



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 274 286**

51 Int. Cl.:

C07D 217/02 (2006.01)

C07D 333/54 (2006.01)

C07D 277/62 (2006.01)

C07D 495/04 (2006.01)

C07D 275/04 (2006.01)

C07D 217/24 (2006.01)

C07D 417/04 (2006.01)

A61K 31/472 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03777542 .6**

86 Fecha de presentación : **24.10.2003**

87 Número de publicación de la solicitud: **1567501**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **31.08.2005**

54 Título: **Derivados de propanamina como inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina.**

30 Prioridad: **05.11.2002 US 424126 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.05.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.05.2007

73 Titular/es: **ELI LILLY AND COMPANY**
Lilly Corporate Center
Indianapolis, Indiana 46285, US

72 Inventor/es: **Boulet, Serge, Louis;**
Filla, Sandra, Ann;
Gallagher, Peter, Thaddeus;
Hudziak, Kevin, John;
Johansson, Anette, Margareta;
Karanjawala, Rushad, E.;
Masters, John, Joseph;
Matassa, Victor;
Mathes, Brian, Michael;
Rathmell, Richard, Edmund;
Whatton, Maria, Ann y
Wolfe, Chad, Nolan

74 Agente: **Carpintero López, Francisco**

ES 2 274 286 T3

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

ES 2 274 286 T3

DESCRIPCIÓN

Derivados de propanamina como inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina.

5 Esta invención se refiere a nuevas propanaminas sustituidas en 3 con heteroariloxi/tio, y a su uso en la inhibición de la recaptación de serotonina y norepinefrina.

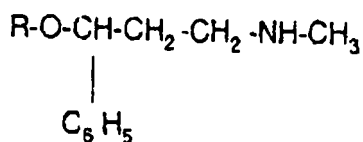
10 La serotonina (5-HT) se ha implicado en la etiología de muchos estados patológicos y se ha descubierto que es importante en enfermedades mentales, depresión, ansiedad, esquizofrenia, trastornos de alimentación, trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) y migrañas. Se cree que muchos tratamientos de estos trastornos usados actualmente actúan modulando el tono serotoninérgico. En la última década se han caracterizado múltiples subtipos de receptores de serotonina. Esto ha conducido a la comprensión de que muchos tratamientos actúan por el sistema serotoninérgico, tales como los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) que aumentan la transmisión de serotonina, tales como por ejemplo, la sal de hidrocloreuro de fluoxetina.

15 Durante algún tiempo han estado disponibles los fármacos que ejercen su acción principal en el sistema norepinefrinérgico, sin embargo su falta de selectividad hace difícil determinar los efectos clínicos específicos producidos por una acción selectiva en la recaptación de norepinefrina. Las pruebas acumuladas indican que el sistema norepinefrinérgico modula la motivación y energía, mientras que el sistema serotoninérgico modula el estado de ánimo. Por 20 lo tanto, parece que la norepinefrina tiene una función importante en los trastornos de la función vegetativa asociada con los trastornos afectivos, de ansiedad y cognitivos. El hidrocloreuro de atomexetina es un inhibidor selectivo de la norepinefrina, y actualmente se comercializa para el tratamiento del trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH).

25 Se sabe que los receptores de norepinefrina y serotonina interaccionan de forma anatómica y farmacológica. Se ha mostrado que los compuestos que afectan sólo a la serotonina presentan efectos moduladores en la norepinefrina, apuntando a una relación importante entre los dos sistemas neurotransmisores.

30 La duloxetina, hidrocloreuro de (+)-*N*-metil-3-(1-naftaleniloxi)-2-tiofenopropanamina, inhibe la recaptación tanto de norepinefrina como de serotonina, y actualmente se está desarrollando para el tratamiento de la depresión y la incontinencia urinaria. El compuesto duloxetina se ha descrito en las patentes de EE.UU. 5.023.269 y 4.956.388 (véase también Wong y col., *Neuropsychopharmacology*, 8 (1), 23-33, 1993).

35 La patente de EE.UU. 4.018.895 describe compuestos de ariloxifenil-propanamina, incluidos compuestos de fórmula



40 en la que R es, por ejemplo, fenilo, fenilo sustituido, toliilo o anisilo. Los compuestos bloquean la captación de diferentes monoaminas fisiológicamente activas incluidas la serotonina, norepinefrina y dopamina. Algunos de los compuestos son selectivos para una de las monoaminas y otros tienen actividad múltiple. Se indica que los compuestos son agentes psicotrópicos. Algunos también son antagonistas de la apomorfina y/o reserpina.

50 El documento WO 00/02551 describe, entre otros, 3-ariloxi-propanaminas sustituidas en 3 que son activas en el receptor de NMDA y sitio de recaptación de serotonina.

El documento WO 97/45115 describe compuestos que inhiben el transporte de glicina por los transportadores GlyT-1 o GlyT-2. Algunos de los compuestos descritos son propanaminas sustituidas con 3-ariloxi-3-fenilo aunque también tienen N-sustitución adicional, por ejemplo, con CH₂(CO₂)Et.

55 Los documentos EP 0318727 y EP 0399504 describen algunas ariloxifenilpropanaminas para usar como antagonistas de calcio.

60 El documento WO 01/62714 describe derivados de fenil-heteroalquilamina que son inhibidores de la óxido nítrico sintasa. Los documentos WO 03/011831 y WO 03/011830 describen derivados de heteroaril-heteroalquilaminas que son inhibidores de la óxido nítrico sintasa.

El documento WO 02/094262 describe heteroariloxi-propanaminas sustituidas en 3 como inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina.

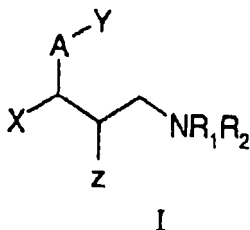
65 El documento GB 2060622A describe 3-aril-3-ariloxialquilaminas (incluida la N-metil-3-fenil-3-(2-quinoliloxi)propilamina) que presentan actividad en el SNC.

ES 2 274 286 T3

El documento EP 0373836A describe propanaminas sustituidas en la posición 3 de la cadena de propanamina con un resto ariltio, arilsulfinilo o arilsulfonilo, como inhibidores selectivos de la captación de serotonina y norepinefrina.

La presente invención proporciona nuevas heroariloxi/tio-propanaminas que son inhibidores potentes de la recaptación tanto de serotonina como de norepinefrina. Los compuestos preferidos de la presente invención presentan (i) mayor potencia de inhibición de los transportadores de serotonina y/o norepinefrina, y/o (ii) mayor selectividad de la inhibición de los transportadores de serotonina y/o norepinefrina respecto al transportador de dopamina, y/o (iii) mejores propiedades de ADME (p. ej., menor tendencia a actuar como un sustrato y/o inhibidor para la enzima citocromo P450 2D6), y/o (iv) mejor estabilidad frente a ácidos, comparado con los inhibidores conocidos de la recaptación tanto de serotonina como de norepinefrina.

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula I:



en la que:

A se selecciona de -O- y -S-;

X se selecciona de

fenilo opcionalmente sustituido con hasta 5 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de halo, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄,

tienilo opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de halógeno y alquilo C₁-C₄, y

alquilo C₂-C₈, alqueno C₂-C₈, cicloalquilo C₃-C₈ y cicloalquilalquilo C₄-C₈, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de halo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquil(C₁-C₄)-S(O)_n- en el que n es 0, 1 ó 2, -CF₃, -CN y -CONH₂;

Y se selecciona de dihidrobenzotienilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, quinolin-5-ilo, isoquinolin-5-ilo, naftiridin-5-ilo y tienopiridinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con hasta 4, o cuando sea posible hasta 5 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de halo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquil(C₁-C₄)-S(O)_n- en el que n es 0, 1 ó 2, nitro, acetilo, -CF₃, -SCF₃ y ciano;

Z se selecciona de H, OR₃ o F, en el que R₃ se selecciona de H, alquilo C₁-C₆ y fenil-alquilo(C₁-C₆);

R₁ y R₂ son cada uno de forma independiente H o alquilo C₁-C₄;

y sales del mismo farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la presente invención son inhibidores selectivos y potentes de la recaptación de serotonina y norepinefrina.

En un grupo de compuestos de acuerdo con la presente invención, A es -O-.

En otro grupo de compuestos de acuerdo con la presente invención, A es -S-.

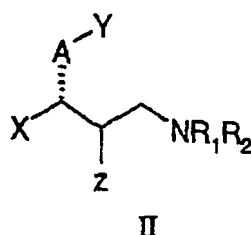
Preferiblemente, uno de R₁ y R₂ es H.

R₁ y R₂ pueden ser ambos H. Alternativamente, uno de R₁ y R₂ puede ser H mientras que el otro es alquilo C₁-C₄, por ejemplo alquilo C₁-C₃. Preferiblemente, uno de R₁ y R₂ es H y el otro es metilo.

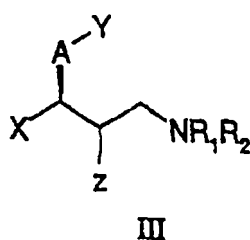
Se observará que un compuesto de fórmula I tendrá al menos uno, o cuando Z no es H, al menos dos centros quirales. Cuando una fórmula estructural no especifica la estereoquímica en uno o más centros quirales, abarca todos los estereoisómeros posibles y todas las mezclas posibles de estereoisómeros (incluidas, pero sin limitación, las mezclas racémicas) que pueden resultar de la estereoisomería de uno o más centros quirales.

ES 2 274 286 T3

En una realización de la presente invención, el compuesto tiene la estereoquímica definida en la fórmula II



En otra realización de la presente invención, el compuesto tiene la estereoquímica definida en la fórmula III



En otra realización de la presente invención Z es H.

En una realización de la presente invención, X es fenilo no sustituido o fenilo que está mono, di o trisustituido con sustituyentes seleccionados de forma independiente de halo, alquilo C₁-C₄ y/o alcoxi C₁-C₄. Los sustituyentes halógeno incluyen F, Cl, Br y I, preferiblemente F o Cl. Preferiblemente, X es fenilo no sustituido o fenilo que está monosustituido con flúor.

Cuando X en la fórmula I anterior es tienilo sustituido, preferiblemente está mono, di o trisustituido. Los sustituyentes halógeno incluyen, F, Cl, Br y I, preferiblemente F o Cl. Los sustituyentes alquilo C₁-C₄ adecuados incluyen grupos alquilo lineales o ramificados no sustituidos de 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono, preferiblemente metilo. Cuando X es tienilo, preferiblemente es tien-2-ilo.

En una realización de la presente invención, Y es dihidrobenzotienilo opcionalmente sustituido con hasta 5 sustituyentes cada uno seleccionado de forma independiente de halo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquil(C₁-C₄)-S(O)_n- en el que n es 0, 1 ó 2, nitro, acetilo, -CF₃, -SCF₃ y ciano. En esta realización, Y preferiblemente es dihidrobenzotienilo no sustituido o dihidrobenzotienilo que está monosustituido con flúor, preferiblemente en la posición 4.

En una realización de la presente invención, Y es benzotiazolilo o benzoisotiazolilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con hasta 4 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquil(C₁-C₄)-S(O)_n- en el que n es 0, 1 ó 2, nitro, acetilo, -CF₃, -SCF₃ y ciano. En esta realización, Y preferiblemente es benzotiazolilo no sustituido, benzoisotiazolilo no sustituido, benzotiazolilo que está monosustituido con CH₃ (preferiblemente en la posición 4 ó 7) o benzoisotiazolilo que está monosustituido con CH₃ (preferiblemente en la posición 4 ó 7).

En una realización de la presente invención, Y es tienopiridinilo opcionalmente sustituido con hasta 4 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de halo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquil(C₁-C₄)-S(O)_n- en el que n es 0, 1 ó 2, nitro, acetilo, -CF₃, -SCF₃ y ciano. En esta realización, Y preferiblemente es tienopiridinilo no sustituido, más preferiblemente se selecciona de tieno-[2,3-b]piridinilo, tieno-[2,3-c]piridinilo, tieno-[3,2-c]piridinilo y tieno-[3,2-b]piridinilo siendo más preferidos el tieno-[3,2-b]piridinilo y tieno-[3,2-c]piridinilo.

