoxi}fenil)piperazin-1-il]propil}-5-metil-1H-pirimidin-2,4-diona **133** y 0.107 g (0.92 mmoles) de ácido fumárico en 8 mL de metanol. La solución se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. El sólido blanco precipitado se filtró y secó al vacío. Rendimiento: 451 mg (87%) del producto esperado, p.f. 192-193 °C. Análisis calculado para: C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>·0.25 H<sub>2</sub>O: %C, 52.12; %H, 5.33; %N, 10.87. Encontrado ; %C, 52.33; %H, 5.33; %N, 10.87. RMN H<sup>1</sup> (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 1.69 (q, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.77 (s, 3H, CH<sub>3</sub> del timinilo), 2.38 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-piperazina), 2.50 (ancha, 4H, 2 CH<sub>2</sub>N de las posiciones 2 y 6 del piperazinilo), 2.91 (ancha, 4H, 2 CH<sub>2</sub>N de las posiciones 3 y 5 del piperazinilo), 3.1-3.8 (ancha, D<sub>2</sub>O, NH y humedad), 3.83 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-timina), 4.74 (c, 2H, CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>), 6.16 (s, 2H vinílicos del ácido fumárico), 6.80 (td, *J* = 5.8 y 1.8 Hz, 1H, H-5 aromático), 6.90 (dd, *J* = 5.8 y 4.0 Hz, 1H, H-6 aromático), 7.0 (dd, *J* = 6.9 y 1.8 Hz, 1H, H-3 aromático), 7.28 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, H-6 timina, se convierte en singulete al intercambiar con D<sub>2</sub>O), 10.86 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, D<sub>2</sub>O, NH timina). IR (KBr): 3447 cm<sup>-1</sup>, ancha, N-H est; 1716 cm<sup>-1</sup>, mediana, C=O est; 1639 cm<sup>-1</sup>, intensa C=O est. EM (IQ): *m/z* 445 ([M+H]<sup>+</sup>, 27%), 117 (100%).

**5-Cloro-1H-pirimidin-2,4-diona 158.**

En un matraz de 250 mL se colocaron 1.5 g (13.4 mmoles) de 1H-Pirimidin-2,4-diona (uracilo) **121** y 14.67 g (26.8 mmoles) de nitrato cérico amoniacal en una mezcla recién preparada de ácido clorhídrico:metanol (1:2, 90 mL). La mezcla se calentó a 70 °C con agitación durante 5.5 h. La reacción se siguió por placa (acetato de etilo-isopropanol-agua ; 4:1:2 fase superior). El disolvente se evaporó, se hicieron arrastres con etanol:agua

(2:1 , 3x10 mL), quedando un sólido el cual se recristalizó de agua. Rendimiento: 0.9 g (46%) del producto esperado. RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, DMSO) δ 7.83 (s, 1H, H-6 del uracilo), 11.23 (ancha, intercambia al adicionar D<sub>2</sub>O, 1H, NH), 11.51 (ancha, intercambia al adicionar D<sub>2</sub>O, 1H, NH). EM (IE): m/z 146 (M<sup>+</sup>, 45%), 148 ((M+2)<sup>+</sup>, 15%), 76 (100%).

#### **5-Cloro-1-(2-trimetilsilaniletoximetil)-1H-pirimidin-2,4-diona 159.**

En un matraz de 100 mL se colocaron 14.65 g (0.1 mmoles) de 5-cloro-1H-pirimidin-2,4-diona **158** y 0.34 g (0.25 mmoles) de sulfato de amonio en 42.2 mL (0.2 mmoles) de hexametildisilazano. La suspensión se calentó a reflujo durante 12 h, tiempo en el cual se observó disolución total. Se enfrió a temperatura ambiente, posteriormente a 0 °C y se le adicionaron 19.46 mL (18.34 g, 0.2 mmoles) de SEM-Cl. La reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente agitándose durante 12 h más. Posteriormente, se le adicionaron 30 mL de metanol y se agitó durante 30 min; se vertió en agua y se extrajo con diclorometano (3x150 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílica-gel eluyendo con hexano-acetato de etilo (8:2). Rendimiento: 15.22 g (55%) del producto esperado. RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.01 (s, 9H, 3 CH<sub>3</sub>-Si), 0.91 (dd, J =8.32, 6.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Si), 3.58 (dd, J =8.32, 6.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 5.09 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>-O), 7.49 (s, 1H, H-6 del uracilo), 10.43 (ancha, intercambia al adicionar D<sub>2</sub>O, 1H, NH). EM (IE): m/z 275 (M<sup>+</sup>, 127%), 277 ((M+2)<sup>+</sup>, 0.6%), 73 (100%).

#### **5-Cloro-3-(3-cloropropil)-1-(2-trimetilsilaniletoximetil)-1H-pirimidin-2,4-diona 160.**

En un matraz de 25 mL se colocaron 0.406 g (1.47 mmoles) 5-cloro-1-(2-trimetilsilaniletoximetil)-1*H*-pirimidin-2,4-diona **159**, 0.35 g (2.2 mmoles) de 1-bromo-3-cloropropano y 0.3 g (2.2 mmoles) de carbonato de potasio en 15 mL de DMF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Se vertió en 100 mL de agua y se extrajo con éter (3x50 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílica-gel eluyendo con hexano-acetato de etilo (8:2). Rendimiento: 0.37 g (72%) del producto esperado. RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.01 (s, 9H, 3 CH<sub>3</sub>-Si), 0.93 (dd, *J* = 8.3, 6.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Si), 2.15 (q, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 3.58 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Cl), 3.61 (dd, *J* = 8.3, 6.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Si), 4.15 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N), 5.17 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>-O), 7.53 (s, 1H, H-6 del uracilo). EM (IE): *m/z* 353 (M<sup>+</sup>, 1%), 73 (100%).