En las realizaciones descritas anteriormente en las que Y es dihidrobenzotienilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo o tienopiridinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente, el punto de unión preferido del grupo Y al átomo de -O- o -S- es la unión en la posición 4 ó 7.

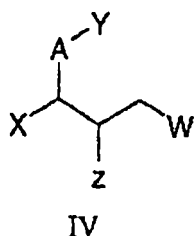
En una realización de la presente invención, Y es quinolin-5-ilo, isoquinolin-5-ilo o naftiridin-5-ilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con hasta 5 sustituyentes cada uno seleccionado de forma independiente de halo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquil(C₁-C₄)-S(O)_n- en el que n es 0, 1 ó 2, nitro, acetilo, -CF₃, -SCF₃ y ciano. En esta realización, Y es preferiblemente quinolin-5-ilo, isoquinolin-5-ilo o naftiridin-5-ilo no sustituidos. Cuando Y es naftiridin-5-ilo no sustituido, se selecciona preferiblemente de 1,6-, 1,7- y 1,8-naftiridin-5-ilo siendo el más preferido 1,7-naftiridin-5-ilo.

ES 2 274 286 T3

En la presente memoria descriptiva la abreviatura "Ace-Cl" significa cloroformato de α -cloroetilo.

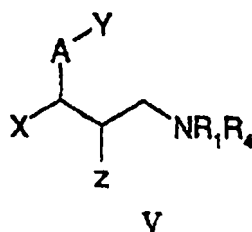
En la presente memoria descriptiva la abreviatura "PS-DIPEA" significa diisopropiletilamina soportada sobre polímero.

La presente invención también proporciona un procedimiento para producir un compuesto de la fórmula I anterior, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula IV:



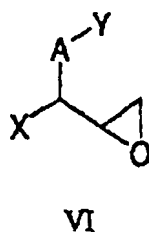
en la que A, X, Y y Z son como en la fórmula I anterior, y W es un grupo saliente, con una amina NR_1R_2 en la que R_1 y R_2 son como en la fórmula I anterior, seguido opcionalmente de la etapa de formación de una sal farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de grupos salientes adecuados incluyen halógeno, mesilato y tosilato, pero la naturaleza del grupo saliente no es crítica. La reacción se puede llevar a cabo en un recipiente cerrado con un alcohol de alquilo inferior como disolvente.

La presente invención, también proporciona un procedimiento para producir un compuesto de la fórmula I anterior, en el que R_2 es H, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, que comprende desproteger un compuesto de fórmula V



en la que A, X, Y, Z y R_1 son como en la fórmula I anterior, y R_4 es un grupo protector de N adecuado, seguido opcionalmente de la etapa de formación de una sal farmacéuticamente aceptable. Los expertos en la materia conocen ejemplos de grupos protectores de N adecuados, e incluyen, por ejemplo, bencilo y t-butoxicarbonilo.

La presente invención también proporciona un procedimiento para producir un compuesto de la fórmula I anterior, en el que Z es OH, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula VI

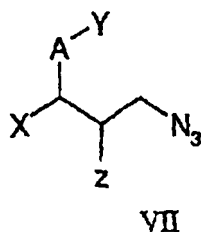


en la que A, X e Y son como en la fórmula I anterior, con una amina NR_1R_2 en la que R_1 y R_2 son como en la fórmula I anterior, seguido opcionalmente de la etapa de formación de una sal farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también proporciona un procedimiento para producir un compuesto de fórmula I anterior, en la que R_1 y R_2 son H, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende reducir un compuesto de fórmula VII:

5

10



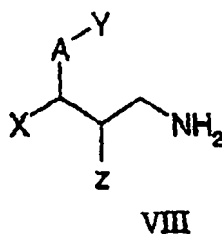
15 en la que A, X, Y y Z son como en la fórmula I anterior, opcionalmente seguido de la etapa de formación de una sal farmacéuticamente aceptable. Los expertos en la materia conocerán los ejemplos de agentes de reducción adecuados.

La presente invención también proporciona un procedimiento para producir un compuesto de la fórmula I anterior, en la que R_1 y R_2 son alquilo C_1-C_4 , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende proteger el N de un compuesto de fórmula VIII, mediante introducción de dos grupos alquilo C_1-C_4 :

20

25

30



en la que A, X, Y y Z son como en la fórmula I anterior, opcionalmente seguido de la etapa de formación de una sal farmacéuticamente aceptable. Los expertos en la materia conocerán ejemplos de reactivos adecuados para realizar la protección del N con dos grupos alquilo C_1-C_4 .

35

Los compuestos de la presente invención son inhibidores selectivos de la recaptación tanto de serotonina como norepinefrina, y como tales son útiles como productos farmacéuticos. Son útiles en particular para el tratamiento del dolor.

40

45

50

Para propósitos clínicos, el dolor se puede dividir en dos categorías: dolor agudo y dolor persistente. El dolor agudo está provocado por la estimulación nociva producida por lesión y/o enfermedad de la piel, de estructuras somáticas profundas o de vísceras, o por función anómala de músculos o vísceras que no producen daño tisular real. Por otra parte, el dolor persistente se puede definir como el dolor que persiste más allá del curso habitual de una enfermedad aguda o un tiempo razonable para que cure una lesión, o que se asocia con un proceso patológico crónico que produce dolor continuo o el dolor recurre a intervalos durante meses o años. Si el dolor está todavía presente después de haber logrado una cura, se considera dolor persistente. Para los propósitos de la presente invención, el dolor persistente puede ser crónico que no remite o recurrente. La diferencia de definición entre dolor agudo y persistente no es simplemente semántica si no que tiene una gran importancia clínica. Por ejemplo, una simple fractura de la muñeca normalmente produce dolor durante una semana a 10 días. Si el dolor todavía está presente después del curso típico del tratamiento, es probable que el paciente esté desarrollando distrofia simpática refleja, un síndrome de dolor persistente que requiere terapia eficaz inmediata. La intervención temprana y eficaz previene potencialmente la discapacidad y padecimiento excesivos, y evita el potencial desarrollo de una dolencia que se hace refractaria a la terapia.

55

60

El dolor agudo y crónico difieren en su etiología, mecanismos, fisiopatología, sintomatología, diagnosis, terapia, y respuestas fisiológicas. A diferencia de la naturaleza transitoria del dolor agudo, el dolor persistente está producido por procesos patológicos crónicos en estructuras somáticas o vísceras, por la disfunción prolongada y a veces permanente del sistema nervioso periférico o central, o ambos. También, el dolor persistente a veces se puede atribuir a mecanismos psicológicos y/o factores medioambientales.

Las terapias actuales para el dolor persistente incluyen opiáceos, fármacos de tipo barbitúricos tales como tiopental sódico y procedimientos quirúrgicos tales como neurectomía, rizotomía, cordotomía y cordectomía.

65

Los compuestos de la presente invención están indicados en el tratamiento del dolor persistente y las referencias en el presente documento al dolor se pretende que se refieran al dolor persistente.

ES 2 274 286 T3

Además de los compuestos de fórmula I y procedimientos para la preparación de dichos compuestos, la presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 Además, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I o del mismo una sal farmacéuticamente aceptable, para usar como un producto farmacéutico; y un compuesto de fórmula I o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para usar como un inhibidor selectivo de la recaptación tanto de serotonina como de norepinefrina.

10 Los presentes compuestos y sales pueden estar indicados en el tratamiento de trastornos asociados con la disfunción de la serotonina y norepinefrina en mamíferos.

15 La expresión “disfunción de la serotonina y norepinefrina” tal como se usa en el presente documento, se refiere a una reducción en la cantidad de los neurotransmisores serotonina y norepinefrina en la hendidura sináptica por debajo de la que se consideraría normal o deseable para una especie, o un individuo dentro de esa especie. Por lo tanto, la frase “trastornos asociados con una disfunción de serotonina y norepinefrina en mamíferos” se refiere a trastornos que están asociados con una reducción en la cantidad de los neurotransmisores serotonina y norepinefrina en la hendidura sináptica por debajo de lo que se consideraría normal o deseable para la especie de mamífero, o un individuo dentro de la especie en cuestión. Algunos ejemplos de trastornos que actualmente se cree que están asociados con niveles reducidos de serotonina y norepinefrina en la hendidura sináptica, incluyen la depresión, TOC, ansiedad, pérdida de memoria, incontinencia urinaria (incluido incontinencia urinaria por estrés e incontinencia urinaria de urgencia), trastornos de la conducta, trastornos por déficit de atención (incluido TDAH), obesidad, rubor/sofocos de calor, dolor (incluido dolor inflamatorio, dolor neuropático, dolor no neuropático no inflamatorio, dolor persistente, dolor persistente de origen inflamatorio y/o neuropático, cefalea y migraña), trastornos de la alimentación (incluidas bulimia y anorexia nerviosa), trastornos inflamatorios del intestino, trastornos funcionales del intestino, dispepsia, enfermedad de Crohn, ileítis, enfermedad isquémica del intestino, colitis ulcerosa, reflujo gastroesofágico por trastornos funcionales del intestino, síndrome del intestino irritable, cistitis intersticial, síndrome uretral, trastornos de motilidad gástrica, abuso de sustancias (incluidos alcoholismo, abuso de tabaco, cese del hábito de fumar, síntomas producidos por la abstinencia o abstinencia parcial del uso de tabaco o nicotina y drogadicción incluido el abuso de cocaína), demencia por envejecimiento, demencia senil, Alzheimer, Parkinsonismo, fobia social, trastornos de comportamiento disruptivo, trastornos del control impulsivo, trastorno de personalidad límite, síndrome de fatiga crónica, trastornos de pánico, trastorno de estrés posttraumático, esquizofrenia, trastornos gastrointestinales, trastornos cardiovasculares, emesis, trastornos del sueño, trastornos cognitivos, trastornos psicóticos, traumatismo cerebral, síndrome premens-trual o síndrome luteal tardío, disfunción sexual (incluida eyaculación precoz y dificultad eréctil), autismo, mutismo y tricotilomanía. Los compuestos de la presente invención son particularmente adecuados para el tratamiento del dolor.

20 Los compuestos de la presente invención también están indicados para el tratamiento de trastornos que mejoran por un aumento de la cantidad de los neurotransmisores serotonina y norepinefrina en la hendidura sináptica de un mamífero, que se consideraría que es normal o deseable para la especie de mamífero, o un individuo dentro de la especie en cuestión.

40 El término “tratamiento” tal como se usa en el presente documento, se refiere al tratamiento tanto curativo como profiláctico de trastornos asociados con la disfunción de la norepinefrina.

45 La presente invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula I o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en la fabricación de un medicamento para inhibir selectivamente la recaptación de serotonina y norepinefrina; el uso de un compuesto de fórmula I, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos asociados con la disfunción de la serotonina y la norepinefrina en mamíferos; el uso de un compuesto de fórmula I, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno seleccionado de los listados anteriormente, y en particular seleccionado de depresión, TOC, ansiedad, pérdida de memoria, incontinencia urinaria, trastornos de la conducta, TDAH, obesidad, alcoholismo, cese del hábito de fumar, rubor/sofocos de calor y dolor; y el uso de un compuesto de fórmula I, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno seleccionado de depresión, incontinencia urinaria, en particular incontinencia urinaria inducida por estrés, y más en especial, dolor. La presente invención proporciona además un compuesto de fórmula I para tratar trastornos asociados con la disfunción de la serotonina y la norepinefrina en mamíferos, por ejemplo un trastorno seleccionado de los listados anteriormente y en particular seleccionado de depresión, TOC, ansiedad, pérdida de memoria, incontinencia urinaria, trastornos de la conducta, TDAH, obesidad, alcoholismo, cese del hábito de fumar, rubor/sofocos de calor y dolor, en especial depresión, incontinencia urinaria, en particular incontinencia urinaria inducida por estrés, y más en especial, dolor.

60 La presente invención incluye las sales de los compuestos de fórmula I farmacéuticamente aceptables. Las sales adecuadas incluyen sales de adición de ácido, incluidas sales formadas con ácidos inorgánicos, por ejemplo ácidos clorhídrico, bromhídrico, nítrico, sulfúrico o fosfórico, o con ácido orgánicos, tales como ácidos orgánicos carboxílicos, por ejemplo, ácidos pirúvico, lactobiónico, glicólico, oxálico, maleico, hidroximaleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, salicílico, o-acetoxibenzoico, o sulfónico orgánico, 2-hidroxitanosulfónico, p-toluenosulfónico, ácido bisetanosulfónico o ácido metanosulfónico.

ES 2 274 286 T3

Además de las sales farmacéuticamente aceptables, se incluyen otras sales en la invención. Pueden servir como productos intermedios en la purificación de compuestos o en la preparación de otros, por ejemplo, sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, o son útiles para la identificación, caracterización o purificación.

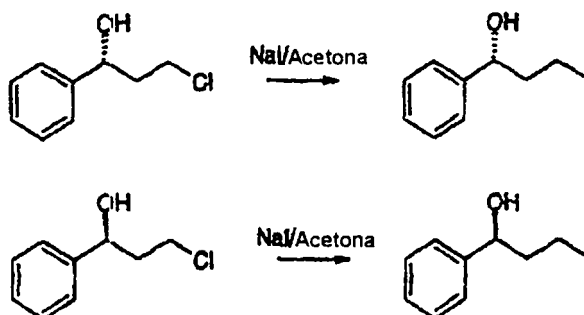
5 Aunque se cree que todos los compuestos de la presente invención inhiben la recaptación de serotonina y norepinefrina en mamíferos, se prefieren algunos de estos compuestos para dichos usos. Los valores preferidos para A, X, Y, Z, R₁ y R₂ y sustituyentes para cada uno se han expuesto anteriormente.

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar por técnicas de química orgánica convencionales.

10

Cuando Z es H y X es fenilo los alcoholes quirales están comercialmente disponibles en Aldrich Chemical Company en forma de enantiómeros puros y se pueden usar sin purificación adicional. Adicionalmente, los cloropropanoles que están comercialmente disponibles en Aldrich Chemical Company se pueden convertir mediante una reacción de Finkelstein usando yoduro sódico en acetona en condiciones de reflujo, en los correspondientes yodopropanoles y estos se pueden usar como una alternativa a los cloropropanoles.

15



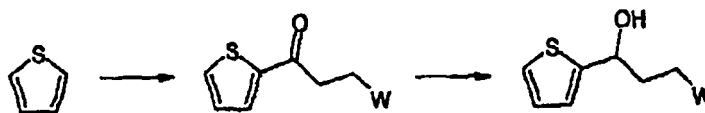
20

25

30

Cuando Z es H y X es tienilo, los correspondientes tienil-propanoles se pueden preparar típicamente en general como sigue (W es como se ha definido antes):

35



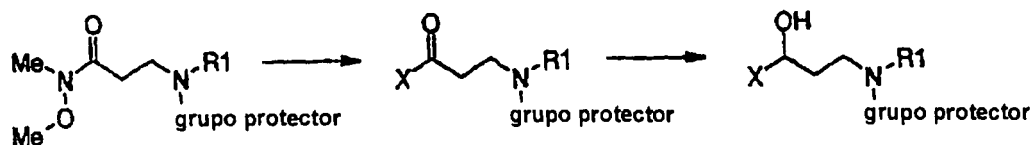
40

Sometiendo el tiofeno a acilación de Friedel-Crafts clásica con un cloruro de ácido tal como cloruro de cloropionilo en cantidades más o menos equivalentes, con un ácido de Lewis fuerte tal como cloruro de aluminio en un disolvente no prótico tal como diclorometano o dicloroetano a temperaturas en el intervalo de -5°C a reflujo, puede obtenerse la tienil-cetona deseada. Esta cetona se puede reducir fácilmente al alcohol deseado en forma racémica usando agentes de reducción estándar tales como borohidruro sódico en un disolvente prótico tal como los alcoholes de alquilo inferior, o complejo de borano-THF en un disolvente polar no prótico tal como éter dietílico o THF. La reducción quiral de la cetona se puede llevar a cabo usando un agente de reducción quiral basado en boro en la que se puede obtener un exceso enantiomérico alto. Se pueden encontrar detalles adicionales relativos a este procedimiento en J. Labelled, *Compd. Rad.*, 1995, 36, (3), 213 y referencias en el mismo.

50

Cuando Z es H y X se selecciona de alquilo C₂-C₈, alquenilo C₂-C₈, cicloalquilo C₃-C₈ y cicloalquilalquilo C₄-C₈, los correspondientes 1-X,3-aminopropanoles se pueden preparar por la correspondiente 3-amino-N-metoxi-N-metilpropanamida, conocida como amida de Weinreb, como sigue:

55



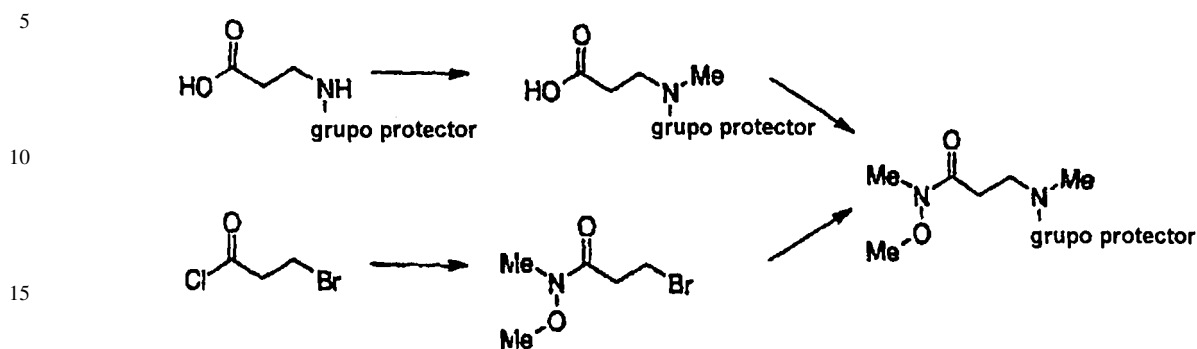
60

65

Sometiendo a una amida de Weinreb de la N-metil-β-alanina adecuadamente protegida en el nitrógeno, por ejemplo en forma de carbamato de t-butilo (Boc) o en forma de una bencil-amina, con un reactivo organometálico como un reactivo de Grignard de alquilo o alquil-litio se obtiene la cetona sustituida con X deseada. La cetona se puede reducir fácilmente al alcohol racémico deseado usando agentes de reducción estándar tales como borohidruro sódico en un disolvente prótico tal como alcoholes de alquilo inferior.

ES 2 274 286 T3

Las amidas de Weinreb de esta invención se pueden preparar por técnicas de química orgánica convencionales como se ilustra a continuación:



20

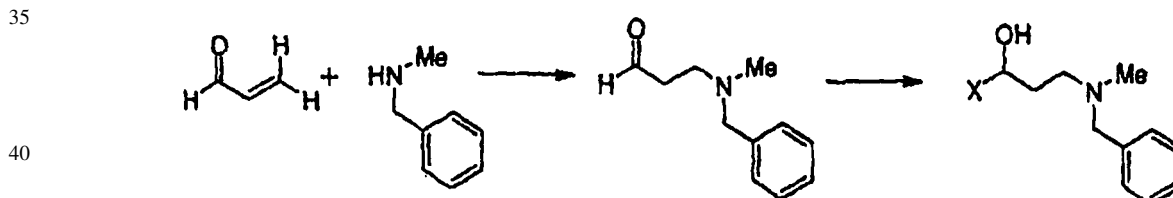
25

Sometiendo una β -alanina N-protegida de forma adecuada, comercialmente disponible, con hidruro sódico seguido de yoduro de metilo, se obtiene el derivado N-metilado, que después se puede convertir en la amida de Weinreb por reacción con N-metil-O-metilhidroxilamina. Las amidas de Weinreb también se pueden preparar haciendo reaccionar un cloruro de 3-bromopropanoilo con N-metil-O-metilhidroxilamina para dar la amida de Weinreb del ácido 3-bromopropanoico, la cual después se puede sustituir con una amina adecuadamente sustituida para dar la amida de Weinreb deseada.

30

35

Otra ruta preferida a los 1-X,3-aminopropanoles es la adición de un reactivo organometálico adecuado a un aminoaldehído N-protegido de forma adecuada. Por lo tanto, una amina protegida de forma adecuada se puede añadir a un vinil-aldehído en una reacción de adición de Michael para dar un 3-aminoaldehído. El aminoaldehído se puede someter (por ejemplo) a un reactivo de Grignard de alquilo o un reactivo de alquil-litio para dar el 1-alkilpropanol deseado. La selección de otros reactivos de Grignard o reactivos de organolitio puede proporcionar otros 1-X,3-aminopropanoles.



50

55

Cuando Z es H y X es fenilo o tienilo, los correspondientes éteres y tioéteres se pueden preparar de forma típica en general como sigue (W, X, A e Y son como se han definido antes).



Los productos intermedios de hidroxi quirales se someten a reacciones de arilación. Se pueden usar diferentes condiciones de arilación tales como la reacción de Mitsunobu, en la que se agitan cantidades más o menos iguales del alcohol de heteroarilo y cloropropanol o yodopropanol a temperaturas entre 0°C y reflujo en un disolvente polar no prótico tal como THF, con un agente complejante tal como azodicarboxilato de dietilo, u otro derivado con un ligando de fosfina tal como trifenilfosfina. Alternativamente, se puede usar 4,4-(dimetil-1,1-dióxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-trifenil-fosfonio en THF o tolueno en lugar de mezclas de azodicarboxilato de dietilo y trifenilfosfina. Este tipo de reacción se conoce bien y se pueden encontrar más combinaciones de los reactivos de Mitsunobu en *Organic Preparations and Procedures Int*, 1996, 28, 2, 165 y referencias en el mismo. Sin embargo, obsérvese que para la conversión de hidroxi en sulfuro de arilo se prefiere hacer reaccionar la especie de propanol con Y-SH, yoduro de (cianometil) trimetilfosfonio (*Tetrahedron*, 2001, 57, 5451-5454) y diisopropilamina en propionitrilo.

ES 2 274 286 T3

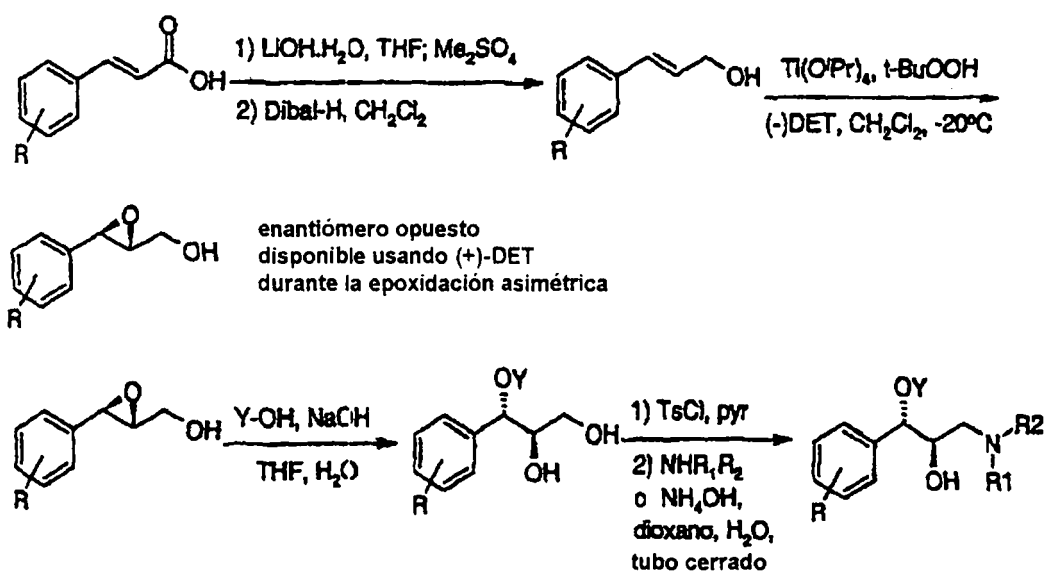
Los correspondientes éteres y tioéteres se pueden convertir fácilmente en las aminas por calentamiento en un recipiente cerrado con la amina adecuada en un disolvente de tipo alcohol de alquilo inferior, a temperaturas entre 100°C y 150°C durante entre 1 y 6 horas. Para ayudar a manejar las aminas resultantes, se pueden preparar típicamente sus sales de ácido orgánico usando cantidades equimolares de las propanolaminas con un ácido orgánico tal como ácido oxálico y maleico. En general los reaccionantes se combinan en un disolvente mutuo tal como acetato de etilo, y normalmente la sal precipita con el tiempo y se puede aislar por filtración, o eliminando el disolvente a vacío, volviendo a disolver en agua purificada y liofilizando para obtener la sal.