**5-Cloro-3-{3-[4-(4-fluoro-2-{2,2,2-trifluoroetoxi}fenil)piperazin-1-il]propil}-1-(2-trimetilsilaniletoximetil)-1*H*-pirimidin-2,4-diona **161**.**

En un matraz de 50 mL se colocaron 0.345 g (0.97 mmoles) de 5-cloro-3-(3-cloropropil)-1-(2-trimetilsilaniletoximetil)-1*H*-pirimidin-2,4-diona **160**, 0.3 g (1.07 mmoles) del piperazino **156**, 0.15 g (1.07 mmoles) de carbonato de potasio, y 0.17 g (1.07 mmoles) de yoduro de sodio en 20 mL de acetonitrilo. La mezcla se calentó a reflujo durante 72 h. Se vertió en 100 mL de acetato de etilo, se filtró sobre celita y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílica-gel eluyendo con hexano-acetato de etilo (8:2). Rendimiento: 0.415 g (72%) del producto esperado. RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.01 (s, 9H, 3 CH<sub>3</sub>-Si), 0.95 (dd, *J* = 8.3, 6.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Si), 1.93 (q, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.57 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-piperazina), 2.67 (ancha, 4H, 2 CH<sub>2</sub> de las posiciones 2 y 6 del piperazino), 3.06 (ancha, 4H, 2 CH<sub>2</sub> de las posiciones 3 y 5 del piperazino), 3.62 (dd, *J* = 8.3, 6.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 4.09 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-uracilo), 4.37 (c, 2H, CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>), 5.16 (s, 2H, O-CH<sub>2</sub>-N), 6.65 (dd, *J*

=9.6, 2.9 Hz, 1H, H-3 del fenilo), 6.73 (td,  $J = 8.9$ , 2.9 Hz, 1H, H-5 del fenilo), 6.92 (dd,  $J = 8.9$ , 5.98 Hz, 1H, H-6 del fenilo), 7.52 (s, 1H, H-6 del uracilo). EM (IE):  $m/z$  595 ( $M^+$ , 1%), 597 ( $(M+2)^+$ , 0.5%), 73 (100%).

**5-Cloro-3-{3-[4-(4-fluoro-2-{2,2,2-trifluoroetoxi}fenil)piperazin-1-il]propil}-1H-pirimidin-2,4-diona 134.**

En un matraz de 50 mL se disolvieron 0.5 g (0.84 mmoles) de 5-cloro-3-{3-[4-(4-fluoro-2-{2,2,2-trifluoroetoxi}fenil)piperazin-1-il]propil}-1-(2-trimetilsilaniletoximetil)-1H-pirimidin-2,4-diona **161**, en 10 mL de una mezcla de ácido fluorhídrico al 40%-acetonitrilo (20:80 partes en volumen). La mezcla se calentó a 60°C con agitación durante 2 h. Se enfrió a temperatura ambiente, se vertió sobre bicarbonato de sodio sólido, se diluyó con 100 mL de agua y se extrajo con diclorometano (3x100 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio y evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en placas preparativas eluyendo con diclorometano-metanol (95:5). Rendimiento: 0.345 g (88%) del producto esperado como una espuma.

**Fumarato de 5-cloro-3-{3-[4-(4-fluoro-2-{2,2,2-trifluoroetoxi}fenil)piperazin-1-il]propil}-1H-pirimidin-2,4-diona 134.**

En un matraz de 10 mL se colocaron 0.3 g (0.64 mmoles) de 5-cloro-3-{3-[4-(4-fluoro-2-{2,2,2-trifluoroetoxi}fenil)piperazin-1-il]propil}-1H-pirimidin-2,4-diona **134** y 0.075 g (0.64 mmoles) de ácido fumárico en 4 mL de metanol. La solución se agitó durante 1 h, se evaporó al mínimo volumen de metanol y se le adicionó una pequeña cantidad de éter, para formar en sólido, el cual se separó por filtración y se secó al alto vacío. Rendimiento: 0.32 g (85%) del producto esperado. Punto de fusión: 210-212 °C. Análisis calculado para:  $C_{23}H_{25}ClF_4N_4O_7 \cdot 0.5 CH_3OH$ : %C, 47.28; %H, 4.56; %N, 9.39.

Encontrado ; %C, 47.44; %H, 4.28; %N, 9.08. RMN  $H^1$  (200 MHz,  $CDCl_3/DMSO-d_6$ ):  $\delta$  1.86 (q, 2H,  $CH_2-CH_2-CH_2$ ), 2.50 (t, 2H,  $CH_2-CH_2-CH_2$ -piperazina), 2.60 (ancha, 4H, 2  $CH_2N$  de las posiciones 2 y 6 del piperazinilo), 3.00 (ancha, 4H, 2  $CH_2N$  de las posiciones 3 y 5 del piperazinilo), 4.01 (t, 2H,  $CH_2-CH_2-CH_2$ -uracilo), 4.44 (c, 2H,  $CH_2-CF_3$ ), 3.5-5.5 (ancha,  $D_2O$ , NH y humedad), 6.65-6.8 (m, 2H, H-3 y H-5 aromáticos), 6.75 (s, 2H vinílicos del ácido fumárico), 6.90 (dd,  $J \sim 5.8$  y 4 Hz, 1H, H-6 aromáticos), 7.40 (s, 1H, H-6 uracilo). IR (KBr): 3449  $cm^{-1}$ , ancha, N-H est; 1730  $cm^{-1}$ , mediana, C=O est; 1664  $cm^{-1}$ , mediana, C=O est. EM (IE):  $m/z$  464 ( $M^+$ , 21%), 466 ( $M^++2$ , 7%), 291 (100%).

#### ***N*-(1,2,3,4-Tetrahydroquinolin-2-ilmetil)benzamida 164<sup>35</sup>.**

En un matraz de 50 mL se colocaron 10 g (34.8 mmoles) de 1-(1-fenilmetanoil)-1,2-dihidroquinolin-2-carbonitrilo **163** disueltos en 20 mL de acetato de etilo (poco soluble en frío) y se le adicionaron 10 g aproximadamente de níquel-Raney. La mezcla en reacción se colocó en un reactor para hidrogenación de alta presión. La mezcla se purgó 2 veces con hidrógeno y posteriormente se aplicaron 1400 PSI de presión de hidrógeno. El reactor se calentó a 80-90 °C durante 12 h con agitación. Se eliminó el catalizador mediante filtración, se lavó con acetato de etilo, se evaporó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía en columna de sílica-gel eluyendo con hexano-acetato de etilo (90:10). Rendimiento: 4.74 g (47%) del producto esperado. Compuesto reportado<sup>35</sup>.

#### ***N*-[1-(2-Hidroxietyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ilmetil]benzamida 168.**

En un matraz de 50 mL se colocaron 2.84 g (10.67 mmoles) de *N*-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ilmetil)benzamida **164**, 6.66 g (53.35 mmoles) de bromoetanol, y 1.62 g (11.73 mmoles) de carbonato de potasio en 30 mL de *N*-metil-2-pirrolidinona. La

mezcla se calentó a 120 °C durante 72 h. El disolvente se evaporó al alto vacío, el residuo se suspendió en diclorometano (100 mL), se lavó con agua (2x20 mL) y se secó con sulfato de sodio y evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílica-gel eluyendo con hexano-acetato de etilo (80:20). Rendimiento: 2.6 g (79%) del producto esperado. Compuesto reportado<sup>35</sup>.