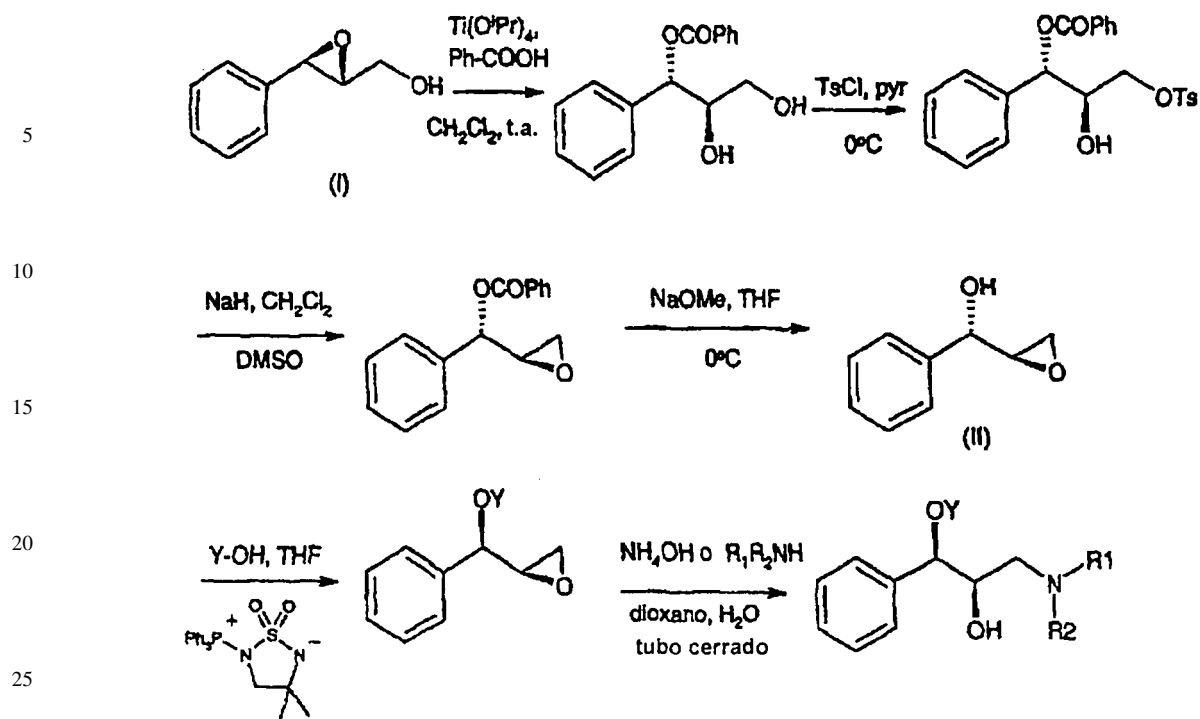
Cuando Z es H y X es alquilo C₂-C₈, alqueno C₂-C₈, cicloalquilo C₃-C₈ o cicloalquilalquilo C₄-C₈, los correspondientes éteres y tioéteres se pueden preparar típicamente en condiciones de arilación como se ha descrito antes. La desprotección del grupo amina proporciona los compuestos de la invención.

La siguiente metodología se aplica cuando Z es OH y X es fenilo, alquilo C₂-C₈, alqueno C₂-C₈, cicloalquilo C₃-C₈ y cicloalquilalquilo C₄-C₈.

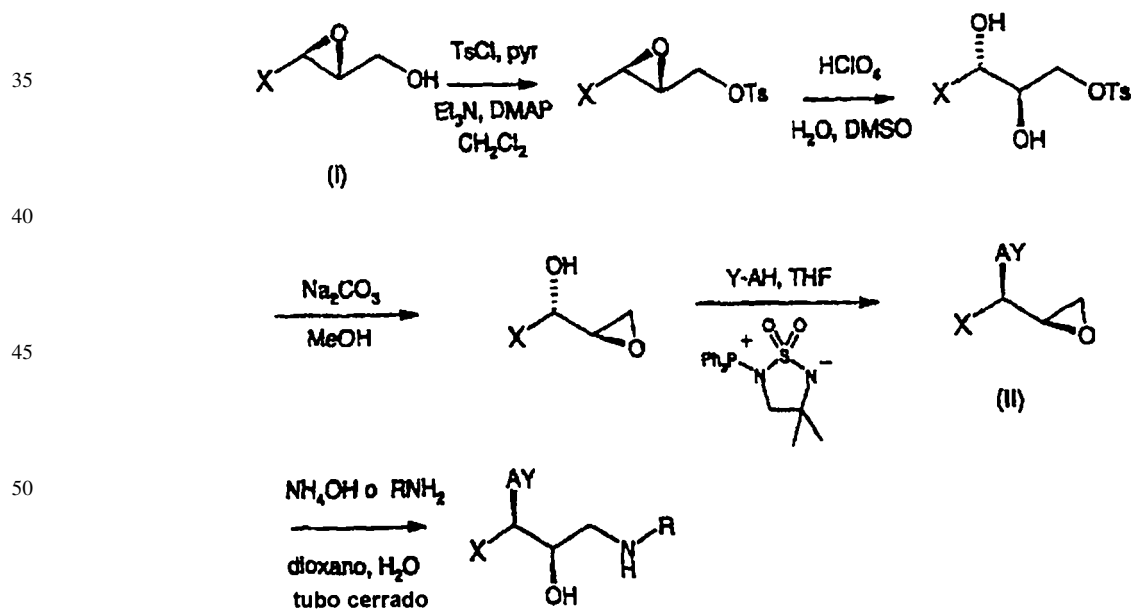
Las propanaminas con la cadena hidroxilada en "anti" se pueden preparar usando la metodología resumida a continuación. Aunque X se muestra como un fenilo opcionalmente sustituido en los siguientes esquemas de reacción, se podría aplicar la misma metodología para otras identidades de X (excepto tienilo).



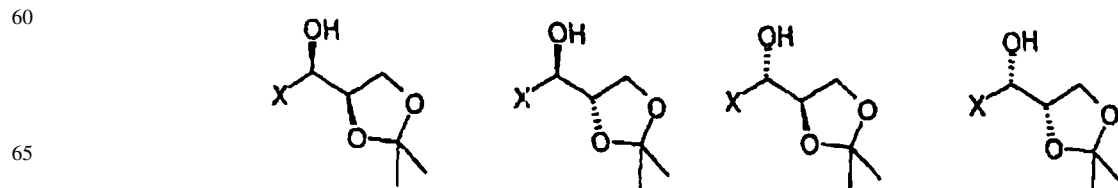
Las propanaminas con la cadena hidroxilada en "sin" se pueden preparar usando el procedimiento resumido a continuación (la conversión de (I) en (II) se describe con más detalle en *Tetrahedron Lett.* 1986, 41, 4987). Aunque en los siguientes esquemas de reacción X se muestra como fenilo, se podría aplicar la misma metodología para otras identidades de X (excepto tienilo).



30 Alternativamente, las propanaminas con la cadena hidroxilada en “sin” se pueden preparar usando el procedimiento resumido a continuación.

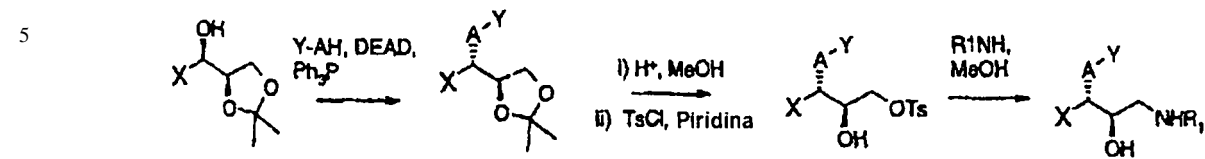


60 Alternativamente, las propanaminas con la cadena hidroxilada en “sin” y “anti” se pueden preparar usando los productos intermedios mostrados a continuación.

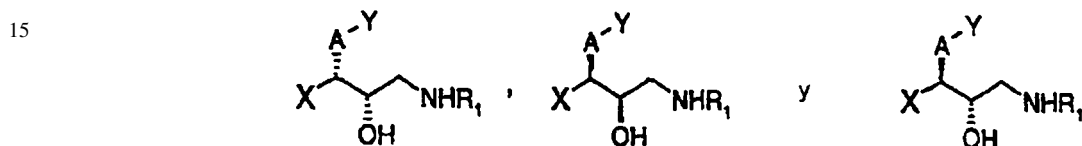


ES 2 274 286 T3

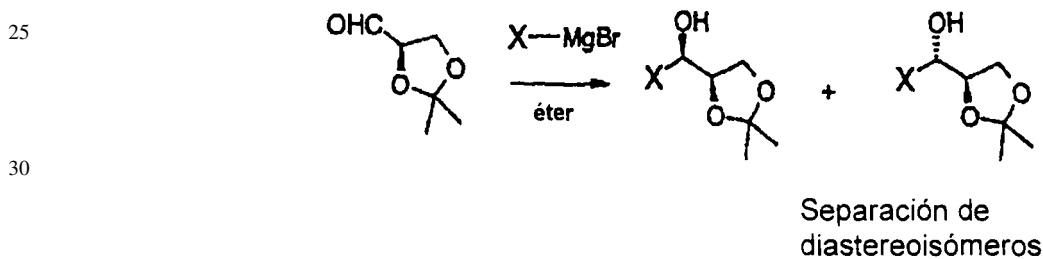
Se pueden aplicar las mismas transformaciones químicas a cada producto intermedio para obtener cada uno de los cuatro productos finales estereoquímicamente distintos. Por ejemplo:



Partiendo de los otros tres productos intermedios, se puede usar la misma química para obtener los otros tres productos finales, es decir



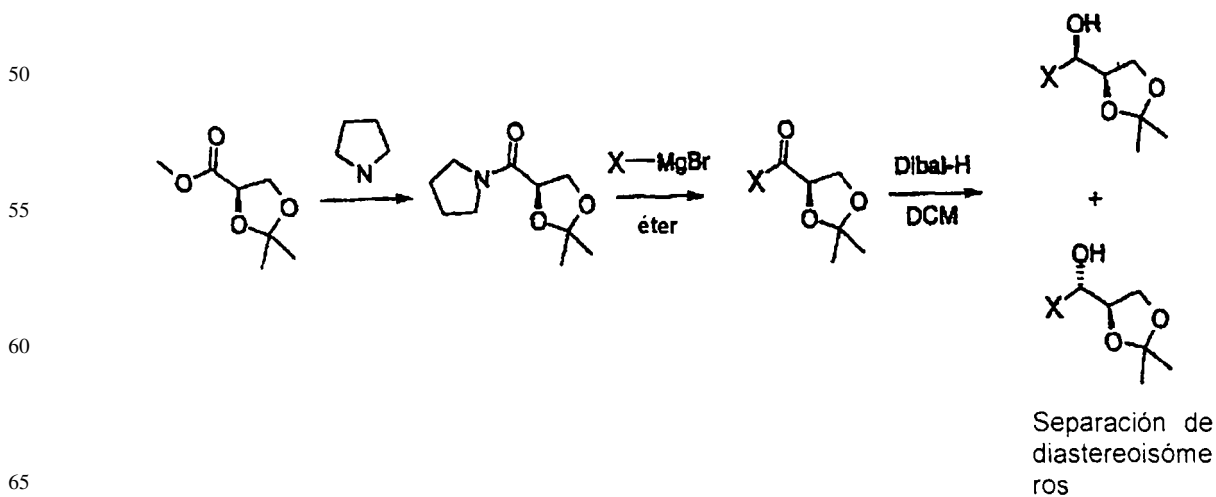
Los cuatro productos intermedios se pueden sintetizar por dos rutas diferentes. La primera ruta se muestra a continuación:



35 Los otros dos productos intermedios se pueden obtener usando la misma química pero partiendo del compuesto:



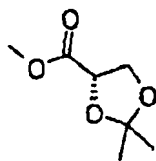
45 La segunda ruta se muestra a continuación:



ES 2 274 286 T3

Los otros dos productos intermedios se pueden obtener usando la misma química pero partiendo del compuesto:

5



10

el 4,4-(dimetil-1,1-dióxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-trifenil-fosfonio se prepara de acuerdo con *J. Org. Chem.* 1994, 59, 2289.

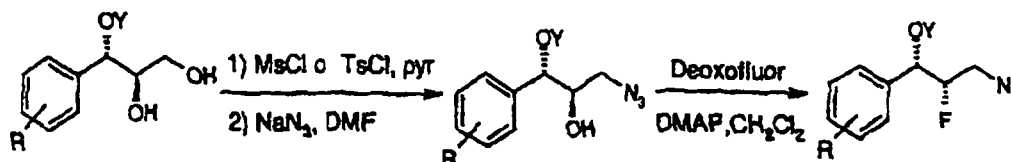
15

La siguiente metodología se aplica cuando Z es F y X es fenilo, alquilo C₂-C₈, alqueno C₂-C₈, cicloalquilo C₃-C₈ o cicloalquilalquilo C₄-C₈.

20

Las propanaminas fluoradas en la cadena en "sin" se pueden preparar usando el procedimiento resumido a continuación. Aunque en los siguientes esquemas de reacción X se muestra como fenilo opcionalmente sustituido, se podría aplicar la misma metodología para otras identidades de X (excepto tienilo).

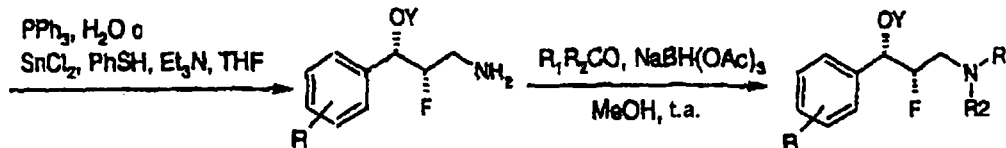
25



30

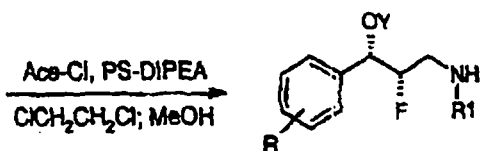
Preparado como se explica
para las propanaminas
hidroxiladas "anti"

35



40

45



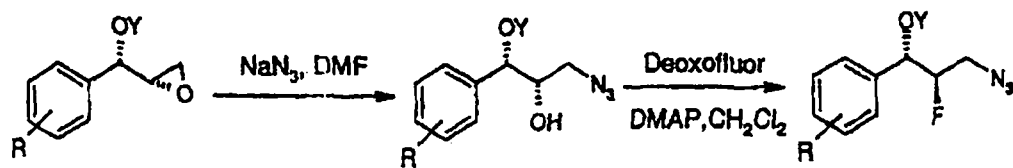
50

Las propanaminas fluoradas en la cadena en "anti" se pueden preparar usando el procedimiento resumido a continuación. Aunque en los siguientes esquemas de reacción X se muestra como fenilo opcionalmente sustituido, se podría aplicar la misma metodología para otras identidades de X (excepto tienilo).

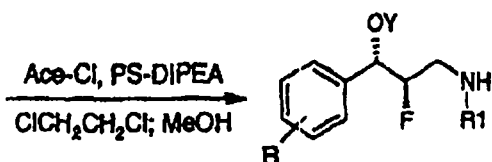
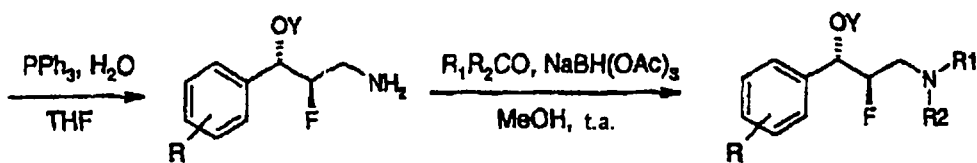
55

60

65

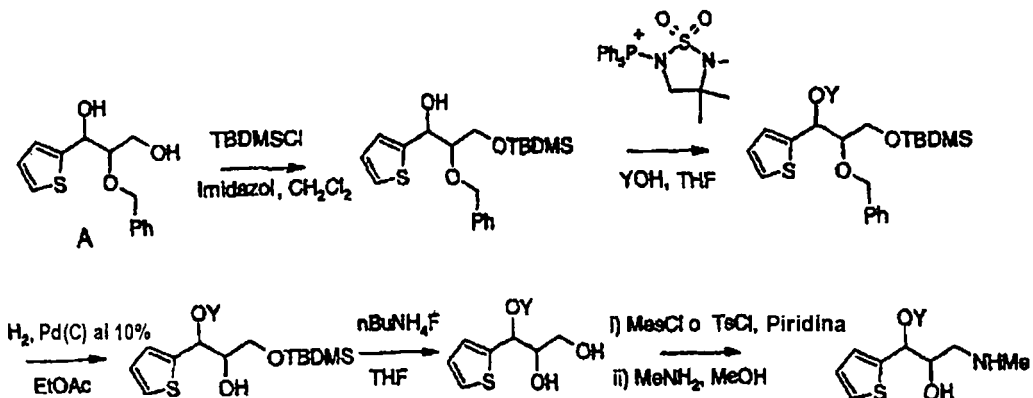


Preparado como se explica
para las propanaminas
hidroxiladas "sin"



30

Cuando X es tienilo, las propanaminas hidroxiladas se pueden preparar usando la metodología resumida a continuación.



50

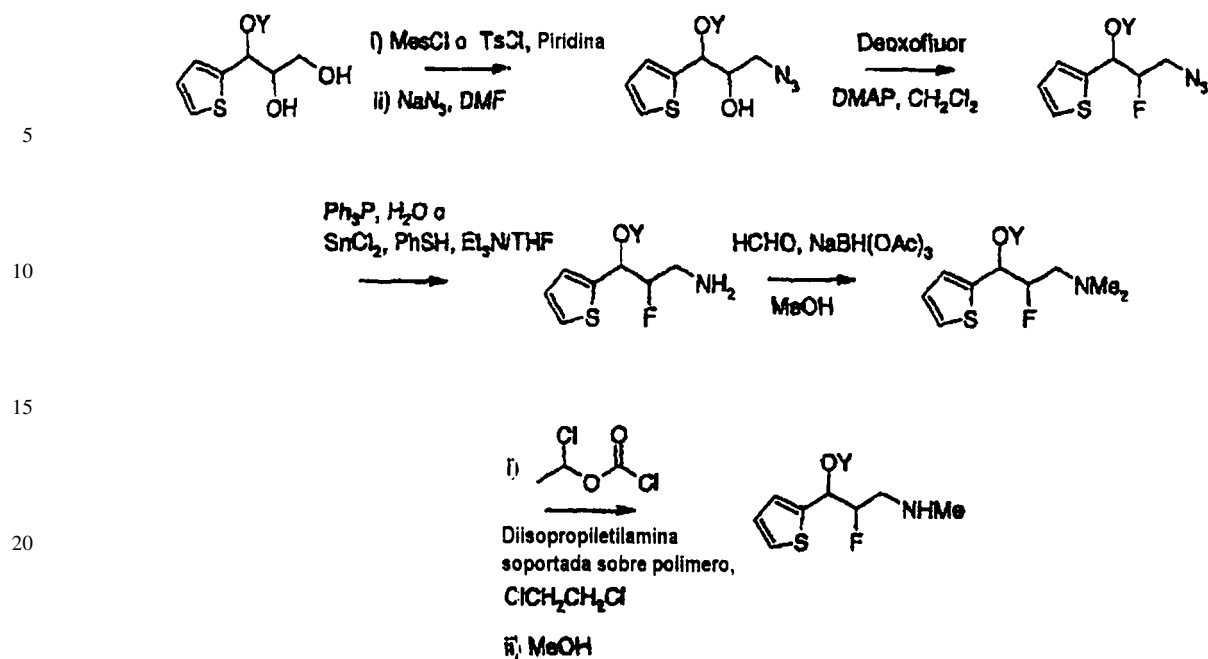
La síntesis de A se describe en la referencia de S. Kobayashi, I. Hachiya, M. Yasuda; *Tetrahedron Letters*, 1996,37 (31), 5569-5572. La mezcla de estereoisómeros obtenida por esta ruta se separa primero por cromatografía aquiral para dar una mezcla de diastereoisómeros quirales, y después por cromatografía quiral para separar la mezcla de isómeros diastereoisómeros quirales en productos finales quirales individuales.

55

60

Cuando X es tienilo, las propanaminas fluoradas se pueden preparar usando la metodología resumida a continuación.

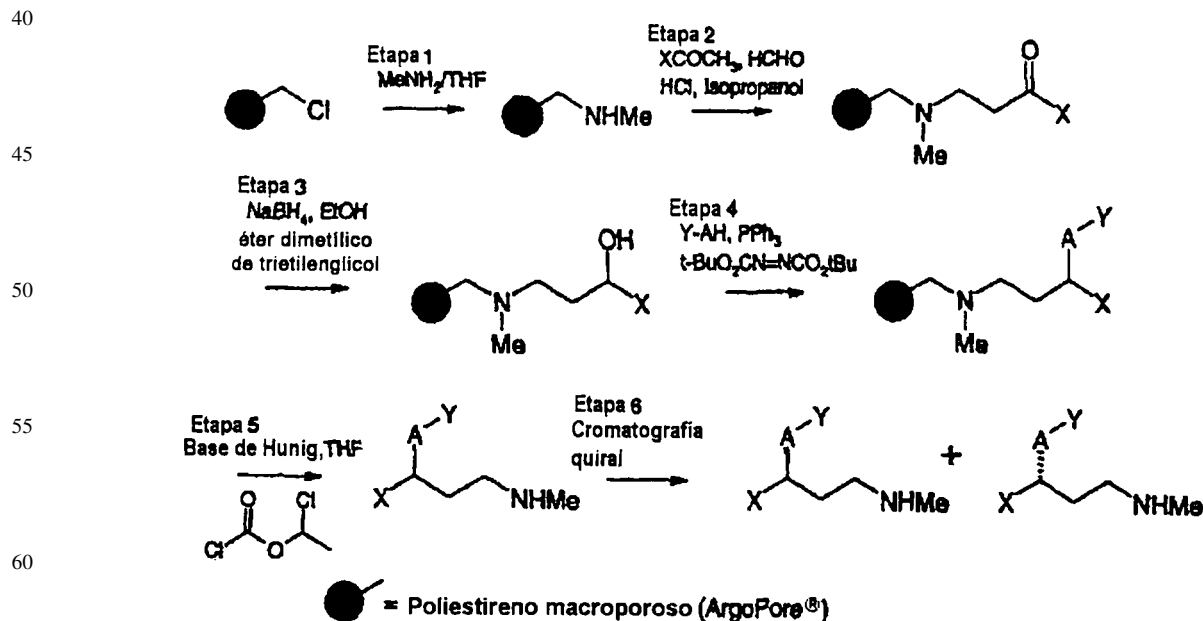
ES 2 274 286 T3



El material de partida se sintetiza como se muestra en el esquema previo. La mezcla de estereoisómeros obtenida por esta vía se separa primero por cromatografía aquiral para dar una mezcla de diastereoisómeros quirales, y después por cromatografía quiral para separar la mezcla de isómeros diastereoisómeros en productos finales quirales individuales.

El uso de Y-SH en lugar de Y-OH en las metodologías anteriores en las que Z es OH o F, proporciona compuestos en los que A es S. Sin embargo, obsérvese que para convertir el hidroxilo en sulfuro de arilo se prefiere hacer reaccionar la especie de propanol con Y-SH, yoduro de (cianometil)trimetilfosfonio (*Tetrahedron*, 2001, 57, 5451-5454) y diisopropilamina en propionitrilo.