#### **2,3,4,4a,5,6-Hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolina 169.**

En un matraz de 25 mL se disolvieron 2 g (6.45 mmoles) de *N*-[1-(2-hidroxietil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ilmetil]benzamida **168** en 10 mL de ácido bromhídrico concentrado. La solución se calentó a reflujo durante 12 h. Se enfrió a temperatura ambiente y se basificó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (pH=9). El producto se extrajo con diclorometano (3x100 mL), los extractos se secaron con sulfato de sodio y se evaporaron. El residuo se purificó con cromatografía en placas preparativas eluyendo con diclorometano-metanol (9:1). Rendimiento: 0.41 g (33%) del producto esperado. Compuesto reportado<sup>35</sup>.

#### **1-Bencil-3-[3-(1,2,4,4a,5,6-hexahidropirazino[1,2-*a*]quinolin-3-il)propil]-5-metil-1*H*-pirimidin-2,4-diona 170.**

En un matraz de 100 mL se colocaron 0.216 g (1.14 mmoles) de 2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinolina **169**, 0.336 g (1.14 mmoles) de la cloropropiltimina **145**, 0.158 g (1.14 g) de carbonato de potasio, y 0.172 g (1.14 mmoles) de yoduro de sodio en 40 mL de acetonitrilo. La mezcla se calentó a reflujo durante 36 h. Se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en 100 mL de acetato de etilo, se filtró sobre celita y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílica-gel eluyendo con hexano-acetato de etilo (1:1). Rendimiento: 0.318 g (62%) del

producto esperado. RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.6-1.85 (m, 1H,  $\text{Ph-CH}_2\text{-CH}_{ax}$ ), 1.89 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -uracilo), 1.98 (q, 2H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$ ), 2.29 (td,  $J = 11.1, 3.2$  Hz, 1H,  $\text{Ph-CH}_2\text{-CH}_{eq}$ ), 2.5-3.25 (m, 8H, 4  $\text{CH}_2\text{-N}$ ), 3.78 (d,  $J = 11.8$  Hz, 1H, H-2 hexahidropirazino-quinolina), 4.07 (t, 2H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-uracilo}$ ), 4.90 (s, 2H,  $\text{CH}_2$  del bencilo), 6.69 (t,  $J = 7.0$  Hz, 1H, H-4 del fenilo), 6.77 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H, H-6 del fenilo), 6.98 (s, 1H, H-6 del uracilo), 7.08 (t,  $J = 7.0$  Hz, 1H, H-5 del fenilo), 7.27-7.4 (m, 5H del fenilo bencilico). EM (IE):  $m/z$  444 ( $M^+$ , 12%), 91 (100%).

**3-[3-(1,2,4,4a,5,6-Hexahidropirazino[1,2-*a*]quinolin-3-il)propil]-5-metil-1H-pirimidin-2,4-diona 135.**

En un matraz de 100 mL se disolvieron 0.31 g (0.69 mmoles) de 1-bencil-3-[3-(1,2,4,4a,5,6-hexahidropirazino[1,2-*a*]quinolin-3-il)propil]-5-metil-1H-pirimidin-2,4-diona **170** en 69 mL (6.9 mmoles) de una solución 0.1 M de  $\text{HCOONH}_4$  en metanol. Posteriormente, se le adicionaron lentamente y bajo atmósfera de argón 0.31 g de paladio sobre carbón al 10%. La mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 12 h. Se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en placa preparativa, eluyendo con diclorometano-metanol (95:5). Rendimiento: 0.185 g (75%) del producto esperado.

**Fumarato de 3-[3-(1,2,4,4a,5,6-hexahidropirazino[1,2-*a*]quinolin-3-il)propil]-5-metil-1H-pirimidin-2,4-diona 135.**

En un matraz de 10 mL se colocaron 0.175 g (0.49 mmoles) de 3-[3-(1,2,4,4a,5,6-hexahidropirazino[1,2-*a*]quinolin-3-il)propil]-5-metil-1H-pirimidin-2,4-diona **135** y 0.057 g (0.49 mmoles) de ácido fumárico en 4 mL de metanol. La solución se agitó durante 1 h; se observó la formación de un precipitado. El precipitado formado se separó por filtración y

se secó al alto vacío. Rendimiento: 0.185 g (79%) del producto esperado, punto de fusión de 183-185 °C. Análisis calculado para: C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>·0.75 H<sub>2</sub>O: %C, 59.55; %H, 6.56; %N, 11.58. Encontrado ; %C, 59.72; %H, 6.40; %N, 11.44. RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>/DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 1.6-1.85 (m, 1H, Ph-CH<sub>2</sub>-CH<sub>ax</sub>), 1.87 (s, 3H, CH<sub>3</sub> del timinilo), 1.93 (q, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.21 (td, *J* = 11.12 y 3.12 Hz, Ph-CH<sub>2</sub>-CH<sub>eq</sub>), 2.51 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-timina), 2.55-3.15 (m, 8H, 6H piperazina y CH<sub>2</sub>-Ph), 3.74 (d , *J* = 11.84 Hz, H-2 del hexahidropirazinoquinolinilo), 3.97 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-timina), 4.1-6.0 (ancha, D<sub>2</sub>O, NH y humedad), 6.65 (t, *J* = 7.02 Hz, 1H, H-4 del fenilo), 6.74 (s, 2H vinílicos del ácido fumárico), 6.76 (d, *J* = 7.96 Hz, 1H, H-6 del fenilo), 6.95 (d , *J* = 7.86 Hz, 1H, H-3 del fenilo), 7.04 (t, *J* = 7.88 Hz, 1H, H-5 del fenilo. Nota: al irradiar la señal de 3.74 (la señal de 2.21 ppm (triplete-duplicado), se convierte en un triplete, la desaparición de acoplamiento confirma la interacción entre estos dos hidrógenos). IR (KBr): 3568 cm<sup>-1</sup>, aguda pequeña, N-H est; 1781 cm<sup>-1</sup>, intensa, C=O est; 1629 cm<sup>-1</sup>, intensa, C=O est. EM (IE): *m/z* 354 (M<sup>+</sup>, 58%), 201 (100%).

### 3-(3-Cloropropil)-5-metil-1-piridin-2-ilmetil-1*H*-pirimidin-2,4-diona **183**.

En un matraz de 25 mL se colocaron 0.5 g (2.4 mmoles) de la 3-(3-cloropropil)-5-metil-1*H*-pirimidin-2,4-diona **145**, y 0.404 g (2.24 mmoles) del clohidrato de la 2-(clorometil)piridina **180**, en 12.3 mL (12.3 mmoles) de una solución 1M en THF de fluoruro de tetrabutilamonio. La mezcla se mantuvo con agitación a temperatura ambiente durante 72 h. La mezcla se vertió en 300 mL de agua y se extrajo con éter (3x200 mL). Los extractos etéreos se juntaron y se lavaron con agua (3x100 mL), se secaron con sulfato de magnesio y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílica-gel eluyendo con hexano-acetato de etilo (50:50). Rendimiento: 0.367 g (51%) del producto esperado. RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.94 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-uracilo), 2.12 (q, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 3.57 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Cl), 4.11 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-

uracilo), 4.99 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-piridina), 7.15-7.33 (m, 1H, H-5 del piridinilo), 7.28 (s, 1H, H-6 del uracilo), 7.37 (d, *J* = 7.68 Hz, 1H, H-3 del piridinilo), 7.72 (t, *J* = 7.68 Hz, 1H, H-4 del piridinilo), 8.57 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H, H-6 del piridinilo). EM (IE): *m/z* 293 (M<sup>+</sup>, 6%), 295 ((M+2)<sup>+</sup>, 2%), 93 (100%).