Los compuestos de fórmula I en la que $\text{R}_1 = \text{metilo}$ y $\text{R}_2 = \text{H}$, se pueden preparar por síntesis en fase sólida por la ruta mostrada a continuación.



La secuencia se lleva a cabo preferiblemente en una resina de poliestireno macroporosa, p. ej. ArgoPore[®]. Así, ArgoPore-Cl con metilamina en metanol se convierte en una amina secundaria unida a la resina. Después se lleva a cabo una reacción de tipo Mannich en la amina unida a la resina con formaldehído acuoso, ácido clorhídrico, una acetofenona sustituida e isopropanol. Después la aminocetona resultante se reduce con borohidruro sódico en

ES 2 274 286 T3

etanol/éter dimetílico de trietilenglicol, para dar el aminoalcohol. Después, este se somete a una reacción de Mitsunobu usando azodicarboxilato de di-t-butilo, trifenilfosfina y un alcohol/tiol de heteroarilo (Y-AH) para dar un heteroaril-aminotioéter unido a la resina. La escisión del aminoéter de la resina se lleva a cabo con cloroformiato de 1-cloroetilo y base de Hunigs en THF. Finalmente la resolución de los enantiómeros se logra usando cromatografía quiral.

5

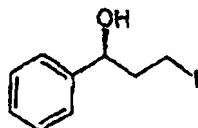
Los siguientes ejemplos ilustran con más detalle los compuestos de la presente invención y procedimientos para su síntesis.

En la siguiente sección se describe la síntesis de precursores y productos intermedios comunes para los compuestos de la presente invención.

10

(S)-(-)-3-Yodo-1-fenil-1-propanol

15

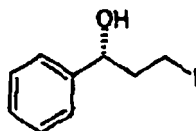


A una solución de *(S)-(-)-3-cloro-1-fenil-1-propanol* (5 g, 29,3 mmol) en acetona (50 ml) se añadió yoduro sódico (4,83 g, 32,2 mmol). La solución resultante se calentó a reflujo durante 16 h. La solución se enfrió, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo el gel de sílice con hexano:acetato de etilo [100:0 a 3:1] para dar el compuesto de yodo (7,44 g, 97%); δ_H (300 MHz, $CDCl_3$) 7,36 (5H, m, Ar), 4,83 (1H, m, O-CH), 3,34-3,15 (2H, m, CH_2), 2,28-2,15 (2H, m, CH_2).

25

(R)-(+)-3-Yodo-1-fenil-1-propanol

30



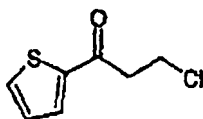
A una solución de *(R)-(+)-3-cloro-1-fenil-1-propanol* (5 g, 29,3 mmol) en acetona (50 ml) se añadió yoduro sódico (4,83 g, 32,2 mmol). La solución resultante se calentó a reflujo durante 16 h. La solución se enfrió, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo el gel de sílice con hexano:acetato de etilo [100:0 a 3:1] para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (7,51 g, 98%); δ_H (300 MHz, $CDCl_3$) 7,36 (5H, m, Ar), 4,83 (1H, m, O-CH), 3,34-3,15 (2H, m, CH_2), 2,28-2,15 (2H, m, CH_2).

35

(1R)-3-Cloro-1-(2-tienil)-1-propanol

a) *3-Cloro-1-(2-tienil)-1-propanona*

45

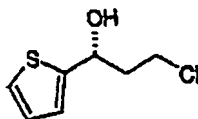


Se añadió gota a gota cloruro de cloropropionilo (12 ml, 130 mmol) en diclorometano seco (50 ml) a $-5^\circ C$ a una suspensión agitada de cloruro de aluminio (18,8 g, 141 mmol) en diclorometano seco (100 ml). La suspensión resultante se dejó agitar a $-5^\circ C$ durante 10 min antes de añadir gota a gota una solución de tiofeno (10 g, 118 mmol) en diclorometano seco (50 ml). La solución naranja resultante se agitó a $-5^\circ C$ durante 1 h antes de verterla con cuidado sobre hielo triturado (200 g). La fase orgánica se separó y se secó ($MgSO_4$), después el disolvente se pasó por una almohadilla de celita/carbón para eliminar cualquier color. La separación del disolvente a vacío dio como resultado el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (20 g, 100%); δ_H (300 MHz, $CDCl_3$) 7,75 (1H, d, Ar), 7,68 (1H, d, Ar), 7,15 (1H, m, Ar), 3,90 (2H, t, $J = 7$ Hz, CH_2), 3,38 (2H, t, $J = 7$ Hz, CH_2).

55

b) *(1R)-3-Cloro-1-(2-tienil)-1-propanol*

60



65

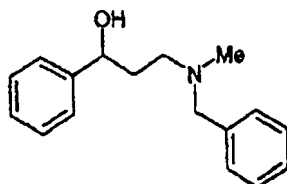
Se añadió complejo de borano-sulfuro de dimetilo (2,75 ml, 28,6 mmol) a temperatura ambiente a una solución

ES 2 274 286 T3

agitada de (*S*)-2-metil-CBS-oxazaborolidina (2,87 ml, 1 M) en THF seco (50 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 min antes de añadir gota a gota una solución de 3-cloro-1-(2-tienil)-1-propanona (2,5 g, 14,3 mmol) en THF seco (100 ml) en 1 h. Después de completarse la adición, la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h adicional antes de separar el disolvente a vacío. El residuo se recogió en éter (200 ml) y se lavó con NH₄Cl (solución saturada, 100 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo el gel de sílice con hexano:éter [7:3] para dar un aceite incoloro (2,1 g, 84%); La pureza óptica determinada por electroforesis capilar era 83% de *ee*; δ_{H} (300 MHz, CDCl₃) 7,25 (1H, d, Ar), 7,08-6,9 (2H, m, Ar), 5,28-5,20 (1H, m, CHO), 3,80-3,52 (2H, m, CH₂), 2,35-2,12 (2H, m, CH₂).

10 3-[Bencil(metil)amino]-1-fenil-1-propanol

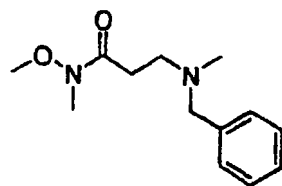
15



20 Una solución de 3-cloro-1-fenilpropan-1-ol (2 g, 11,7 mmol), *N*-metilbencilamina (2,12 g, 17,5 mmol), yoduro potásico (2,6 g, 22 mmol), y carbonato potásico (3,2 g, 23,4 mmol) en dimetilformamida (120 ml) se agitó a 90°C en un vial de reacción durante 16 h. Después de este tiempo, la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó por una columna SCX-2 eluyendo con metanol seguido de solución de amoníaco:metanol (7 N). Después se evaporaron los productos orgánicos volátiles y el compuesto se llevó directamente a la siguiente etapa sin purificación adicional. ($M^+H + 1$ [256]); δ_{H} (300 MHz, CDCl₃) 7,2-7,4 (10H, m, Ar), 4,9 (1H, t, CH-OH), 3,55 (1H, d, CH₂-Ph), 3,45 (1H, d, CH₂-Ph), 2,8-3 (1H, m, CH₂), 2,55-2,65 (1H, m, CH₂), 2,25 (3H, s, CH₃), 1,8-1,9 (2H, m, CH₂), 1,6 (1H, s ancho, OH).

30 3-(Bencil-metil-amino)-*N*-metoxi-*N*-metil-propionamida

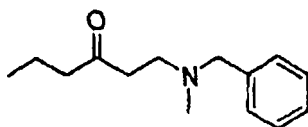
35



40 Se añade carbonato potásico (63,50 g, 459 mmol) a una solución agitada de *N*-bencilmetilamina (14,8 ml, 115 mmol), 3-bromo-*N*-metoxi-*N*-metil-propionamida (22,47 g, 115 mmol, preparada según Jacobi, P. A.; Blum, C. A.; DeSimone, R. W.; Udodong, U. E S. *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 5384-5392), y acetónitrilo anhidro (460 ml). La reacción se calienta a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. La reacción se enfría a temperatura ambiente y la reacción se filtra a través de Celite®. Se lava la Celite® con acetato de etilo y se concentra en un rotavapor para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con hidróxido amónico concentrado al 0,5%/etanol/cloroformo al 5% para dar 22,31 g (82%) de 3-(bencil-metil-amino)-*N*-metoxi-*N*-metil-propionamida: espectro de masas (pulverización iónica) $m/z = 237,1$ ($M+1$); RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,31-7,21 (m, 5H), 3,65 (s, 3H), 3,53 (s, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,80-2,76 (m, 2H), 2,67-2,63 (m, 2H), 2,23 (s, 3H).

50 1-(Bencil-metil-amino)-heptan-3-ona

55

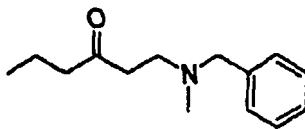


60 Se añade butil-litio (12,3 ml (solución 1,6 M en hexano), 19,6 mmol) a una solución agitada de 3-(bencil-metil-amino)-*N*-metoxi-*N*-metil-propionamida y tetrahidrofurano anhidro (70 ml) a -40°C en atmósfera de N₂. Se agita durante 1 h a -40°C. La reacción se inactiva con solución saturada de cloruro amónico (25 ml), se deja que la reacción alcance la temperatura ambiente y se añade solución saturada de bicarbonato sódico. Se extrae con acetato de etilo, se lava con salmuera y se seca sobre sulfato sódico. Se filtra y se concentra para dar el producto en bruto. El compuesto se purifica por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con etanol/(hidróxido amónico al 0,2%/cloroformo al 2% para dar 2,41 g (81%) de 1-(bencil-metil-amino)-heptan-3-ona: espectro de masas (pulverización iónica) $m/z = 234$ ($M+1$); RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,31-7,24 (m, 5H), 3,5 (s, 2H), 2,74-2,7 (m, 2H), 2,64-2,60 (m, 2H), 2,41 (t, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,59-1,51 (m, 2H), 1,35- 1,28 (m, 2H), 0,91 (t, 3H).

ES 2 274 286 T3

1-(Bencil-metil-amino)-hexan-3-ona

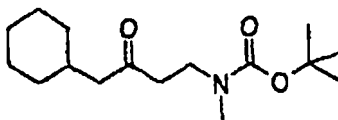
5



10 Usando un procedimiento similar al de la 1-(bencil-metil-amino)-heptan-3-ona, con cloruro de propilmagnesio (solución 2 M en éter dietílico) se obtiene el compuesto del título: espectro de masas (pulverización iónica) $m/z = 220$ (M+1); RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,35-7,24 (m, 5H), 3,51 (s, 2H), 2,74-2,69 (m, 2H), 2,66-2,61 (m, 2H), 2,39 (t, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,67-1,57 (m, 2H), 0,92 (t, 3H).

15 Éster *tert*-butílico del ácido (4-ciclohexil-3-oxo-butil)-metil-carbámico

20



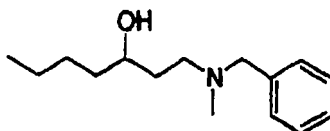
25

Se añade gota a gota bromometilciclohexano (16,96 ml, 0,121 mol) a una solución caliente y agitada de magnesio (granulado, 3,02 g, 0,124 mol), un cristal de yodo y tetrahidrofurano (130 ml). La mezcla se calienta a reflujo durante una hora. Se añade el reactivo de Grignard (30 ml) a una mezcla agitada de éster de *tert*-butilo del ácido [2-(metoximetil-carbamoil)-etil]-metil-carbámico (3,0 g, 12,0 mmol, preparado según Blaney, P.; Grigg, R.; Rankovic, Z.; Thornton-Pett, M.; Xu, J. Tetrahedron 2002, 1719-1737) y tetrahidrofurano (120 ml) y se mantiene a 0°C en atmósfera de N_2 . La mezcla se agita durante 1 h a 0°C y durante 2 h a temperatura ambiente. Se añade más reactivo de Grignard (40 ml) y se agita durante otra hora a temperatura ambiente. Se añade solución acuosa saturada de cloruro amónico y se separan las capas. Se extrae la capa de agua con éter dietílico (x3). Se secan las capas orgánicas combinadas, se filtran y se concentran. El residuo bruto se purifica por cromatografía en columna ultrarrápida, eluyendo con acetato de etilo/hexano (1:9) para dar 1,0 g del compuesto del título. RMN ^1H (CDCl_3) δ 3,46-3,40 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,68-2,60 (m, 2H), 2,29 (d, 2H), 1,87-1,60 (m, 6H), 1,46 (s, 9H), 1,33-1,07 (m, 3H), 0,99-0,86 (m, 2H).