**3-(3-Cloropropil)-5-metil-1-piridin-3-ilmetil-1H-pirimidin-2,4-diona 184.**

Se preparó siguiendo la técnica descrita para el compuesto **183**, obteniéndose el producto deseado **184** en 61% de rendimiento. RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.89 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-uracilo), 2.11 (q, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 3.55 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Cl), 4.10 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-uracilo), 4.91 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-piridina), 7.03 (s, 1H, H-6 del uracilo), 7.35 (dd, *J* = 8.0, 5.0 Hz, 1H, H-5 del piridinilo), 7.72 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-4 del piridinilo), 8.55-8.68 (m, 2H, H-2 y H-6 del piridinilo). EM (DEP): *m/z* 293 (M<sup>+</sup>, 6%), 295 ((M+2)<sup>+</sup>, 2%), 92 (100%).

**3-(3-Cloropropil)-5-metil-1-piridin-4-ilmetil-1H-pirimidin-2,4-diona 185.**

Se preparó siguiendo la técnica descrita para el compuesto **183**, obteniéndose el producto deseado **185** en 76% de rendimiento. RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.91 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-uracilo), 2.12 (q, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 3.56 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Cl), 4.11 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-uracilo), 4.90 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-piridina), 6.97 (s, 1H, H-6 del uracilo), 7.19 (d, *J* = 5.86 Hz, 2H, H-3 y H-5 del piridinilo), 8.61 (d, *J* = 5.86 Hz, 2H, H-2 y H-6 del piridinilo). EM (DEP): *m/z* 293 (M<sup>+</sup>, 6%), 295 ((M+2)<sup>+</sup>, 2%), 41 (100%).

**3-{3-[4-(2-Metoxifenil)piperazin-1-il]propil}-5-metil-1-piridin-2-ilmetil-1H-pirimidin-2,4-diona 172.**

En un matraz de 25 mL se colocaron 0.332 g (1.13 mmoles) de 3-(3-cloropropil)-5-metil-1-piridin-2-ilmetil-1*H*-pirimidin-2,4-diona **183**, 0.776 g (2.26 mmoles) de la 1-(2-metoxifenil)piperazina **102**, 0.32 g (3.4 mmoles) de carbonato de potasio y 0.17 g (1.13 mmoles) de yoduro de sodio en 15 mL de acetonitrilo. La mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 72 h. La mezcla se vertió en 100 mL de acetato de etilo, se filtró sobre celita y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en placa preparativa eluyendo con diclorometano:metanol (95:5), Rendimiento: 0.13 g (26%) del producto esperado.

**Fumarato de 3-{3-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]propil}-5-metil-1-piridin-2-ilmetil-1*H*-pirimidin-2,4-diona **172**.**

En un matraz de 10 mL se colocaron 0.12 g (0.26 mmoles) de 3-{3-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]propil}-5-metil-1-piridin-2-ilmetil-1*H*-pirimidin-2,4-diona **172**, y 0.031 g (0.26 mmoles) de ácido fumárico en 4 mL de metanol. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se evaporó el metanol y el residuo se intentó cristalizar mediante varios sistemas de disolventes pero no fue posible, por lo que se secó al alto vacío, quedando una espuma. Análisis calculado para: C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>·1.5 C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>·0.25 H<sub>2</sub>O: %C, 59.27; %H, 6.02; %N, 11.15. Encontrado ; %C, 59.25; %H, 6.13; %N, 11.27. RMN H<sup>1</sup> (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.93 (s, 3H, CH<sub>3</sub> del timinilo), 2.12 (q, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.6-3.6 (ancha, D<sub>2</sub>O, NH y humedad), 2.88 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-piperazina), 3.08 (ancha, 4H, 2 CH<sub>2</sub>N de las posiciones 4 y 6 del piperazinilo), 3.31 (ancha, 4H, 2 CH<sub>2</sub>N de las posiciones 3 y 5 del piperazinilo), 3.85 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O), 4.06 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-timina), 4.98 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-piridina), 6.75-7.1 (m, 4H del fenilo), 6.93 (s, 2H vinílicos del ácido fumárico), 7.2-7.3 (m, 1H, H-5 piridinilo), 7.36 (d, *J* = 7.86 Hz, 1H, H-3 piridinilo), 7.71 (td, *J* = 7.7 y 1.76 Hz, 1H, H-4 piridinilo), 8.56 (d, *J* = 4.86 Hz, H-6 piridínico). IR (KBr): 3443 cm<sup>-1</sup>, ancha, N-H est; 1699 cm<sup>-1</sup>, intensa, C=O est; 1666 cm<sup>-1</sup>, intensa, C=O est. EM (IE): *m/z* 449 (M<sup>+</sup>, 4%), 205 (100%).

**3-{3-[4-(2-Metoxifenil)piperazin-1-il]propil}-5-metil-1-piridin-3-ilmetil-1H-pirimidin-2,4-diona 173.**

Se preparó en 59% de rendimiento siguiendo la técnica descrita para el compuesto 172.

**Fumarato de 3-{3-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]propil}-5-metil-1-piridin-3-ilmetil-1H-pirimidin-2,4-diona 173.**

Se preparó en 77% de rendimiento siguiendo la técnica descrita para la preparación del fumarato de 172. El fumarato de 173 cristalizó de metanol, como un sólido color crema, punto de fusión de 165-167 °C. Análisis calculado para: C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>·0.5 C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>·0.25 H<sub>2</sub>O: %C, 63.33; %H, 6.59; %N, 13.62. Encontrado ; %C, 63.60; %H, 6.60; %N, 13.62. RMN H<sup>1</sup> (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.91 (s, 3H, CH<sub>3</sub> del timinilo), 2.03 (q, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.74 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-piperazina), 2.93 (ancha, 4H, 2 CH<sub>2</sub>-N de las posiciones 2 y 6 del piperazinilo), 3.21 (ancha, 4H, 2 CH<sub>2</sub>-N de las posiciones 3 y 5 del piperazinilo), 3.86 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-O), 4.06 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-timina), 4.2-4.8 (ancha, D<sub>2</sub>O, NH y humedad), 4.93 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-piridina), 6.78 (s, 1H vinílico del ácido fumárico (media mol)), 6.8-7.1 (m, 5H, 4H del fenilo y H-6 del timinilo), 7.34 (m, 1H, H-5 piridínico), 7.70 (d, 1H, H-4 piridínico), 8.60 (m, 2H, H-2 y H-6 piridínicos). IR (KBr): 3421 cm<sup>-1</sup>, ancha, N-H est; 1701 cm<sup>-1</sup>, media, C=O est; 1665 cm<sup>-1</sup>, C=O est. EM (IQ): m/z 450 ([M+H]<sup>+</sup>, 100%).

**3-{3-[4-(2-Metoxifenil)piperazin-1-il]propil}-5-metil-1-piridin-4-ilmetil-1H-pirimidin-2,4-diona 174.**

Se preparó en 51% de rendimiento siguiendo la técnica descrita para el compuesto **172**.

**Fumarato de 3-{3-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]propil}-5-metil-1-piridin-4-ilmetil-1H-pirimidin-2,4-diona 174.**

Se preparó en 57% de rendimiento siguiendo la técnica descrita para el fumarato de **172**. El fumarato de **174** cristalizó de metanol, como un sólido color crema, punto de fusión de 210-212 °C. Análisis calculado para:  $C_{25}H_{31}N_5O_3 \cdot 0.5 C_4H_4O_4 \cdot 0.25 H_2O$ : %C, 63.33; %H, 6.59; %N, 13.62. Encontrado ; %C, 63.49; %H, 6.65; %N, 13.58. RMN  $H^1$  (200 MHz,  $CDCl_3/DMSO-d_6$ ):  $\delta$  1.84 (q, 2H,  $CH_2-CH_2-CH_2$ ), 1.89 (s, 3H,  $CH_3$  del timinilo), 2.47 (t, 2H,  $CH_2-CH_2-CH_2$ -piperazina), 2.58 (ancha, 4H, 2  $CH_2N$  de las posiciones 2 y 6 del piperazinilo), 3.01 (ancha, 4H, 2  $CH_2N$  de las posiciones 3 y 5 del piperazinilo), 3.3-4.0 (ancha,  $D_2O$ , NH y humedad), 3.83 (s, 3H,  $CH_3-O$ ), 3.99 (t,  $CH_2-CH_2-CH_2$ -timina), 4.97 (s, 2H,  $CH_2$ -piridina), 6.69 (s, 1H vinílico del ácido fumárico (media mol)), 6.8-7.0 (m, 5H, 4H del fenilo y H-6 del timinilo), 7.24 (d,  $J = 5.86$  Hz, 2H, H-3 y H-5 piridínicos), 8.56 (d,  $J = 5.86$  Hz, 2H, H-2 y H-6 piridínicos). IR ( $CHCl_3$ ):  $3448\text{ cm}^{-1}$ , ancha, N-H est;  $1705\text{ cm}^{-1}$ , mediana, C=O est,  $1664\text{ cm}^{-1}$ , C=O est. EM (IQ):  $m/z$  450 ( $[M+H]^+$ , 100%).

**3-{3-[4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)piperazin-1-il]propil}-5-metil-1-piridin-3-ilmetil-1H-pirimidin-2,4-diona 175.**

Se preparó en 37% de rendimiento siguiendo la técnica descrita para el compuesto **172**.

**Fumarato de 3-{3-[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)piperazin-1-il]propil}-5-metil-1-piridin-3-ilmetil-1H-pirimidin-2,4-diona 175.**

Se preparó en rendimiento cuantitativo siguiendo la técnica descrita para el fumarato de 172. El fumarato de 175 se obtuvo como espuma. Análisis calculado para:  $C_{25}H_{30}FN_5O_3 \cdot 1.0 C_4H_4O_4 \cdot 1.0 H_2O$ : %C, 57.90; %H, 6.03; %N, 11.64. Encontrado ; %C, 58.07; %H, 5.93; %N, 11.34. RMN  $H^1$  (200 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1.91 (s, 3H,  $CH_2$  del timinilo), 1.98 (q, 2H,  $CH_2-CH_2-CH_2$ ), 2.61 (t, 2H,  $CH_2-CH_2-CH_2$ -piperazina), 2.77 (ancha, 4H, 2  $CH_2N$  de las posiciones 2 y 6 del piperazinilo), 3.05 (ancha, 4H, 2  $CH_2N$  de las posiciones 3 y 5 del piperazinilo), 3.84 (s, 3H,  $CH_3-O$ ), 4.04 (t, 2H,  $CH_2-CH_2-CH_2$ -timina), 4.45-5.4 (ancha,  $D_2O$ , NH y humedad), 4.93 (s, 2H,  $CH_2$ -piridina), 6.53-6.7 (m, 2H, H-3 y H-5 del fenilo), 6.78 (s, 2H vinílicos del ácido fumárico), 6.85 (dd,  $J = 8.44$  y  $5.72$  Hz, 1H, H-6 del fenilo), 7.10 (s, 1H, H-6 del timinilo), 7.3-7.4 (m, 1H, H-5 piridínico), 7.70 (d,  $J = 7.84$  Hz, 1 H, H-4 piridínico), 7.45-7.55 (m, 2H, H-2 y H-6 piridínicos). IR (KBr):  $3427\text{ cm}^{-1}$ , ancha, N-H est;  $1696\text{ cm}^{-1}$ , mediana, C=O est;  $1665\text{ cm}^{-1}$ , mediana, C=O est. EM (IE):  $m/z$  468 ( $[M+H]^+$ , 3%), 92 (100%).

**3-{3-[4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)piperazin-1-il]propil}-5-metil-1-piridin-4-ilmetil-1H-pirimidin-2,4-diona 176.**

Se preparó en 34% de rendimiento siguiendo la técnica descrita para el compuesto 172.

**Fumarato de 3-{3-[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)piperazin-1-il]propil}-5-metil-1-piridin-4-ilmetil-1H-pirimidin-2,4-diona 176.**

Se preparó siguiendo la técnica descrita para el fumarato de **172**. El fumarato de **176** se obtuvo como espuma. Análisis calculado para: C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>·1.5 C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: %C, 58.03; %H, 5.65; %N, 10.91. Encontrado ; %C, 57.92; %H, 5.71; %N, 11.00. RMN H<sup>1</sup> (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>/DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 1.92 (s, 3H, CH<sub>3</sub> del timinilo), 1.92 (q, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.58 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-piperazina), 2.75 (ancha, 4H, 2 CH<sub>2</sub>N de las posiciones 2 y 6 del piperazinilo), 3.05 (ancha, 4H, 2 CH<sub>2</sub>N de las posiciones 3 y 5 del piperazinilo), 3.84 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O), 4.05 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-timina), 4.92 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-piridina), 5.3-6.3 (ancha, D<sub>2</sub>O, NH y humedad), 6.5-6.65 (m, 2H, H-3 y H-5 del fenilo), 6.79 (s, 2H vinílicos del ácido fumárico), 6.85 (dd, *J* ~ 8.4 y 5.7 Hz, 1H, H-6 del fenilo), 7.02 (s, 1H, H-6 del timinilo), 7.19 (d, *J* = 5.98 Hz, 2H, H-3 y H-5 piridínicos), 8.61 (d, *J* = 5.98 Hz, 2H, H-2 y H-6 piridínicos). IR (KBr): 3423 cm<sup>-1</sup>, ancha, N-H est; 1701 cm<sup>-1</sup>, mediana, C=O est; 1666 cm<sup>-1</sup>, intensa, C=O est. EM (IE): *m/z* 468 ([M+H]<sup>+</sup>, 7%), 223 (100%).