35

1-(Bencil-metil-amino)-heptan-3-ol

40



45

Se añade borohidruro sódico (1,29 g, 34,1 mmol) a una solución agitada de 1-(bencil-metil-amino)-heptan-3-ona (2,41 g, 10 mmol) y metanol (45 ml) a 0°C en atmósfera de N_2 . Se agita la reacción durante 1 h a 0°C. Se inactiva la reacción con agua a 0°C y se concentra a presión reducida. Se disuelve el residuo en acetato de etilo, se lava con salmuera y se seca sobre sulfato sódico. Se filtra y se concentra para dar el compuesto bruto. El compuesto se purifica por cromatografía ultrarrápida eluyendo con etanol/(hidróxido amónico al 0,5%)/cloroformo al 5% para dar 2,22 g (91%) de 1-(bencil-metil-amino)-heptan-3-ol:

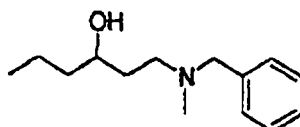
50

espectro de masas (pulverización iónica) $m/z = 236$ (M+1); RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,34-7,23 (m, 5H), 3,76-3,72 (m, 1H), 3,53 (dd, 2H), 2,80-2,73 (m, 1H), 2,59-2,53 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,68-1,62 (m, 1H), 1,57-1,29 (m, 7H), 0,91 (t, 3H).

55

1-(Bencil-metil-amino)-hexan-3-ol

60



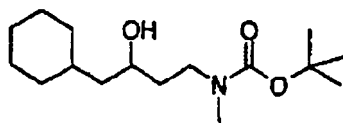
65

Usando un procedimiento similar al del 1-(bencil-metil-amino)-heptan-3-ol, la 1-(bencil-metil-amino)-hexan-3-ona proporciona el compuesto del título: espectro de masas (pulverización iónica) $m/z = 222$ (M+1); RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,34-7,24 (m, 5H), 3,79-3,73 (m, 1H), 3,55 (dd, 2H), 2,81-2,74 (m, 1H), 2,59-2,55 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,72-1,62 (m, 1H), 1,56-1,31 (m, 5H), 0,93 (t, 3H).

ES 2 274 286 T3

Éster *terc*-butílico del ácido (4-ciclohexil-3-hidroxi-butil)-metil-carbámico

5



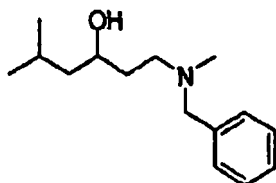
10

Usando un procedimiento similar al del 1-(bencil-metil-amino)-heptan-3-ol, el éster de *terc*-butilo del ácido (4-ciclohexil-3-oxo-butil)-metil-carbámico proporciona el compuesto del título: RMN ¹H (CDCl₃) δ 3,90-3,80 (m, 1H), 3,62-3,52 (m, 1H), 2,88-2,96 (m, 1H), 2,83 (s, 3H), 1,80-1,60 (m, 6H), 1,56-1,32 (m, 3H), 1,47 (s, 9H), 1,31-1,08 (m, 4H), 0,98-0,77 (m, 2H).

15

1-(Bencil-metil-amino)-5-metil-hexan-3-ol

20



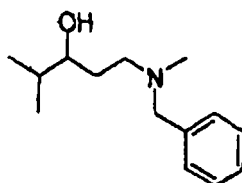
25

Se añade *N*-bencilmetilamina (1,50 ml, 11,6 mmol) a una solución agitada de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,0175 ml, 0,117 mmol) y tetrahidrofurano anhidro (10 ml). La solución se enfría a -15°C en atmósfera de nitrógeno. Se añade lentamente acroleína (0,78 ml, 11,7 mmol) y se agita durante 30 minutos a -15°C. Se enfría la reacción a -78°C. Se añade cloruro de isobutilmagnesio (11,0 ml, solución 2,0 M en éter dietílico, 22,0 mmol) y se agita durante 1 hora a -78°C. La reacción se inactiva con agua a -78°C y después se vierte la reacción en 100 ml de hidróxido sódico 1 N/solución saturada de bicarbonato sódico (1:1). Se extrae con acetato de etilo (3 X 100 ml), se lava el acetato de etilo con salmuera (100 ml), y se seca el acetato de etilo sobre sulfato sódico. Se filtra el sulfato sódico y se concentra en un rotavapor para dar el producto en bruto. Se purifica el producto en bruto por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con hidróxido amónico concentrado al 0,3%/etanol/cloroformo al 3% para dar 1,0010 g (37%) de 1-(bencil-metil-amino)-5-metil-hexan-3-ol: espectro de masas (pulverización iónica) m/z = 236,2 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,34-7,23 (m, 5H), 6,08 (s ancho, 1H), 3,86-3,80 (m, 1H), 3,62 (d, 1H), 3,43 (d, 1H), 3,79-2,73 (m, 1H), 2,58-2,53 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,83-1,40 (m, 4H), 1,16-1,09 (m, 1H), 0,91-0,89 (m, 6H).

35

1-(Bencil-metil-amino)-4-metil-pentan-3-ol

40



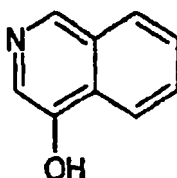
45

Usando un procedimiento similar al del 1-(bencil-metil-amino)-5-metil-hexan-3-ol, el cloruro de isopropilmagnesio proporciona el compuesto del título: espectro de masas (pulverización iónica) m/z = 222,1 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,34-7,23 (m, 5H), 6,21 (s ancho, 1H), 3,63 (d, 1H), 3,51-3,47 (m, 1H), 3,42 (d, 1H), 2,81-2,74 (m, 1H), 2,59-2,54 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,72-1,47 (m, 3H), 0,95 (d, 3H), 0,89 (d, 3H).

50

Isoquinolin-4-ol

55



60

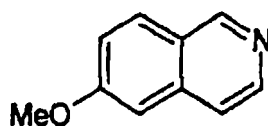
El compuesto del título se preparó como se describe en *Tetrahedron*, **1963**, *19*, 827-832.

65

Isoquinolin-6-ol

a) 6-Metoxi-isoquinolina

5

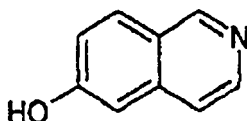


10

El compuesto del título se preparó como se describe en *Synth. Commun.*, **1999**, 29, 1617-1625.

b) *Isoquinolin-6-ol*

15



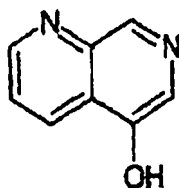
20

Se calienta una mezcla de 6-metoxi-isoquinolina (2,1 g, 13,2 mmol) e hidrocloreuro de piridina (30 g) en un tubo cerrado con tapa de rosca y con paredes gruesas a 160°C toda la noche. Se enfría a temperatura ambiente, se añade agua e hidróxido amónico concentrado para llevar el pH de la mezcla a 10-11, se extrae con acetato de etilo (4 veces), los extractos orgánicos combinados se lavan con agua (4 veces) y se concentran a presión reducida. La purificación por cromatografía líquida a presión media, eluyendo con NH₃/MeOH 2 N en diclorometano al 0-3% proporciona el compuesto del título (520 mg, 27%): δ_{H} (DMSO-d₆, 400 MHz): 7,09 (s, 1H), 7,19 (dd, 1H, $J = 9,2$ Hz), 7,56 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 7,94 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 8,29 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 9,05 (s, 1H), 10,36 (s, 1H).

25

[1,7]Naftiridin-5-ol

30



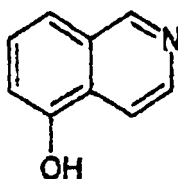
35

El compuesto del título se preparó como se describe en *Liebigs Annalen Der Chemie*, 1979, 443-445.

40

5-Hidroxi-isoquinolina

45

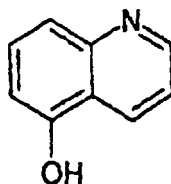


50

El compuesto del título está comercialmente disponible y se adquirió en Aldrich Chemical Company.

5-Quinolinol

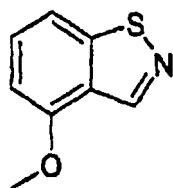
55



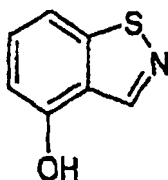
60

El compuesto del título está comercialmente disponible y se adquirió en Aldrich Chemical Company.

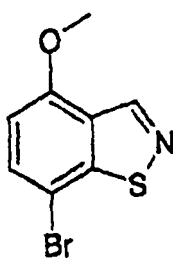
65

*Benzo[d]isotiazol-4-ol*a) *4-Metoxi-benzo[d]isotiazol*

A una solución de 2-fluoro-6-metoxibenzaldehído (2,0 g, 13,0 mmol) en 2-metoxietanol (10 ml) en un tubo cerrado se añadió azufre (416 mg, 13,0 mmol) y solución acuosa de hidróxido amónico (10 ml). La solución se calentó a 160°C durante 18 h y después se enfrió a t.a. La reacción se repartió entre diclorometano y agua. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano 2 x 50 ml. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo el gel de sílice con EtOAc:hexano [0:100 a 4:6] para dar el compuesto del título en forma de un aceite (1,51 g, 70%); Espectro de masas (pulverización iónica): m/z = 165,9 (m+1).

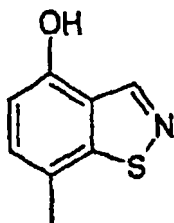
b) *Benzo[d]isotiazol-4-ol*

En un tubo cerrado se añadió 4-metoxi-benzo[d]isotiazol (760 mg, 4,60 mmol) e hidrocloreuro de piridina (5,5 g, 48 mmol). La reacción se calentó a 150°C durante 18 h y después se enfrió a t.a. La mezcla se repartió entre diclorometano y agua. Se separó la fase orgánica y la capa acuosa se extrajo con diclorometano 2 x 30 ml. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo el gel de sílice con EtOAc:hexano [0:100 a 3:7] para dar el compuesto del título en forma de un sólido (223 mg, 32%); Espectro de masas (pulverización iónica): m/z = 151,9 (m+1).

*7-Metil-benzo[d]isotiazol-4-ol*a) *7-Bromo-4-metoxi-benzo[d]isotiazol*

A una solución de 4-metoxi-benzo[d]isotiazol (preparado como se ha descrito antes) (1,0 g, 6,05 mmol) en tetracloruro de carbono (20 ml) a 0°C se añadió bromo (310 μl, 6,05 mmol) en tetracloruro de carbono (10 ml). La reacción se dejó agitar a 0°C durante 3 h y después se calentó a t.a. Se añadieron solución acuosa saturada de NaHCO₃ y diclorometano y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con diclorometano 2 x 20 ml. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo el gel de sílice con EtOAc:hexano [0:100 a 1:20] para dar el compuesto del título (980 mg, 66%): δ_H (300 MHz, CDCl₃): 9,09 (1H, s), 7,52 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,67 (1H, d, J = 8,4 Hz), 4,00 (3H, s).

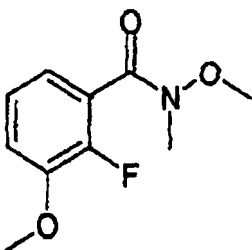
b) 7-Metil-benzo[d]isotiazol-4-ol



A una solución de 7-bromo-4-metoxi-benzo[d]isotiazol (460 mg, 1,88 mmol), K_2CO_3 (780 mg, 5,64 mmol), y Pd (PPh_3)₄ (217 mg, 0,188 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se añadió trimetilboroxina (290 μ l, 2,07 mmol) y la solución se calentó a 110°C durante 18 h. La reacción se enfrió a t.a. y se diluyó con agua y diclorometano. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano 2 x 30 ml. Las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo el gel de sílice con EtOAc:hexano [0:100 a 1:10] para dar el 4-metoxi-7-metil-benzo[d]isotiazol (88 mg, 26%). Un procedimiento similar al descrito para la preparación del benzo[d]isotiazol-4-ol (antes) usando 4-metoxi-7-metil-benzo[d]isotiazol (88 mg, 0,491 mmol) e hidrocloreto de piridina (567 mg, 5 mol) dio el compuesto del título (30 mg, 37%): δ_H (300 MHz, $CDCl_3$): 8,99 (1H, s), 7,15 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,70 (1H, d, J = 7,5 Hz), 2,45 (3H, s).