**5-Metil-1-piridin-2-ilmetil-3-{3-[4-(2-{2,2,2-trifluoroetoxi}fenil)piperazin-1-il]propil}-1H-pirimidin-2,4-diona **177**.**

En un matraz de 10 mL se colocaron 0.1 g (0.23 mmoles) de 5-metil-3-{3-[4-(2-{2,2,2-trifluoroetoxi}fenil)piperazin-1-il]propil}-1H-pirimidin-2,4-diona **157**, y 46 mg (0.27 mmoles) del clorhidrato de la 2-clorometilpiridina **180**, disueltos en 1.17 mL (1.17 mmoles) de solución 1M de fluoruro de tetrabutilamonio en THF. La solución se agitó durante 48 h a temperatura ambiente. Posteriormente, el THF se evaporó y el residuo se vertió en agua (50 mL). El producto se extrajo con hexano-acetato de etilo (50:50) (3x30 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (4x50 mL), solución saturada de cloruro de sodio (2x30 mL), se secaron con sulfato de magnesio y evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en capa preparativa, eluyendo con acetato de etilo-metanol (95:5). Rendimiento: 0.14 g (77%) del producto esperado.

**Fumarato de 5-metil-1-piridin-2-ilmetil-3-{3-[4-(2-{2,2,2-trifluoroetoxi}fenil)piperazin-1-il]propil}-1H-pirimidin-2,4-diona 177.**

En un matraz de 10 mL se colocaron 0.143 g (0.27 mmoles) 5-metil-1-piridin-2-ilmetil-3-{3-[4-(2-{2,2,2-trifluoroetoxi}fenil)piperazin-1-il]propil}-1H-pirimidin-2,4-diona **177**, 0.032 g (0.27 mmoles) de ácido fumárico y 4 mL de metanol. La solución se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y posteriormente se indujo la cristalización por adición de pequeñas cantidades de éter etílico. El sólido formado se filtró y se secó al alto vacío. Rendimiento: 0.116 g (66%) del producto esperado como un sólido blanco, punto de fusión de 134-135 °C. Análisis calculado para: C<sub>30</sub>H<sub>34</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub>·0.5 H<sub>2</sub>O: %C, 56.07; %H, 5.49; %N, 10.90. Encontrado ; %C, 55.82; %H, 5.64; %N, 11.05. RMN H<sup>1</sup> (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>/DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 1.94 (s, 3H, CH<sub>3</sub> del heterociclo), 1.94 (q, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.61 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-piperazina), 2.76 (ancha, 4H, 2 CH<sub>2</sub>N de las posiciones 2 y 6 del piperazinilo), 3.12 (ancha, 4H, 2 CH<sub>2</sub>N de las posiciones 3 y 5 del piperazinilo), 3.55 (ancha, D<sub>2</sub>O, 3 NH y humedad), 4.04 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-timina), 4.39 (c, 2H, CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>), 4.99 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-piridina), 6.80 (s, 3H, 2H vinílicos del ácido fumárico y H-6 del timinilo), 6.85-7.40 (m, 4H fenílicos), 7.26 (t, *J* = 7.78 Hz, 1H, H-5 piridínico), 7.36 (d, 1H, H-3 piridínico), 7.71 (td, *J* = 7.68 y 1.66 Hz, 1H, H-4 piridínico), 8.57 (d, *J* = 4.94 Hz, 1H, H-6 piridínico). IR (KBr): 3458 cm<sup>-1</sup>, ancha, N-H est; 1695 y 1639 cm<sup>-1</sup>, mediana e intensa respectivamente, 2 C=O. EM (IQ): *m/z* 518 ([M+H]<sup>+</sup>, 66%), 94 (100%).

**5-Metil-1-piridin-3-ilmetil-3-{3-[4-(2-{2,2,2-trifluoroetoxi}fenil)piperazin-1-il]propil}-1H-pirimidin-2,4-diona 178.**

En un matraz de 50 mL se colocaron 0.3 g (0.7 mmoles) del compuesto **157**, 0.23 g (1.4 mmoles) del cloruro de 3-piridinilmetilo **181** y 0.195 g (1.4 mmoles) de carbonato de potasio; en 20 mL de DMF. La suspensión se agitó durante 72 h a temperatura ambiente. Se evaporó la DMF, el residuo se suspendió en acetato de etilo (100 mL), se lavó con agua (2x50 mL). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en capa preparativa eluyendo con acetato de etilo-metanol (95:5). Rendimiento: 0.276 g (75%) del producto esperado.

**Fumarato de 5-metil-1-piridin-3-ilmetil-3-{3-[4-(2-{2,2,2-trifluoroetoxi}fenil)piperazin-1-il]propil}-1H-pirimidin-2,4-diona **178**.**

En un matraz de 10 mL se disolvieron 0.276 g (0.53 mmoles) de 5-metil-1-piridin-3-ilmetil-3-{3-[4-(2-{2,2,2-trifluoroetoxi}fenil)piperazin-1-il]propil}-1H-pirimidin-2,4-diona **178**, y 0.062 g (0.53 mmoles) de ácido fumárico en 5 mL de metanol. La solución se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Se evaporó el metanol y el residuo se disolvió con una mezcla acetona-éter para inducir la cristalización. El sólido blanco se filtró y se secó al alto vacío. Rendimiento: 0.27 g (80%) del producto esperado. Punto de fusión: 158-160 °C. Análisis calculado para: C<sub>30</sub>H<sub>34</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub> · 0.5 H<sub>2</sub>O · 0.5 Et<sub>2</sub>O: %C, 56.55; %H, 5.93; %N, 10.30. Encontrado; %C, 55.27; %H, 5.82; %N, 10.05. RMN H<sup>1</sup> (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.91 (s, 3H, CH<sub>3</sub> del timinilo), 2.09 (q, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.83 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-piperazina), 2.97 (ancha, 4H, 2 CH<sub>2</sub>N de las posiciones 2 y 6 del piperazinilo), 3.29 (ancha, 4H, 2 CH<sub>2</sub>N de las posiciones 3 y 5 del piperazinilo), 3.9-4.8 (ancha, D<sub>2</sub>O, NH y humedad), 4.07 (t, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-timina), 4.39 (c, 2H, CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>), 4.93 (2H, CH<sub>2</sub>-piridina), 6.80 (s, 2H vinílicos del ácido fumárico), 6.83-7.15 (m, 4H benéflicos), 7.34 (m, 1H, H-5 piridínico), 7.71 (d, J = 8.06 Hz, 1H, H-4 piridínico), 8.60 (m, 2H, H-2 y H-6 piridínicos). IR (KBr): 3421 cm<sup>-1</sup>, ancha, N-H est; 1698 cm<sup>-1</sup>, mediana C=O est; 1665 cm<sup>-1</sup>, intensa, C=O est. EM (IQ): m/z 518 ([M+H]<sup>+</sup>, 100%).

**5-Metil-1-piridin-4-ilmetil-3-{3-[4-(2-{2,2,2-trifluoroetoxi}fenil)piperazin-1-il]propil}-1H-pirimidin-2,4-diona 179.**

Se preparó en 50% de rendimiento siguiendo la técnica descrita para el compuesto 178.

**Fumarato de 5-metil-1-piridin-4-ilmetil-3-{3-[4-(2-{2,2,2-trifluoroetoxi}fenil)piperazin-1-il]propil}-1H-pirimidin-2,4-diona 179.**

Se preparó siguiendo la técnica descrita para el fumarato de 178. El fumarato de 179 se cristalizó de metanol-éter. Rendimiento: 0.21 g (85%) de un polvo blanco. Punto de fusión: 122-124 °C. Análisis calculado para: C<sub>30</sub>H<sub>34</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub> · 0.5 H<sub>2</sub>O: %C, 56.07; %H, 5.55; %N, 10.90. Encontrado ; %C, 56.36; %H, 5.55; %N, 10.61. RMN H<sup>1</sup> (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>/DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 1.94 (s, 3H, CH<sub>3</sub> del timinilo), 2.09 (q, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 2.83 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-piperazina), 2.98 (ancha, 4H, 2 CH<sub>2</sub>N de las posiciones 2 y 6 del piperazinilo), 3.28 (ancha, 4H, 2 CH<sub>2</sub>N de las posiciones 3 y 5 del piperazinilo), 4.08 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-timina), 4.39 (c, 2H, CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>), 4.5-5.5 (ancha, D<sub>2</sub>O, NH y humedad), 4.93 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-piridina), 6.80 (s, 2H vinílicos del ácido fumárico), 6.83-7.15 (m, 5H, 4H fenílicos y H-6 del timinilo), 7.21 (d, *J* = 5.64 Hz, 2H, H-3 y H-5 piridínicos), 8.63 (d, *J* = 5.64 Hz, 2H, H-2 y H-6 piridínicos). IR (CHCl<sub>3</sub>): ~3400 cm<sup>-1</sup>, ancha, N-H est; 1700 cm<sup>-1</sup>, mediana, C=O est; 1668 cm<sup>-1</sup>, intensa, C=O est. EM (IQ): *m/z* 518 ([M+H]<sup>+</sup>, 44%), 117 (100%).

**3-(3-Cloropropil)-5-metil-1-(1-oxopiridin-4-ilmetil)-1H-pirimidin-2,4-diona 188.**

En un matraz de 50 mL se disolvieron 1.09 g (3.71 mmoles) de 3-(3-cloropropil)-5-metil-1-piridin-4-ilmetil-1*H*-pirimidin-2,4-diona **185** en 12 mL de diclorometano anhidro. La solución se enfrió a 0 °C y se le adicionaron 0.8 g de ácido *meta*-cloroperbenzoico disueltos en 10 mL de diclorometano. La mezcla se agitó durante 5 h a 0 °C. Enseguida, se le adicionó solución saturada de bicarbonato de sodio (100 mL), el producto se extrajo con diclorometano (3x50 mL), los extractos orgánicos se secaron con sulfato de magnesio y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en placas preparativas eluyendo con diclorometano-metanol (95:5) eluyendo las placas 2 veces para mejor separación. Rendimiento: 0.709 g (62%) del producto esperado. RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.95 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-uracilo), 2.13 (q, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 3.59 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Cl), 4.13 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-uracilo), 4.86 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-piridina), 7.01 (s, 1H, H-6 del uracilo), 7.24 (d, *J* = 6.74 Hz, 2H, H-3 y H-5 del piridinilo), 8.20 (d, *J* = 6.74 Hz, 2H, H-2 y H-6 del piridinilo). EM (DEP/IE): *m/z* 309 (M<sup>+</sup>, 6%), 311 ((M+2)<sup>+</sup>, 2%), 108 (100%).

**5-Metil-1-(1-oxopiridin-4-ilmetil)-3-{3-[4-(2-{2,2,2-trifluoroetoxi}fenil)piperazin-1-il]propil}-1*H*-pirimidin-2,4-diona **189**.**

En un matraz de 25 mL se colocaron 0.384 g (1.24 mmoles) de 3-(3-cloropropil)-5-metil-1-(1-oxopiridin-4-ilmetil)-1*H*-pirimidin-2,4-diona **188**, 0.355 g (1.36 mmoles) de la 1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]piperazina **106**, 0.2 g (1.36 mmoles) de carbonato de potasio, y 0.21 g (1.36 mmoles) de yoduro de sodio en 15 mL de acetonitrilo. La mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 72 h. La mezcla se vertió en 100 mL de acetato de etilo, y se filtró sobre celita; el disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en placa preparativa eluyendo con diclorometano-metanol (9:1). Rendimiento: 0.51 g (78%) del producto esperado como una espuma.

**Fumarato de 5-metil-1-(1-oxopiridin-4-ilmetil)-3-{3-[4-(2-{2,2,2-trifluoroetoxi}fenil)piperazin-1-il]propil}-1H-pirimidin-2,4-diona **189**.**

En un matraz de 10 mL se disolvieron 0.365 g (0.68 mmoles) de 5-metil-1-(1-oxopiridin-4-ilmetil)-3-{3-[4-(2-{2,2,2-trifluoroetoxi}fenil)piperazin-1-il]propil}-1H-pirimidin-2,4-diona **189** y 0.08 g (0.68 mmoles) de ácido fumárico en 5 mL de metanol. La solución se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Se evaporó el metanol y el residuo se cristalizó de acetona-éter. El sólido se filtró y se secó al alto vacío. Rendimiento: 0.347 g (78%) del producto esperado como sólido blanco que descompone a 120-122 °C. Análisis calculado para: C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> · 1.5 C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: %C, 56.31; %H, 5.13; %N, 9.90. Encontrado ; %C, 54.55; %H, 5.15; %N, 9.93. RMN H<sup>1</sup> (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>/DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 1.94 (s, 3H, CH<sub>3</sub> del timinilo), 2.07 (q, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.87 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-piperazina), 3.04 (ancha, 4H, 2 CH<sub>2</sub>N de las posiciones 2 y 6 del piperazinilo), 3.32 (ancha, 2 CH<sub>2</sub>N de las posiciones 3 y 5 del piperazinilo), 4.06 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-timina), 4.39 (c, 2H, CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>), 4.5-6.0 (ancha, D<sub>2</sub>O, NH y humedad), 4.88 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-piridina), 6.79 (s, 2H vinílicos del ácido fumárico), 6.8-7.05 (m, 4H fenílicos), 7.09 (s, 1H, H-6 del timinilo), 7.29 (d, *J* = 7.06 Hz, 2H, H-3 y H-5 del piridinilo), 8.21 (d, *J* = 7.06 Hz, 2H, H-2 y H-6 del piridinilo). IR (KBr): 3442 cm<sup>-1</sup>, ancha, N-H est; 1698 cm<sup>-1</sup>, intensa, C=O est; 1667 cm<sup>-1</sup>, intensa, C=O est. EM (IE): *m/z* 533 (M<sup>+</sup>, 1%), 70 (100%).  
orgánicos

## REFERENCIAS

- 1.- Lepor H., Williford W. O., Barry M. J., Brawer M. K., Dixon C. M., Gormley G., Haakenson C., Machi M., Narayan P., Padley R. J., *N. Engl. J. Med.* 335(8), 533 (1996).
- 2.- Ruffolo R. R. Jr., Bondinell W., Hieble J. P., *J. Med. Chem.* 38, 3681 (1995).
- 3.- McNeal J.E., *Invest. Urol.* 15, 340 (1978).
- 4.- Berry S.J., Coffey D.S., Walsh P.C., Ewing L.L., *J. Urol.*, 132, 474 (1968).
- 5.- Boyle P., Maisonneuve P., Steg A., *J. Urol.* 155, 176 (1996).
- 6.- Wilson J.D., *Am. J. Med.* 68, 745 (1980).
- 7.- Lee C., Kozlowski J.M., Grayhack J.T., *Urol. Clin. N. Am.* 22, 237 (1995).
- 8.- Wilson J.D., Harrod M. J., Goldstein J. L., Hemsell D. L., *N. Engl. J. Med.* 290, 1097 (1974).
- 9.- Marinello M.J., Montes M., Farnsworth W. E., Hare D., Fisher B., Bannerman R. M., *Urology* 13, 640 (1979).
- 10.- Imperato-McGinley J., Guerrero L., Gautier T., Peterson R. E., *Science* 186, 1213 (1974).

- 11.- Boyle P., Gould L., Roehrborn C. G., *Urology* 48(3), 398 (1996).
- 12.- Lepor H., Baumann M., Shapiro E., *Br. J. Pharmacol.* 95(1), 139 (1988).
- 13.- Forray C., Bard J. A., Wetzel J. M., Chiu G., Shapiro E., Tang R., Lepor H., Hartig P. R., Weinshank R. L., Branchek T. A., Gluchowski C., *Mol. Pharmacol.* 45, 703 (1994).
- 14.- Michel M. C., Gruebbel B., Taguchi K., Verfürth F., Otto T., Kröpfl D., *J. Auton. Pharmacol.* 16, 21 (1996).
- 15.- Hieble J. P., Ruffolo R. R. Jr., *Pharmacol. Rev. Commun.* 8, 251 (1996).
- 16.- Hieble J. P., Bondinell W. E., Ruffolo R. R. Jr., *J. Med. Chem.* 38, 3415 (1995).
- 17.- Kreighbaum W. E., Matier W. L., Dennis R. D., Minielli J. L., Deitchman D., Perhach J. L. Jr., Comer W. T., *J. Med. Chem.* 23(3), 285 (1980).
- 18.- Yamaguchi K., Negi S., Kosakai S., Nagano R., Kuboniwa H., Hirao A., Nakahama S., Yamazaki N., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 61, 2047 (1988).
- 19.- Preparada de acuerdo con el método descrito por: Elworthy T. R., Ford A. P. D. W., Bantle G. W., Morgans D. J. Jr., Ozer R. S., Palmer W. S., Repke D. B., Romero M., Sandoval L., Sjogren E. B., Talamas F. X., Vázquez A., Wu H., Arredondo N. F., Blue D. R. Jr., DeSousa A., Gross L. M., Kava M. S., Lesnick J. D., Vimont R. L., Williams T. J., Zhu Quan-Ming, Pfister J. R., Clarke D. E., *J. Med. Chem.* 40, 2674 (1997).

- 20.- Preparado de acuerdo con el método descrito por: Sinisterra J. V., Barrios J., Mouloungui Z., Delmas, M., Gaset A., *Bull. Soc. Chim. Belg.* 100, 267 (1991).
- 21.- Crossland R. K., Servis, K. L., *J. Org. Chem.* 35(9), 3195 (1970).
- 22.- Prajapati D., Sandhu J. S., *Synthesis*, 4, 342 (1988).
- 23.- Pfister J. R., Clarke D. E., US Patent 5436264.
- 24.- Tamura Y., Minamikawa J., Ikeda M., *Synthesis*, 1, 1 (1977).
- 25.- Silverman R. B., *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*, Academic Press, Inc: San Diego, 1992, pp. 4-50.
- 26.- Nogrady T., *Medicinal Chemistry. A Biochemical Approach*; Oxford: New York, 1988, pp. 58-80.
- 27.- Sacquet M. C., Graffe B., Maitte P., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 7, 2557 (1971).
- 28.- Wagner B. J. Doi J. T., Musker W. K., *J. Org. Chem.* 55, 4156 (1990).
- 29.- Preparado de acuerdo con el método descrito por: Senda S., Hirota K., Asao T., *Chem. Pharm. Bull.* 26(10), 3208 (1978).
- 30.- Preparado de acuerdo con el método descrito por: Wasylshen R. E., Rice K. C., Weiss U., *Can. J. Chem.* 53, 414 (1975).

31.- Ward T. J., Brit. UK Pat. Appl. (1980), GB 2034305 19800604 CAN  
94:103173.

32.- Imaizumi M., Kano M., Sakata S., *Chem. Pharm. Bull.* 40, 1808. (1992).

33.- Preparado por: Gupton J. T., Hertel, G., DeCrescenzo G., Colon C., Baran D.,  
Dukeshere D., Novick S., Liotta D., Idoux J. P., *Can. J. Chem.* 63(11), 3037 (1985).

34.- Preparado de acuerdo con el método descrito por: Seltzman H. H., Berrang B. D.,  
*Tetrahedron Lett.* 34(19), 3083 (1993).

35.- Rao V. A., Jain P. C., Anand N., *Indian J. Chem.* 7, 833 (1969).