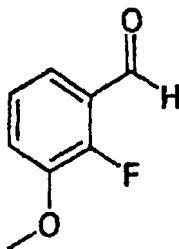
Benzo[d]isotiazol-7-ol

a) 2-Fluoro-3,N-dimetoxi-N-metil-benzamida



A una solución de ácido 2-fluoro-3-metoxi-benzoico (5,0 g, 29,4 mmol) y PyBOP (13,7 g, 29,4 mmol) en CH_2Cl_2 :THF 7:1 se añadió trietilamina (4,10 ml, 29,4 mmol) en un periodo de 10 min. Después se añadió hidrocloreto de N,O-dimetilhidroxilamina (2,87 g, 29,4 ml) y la reacción se dejó agitar a t.a. durante 3 h. Después la reacción se repartió entre diclorometano y agua. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano 2 x 100 ml. Las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron a vacío. El residuo se recogió en acetato de etilo y se lavó sucesivamente con HCl 1 N, solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y salmuera. La fase orgánica se secó otra vez ($MgSO_4$) y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (2,30 g, 37%).

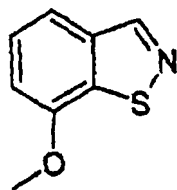
b) 2-Fluoro-3-metoxi-benzaldehído



A una solución de 2-fluoro-3,N-dimetoxi-N-metil-benzamida (2,30 g, 10,8 mmol) en THF (20 ml) a -78°C se añadió DIBAL-H en tolueno 1 M (12 ml, 12 mmol). La reacción se agitó a -78°C durante 3 h y después se añadió el resto de DIBAL-H en tolueno 1 M (4,2 ml, 4,2 mmol) a la reacción. La reacción se dejó agitar a -78°C durante 30 min y después se calentó a t.a. La reacción se inactivó lentamente con solución acuosa de NH_4Cl . La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo 2 x 50 ml. Las fases orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con HCl 1 N y salmuera. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo el gel de sílice con EtOAc:hexano [0:100 a 1:1] para dar el compuesto del título (1,41 g, 85%): δ_H (300 MHz, $CDCl_3$): 10,38 (1H, s), 7,43-7,40 (1H, m), 7,24-7,15 (2H, m), 3,95 (3H, s).

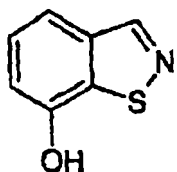
ES 2 274 286 T3

c) 7-Metoxi-benzo[d]isotiazol



Un procedimiento similar al del 4-metoxi-benzo[d]isotiazol usando 2-fluoro-3-metoxi-benzaldehído (410 mg, 2,66 mmol), azufre (85 mg, 2,66 mmol), NH_4OH (5 ml), y 2-metoxietanol (5 ml) dio el compuesto del título (60 mg, 14%); Espectro de masas (pulverización iónica): $m/z = 165,8$ ($m+1$).

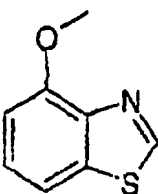
d) Benzo[d]isotiazol-7-ol



Un procedimiento similar al usado en la preparación del benzo[d]isotiazol-4-ol, usando 7-metoxi-benzo[d]isotiazol (60 mg, 0,363 mmol) e hidrocloreto de piridina (500 mg, 4,33 mmol) dio el compuesto del título (26 mg, 47%); Espectro de masas (pulverización iónica): $m/z = 151,9$ ($m+1$).

4-Hidroxi-benzotiazol

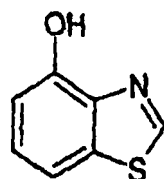
a) 4-Metoxi-benzotiazol



Se añadió 2-amino-4-metoxi-benzotiazol (1,00 g, 5,54 mmol) a una solución agitada de ácido polifosfórico (al 85%, 40 ml) a 60°C. La mezcla resultante se agitó a 60°C hasta que se había disuelto todo el benzotiazol. Después la solución resultante se enfrió a -10°C y se añadió una solución de nitrito sódico (2,3 g, 33,3 mmol) en agua (5 ml) para mantener así la temperatura interna por debajo de -4°C. Tras completar la adición, la solución resultante se añadió a una solución de ácido polifosfórico (al 50%, 15 ml) a 0°C. Tras cesar la evolución de gas la mezcla se diluyó con agua y se basificó con NaHCO_3 (sat). La solución acuosa se extrajo con CHCl_3 (3 x 200 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4) y el disolvente se separó a vacío. El sólido resultante se recristalizó en EtOH:H₂O para dar un sólido naranja (300 mg).

El líquido se concentró y purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo el gel de sílice con hexano:EtOAc [4:1] a hexano:EtOAc [1:1] para dar 210 mg adicionales de producto. $R_f = 0,38$ en hexano:éter [1:1]; δ_H (300 MHz, CDCl_3) 8,91 (1H, s, CH), 7,53 (1H, d, Ar), 7,39 (1H, t, Ar), 6,93 (1H, d, Ar), 4,07 (3H, s, OCH_3).

b) 4-Hidroxi-benzotiazol

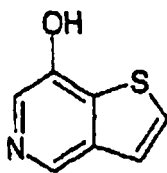


Se añadió gota a gota tribromuro de boro (3,09 ml, solución 1 M en DCM, 3,09 mmol) a 0°C a una solución agitada de 4-metoxi-benzotiazol (510 mg, 3,09 mmol) en DCM seco (30 ml). La solución resultante se calentó a 40°C y se dejó agitar toda la noche. La solución resultante se concentró a vacío y se diluyó con agua y HCl (2 N). La fase acuosa se neutralizó a pH ~ 7 con NaHCO_3 y la solución se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml) y los extractos orgánicos

ES 2 274 286 T3

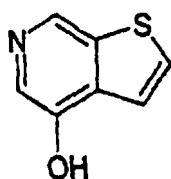
combinados se secaron (MgSO_4) y el disolvente se separó a vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo el gel de sílice con hexano:EtOAc [4:1] a hexano:EtOAc [7:3] para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color tostado (730 mg, 80%); δ_{H} (300 MHz, CDCl_3) 7,59 (1H, s, CH), 7,46 (1H, dd, Ar), 7,36 (1H, t, Ar), 7,02 (1H, dd, Ar).

5 *Tieno[3,2-c]piridin-7-ol*



15 El compuesto del título se preparó como se describe en la patente GB 2010249A.

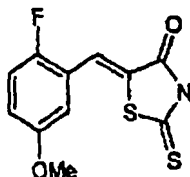
Tieno[2,3-c]piridin-4-ol



25 El compuesto del título se preparó como se describe en la patente GB 2010249A.

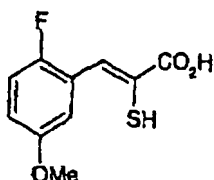
30 *4-Fluoro-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-7-ol*

a) *5-(2-Fluoro-5-metoxibenciliden)-2-tioxo-1,3-tiazolidin-4-ona*

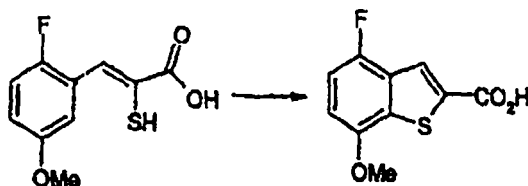


35 A una suspensión de 2-fluoro-5-metoxibenzaldehído (5,00 g, 32,46 mmol) y rodamina (431 g, 32,46 mmol) en tolueno seco (1000 ml) se añadió acetato amónico (50 mg) y ácido acético (2 ml). La suspensión resultante se dejó agitar a 120°C durante 12 h con un aparato Dean-Stark antes de dejarla enfriar y filtrar. El sólido resultante se lavó con hexano y se dejó secar a vacío para dar un sólido naranja cristalino (8,00 g, 91%); δ_{H} (300 MHz, CDCl_3) 7,50 (1H, s, CH=C); 7,31 (1H, t, Ar), 7,20-7,11 (1H, m, Ar), 6,95-6,89 (1H, m, Ar), 3,80 (3H, s, OCH_3).

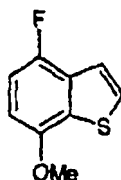
b) *Ácido (2Z)-3-(2-Fluoro-5-metoxifenil)-2-mercapto-2-propenoico*



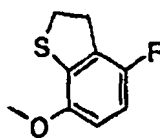
45 Se añadió en una porción 5-(2-fluoro-5-metoxibenciliden)-2-tioxo-1,3-tiazolidin-4-ona (8,00 g, 9,7 mmol) a una solución de hidróxido sódico al 25% en p/v (40 ml). Esta se dejó agitar a reflujo durante 1 h. Después de este tiempo la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió en agua (50 ml). Se lavó con diclorometano (50 ml) y la capa acuosa se acidificó a pH 2 con ácido clorhídrico acuoso (2 N, 50 ml) para dar una suspensión blanca. El producto se extrajo con éter (2 x 60 ml), se secó (MgSO_4) y el disolvente se separó a vacío para dar un sólido blanco (6,71 g, 100%); δ_{H} (300 MHz, CD_3OD) 7,85 (1H, s, Ar), 7,46-7,35 (1H, m, Ar), 7,11 (1H, t, Ar), 7,01-6,75 (2H, m, CH=, y SH), 3,80 (3H, s, OCH_3).

c) *Ácido 4-fluoro-7-metoxi-1-benzotiofeno-2-carboxílico*

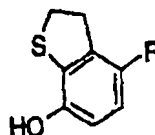
Se añadió en una porción ácido (2Z)-3-(2-fluoro-5-metoxifenil)-2-mercapto-2-propenoico (1,00 g, 4,38 mmol) a una solución de yodo (1,66 g, 6,56 mmol) en dimetoxietano (10 ml). Se calentó en un microondas a 300 W a 160°C durante 10 min. Después de este tiempo, la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió sobre solución saturada de metabisulfito sódico (200 ml) y éter (400 ml). Se separó la capa de éter y el producto se extrajo con solución acuosa de hidróxido sódico (2 N, 2 x 100 ml). Después se acidificó a pH 2 con ácido clorhídrico (2 N, 250 ml), y el producto se extrajo con éter (2 x 150 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío para dar un sólido blanco (580 mg, 30%); δ_{H} (300 MHz, CD₃OD) 8,00 (1H, s, Ar), 7,30-7,19 (1H, m, Ar), 7,10-7,00 (1H, m, Ar), 3,95 (3H, s, OCH₃).

d) *4-Fluoro-7-metoxi-1-benzotiofeno*

Se añadió en una porción ácido 4-fluoro-7-metoxi-1-benzotiofeno-2-carboxílico (2,00 g, 8,84 mmol) a DBU (8 ml) y dimetil-acetamida (10 ml). Se calentó en el microondas a 300 W a 200°C durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se vertió en agua (100 ml). El producto se extrajo con hexano (2 x 100 ml), se lavó con ácido clorhídrico acuoso (2 N, 50 ml), hidróxido sódico acuoso (2 N, 50 ml), y los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo el gel de sílice con hexano:acetato de etilo [96:4] para dar un aceite (1,12 g, 70%); δ_{H} (300 MHz, CDCl₃) 7,4 (2H, s, Ar), 6,9 (1H, t, Ar), 6,60 (1H, dd, Ar), 3,91 (3H, s, OCH₃).

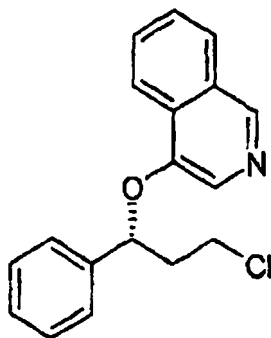
e) *4-Fluoro-7-metoxi-2,3-dihidrobenzo[b]tiofeno*

A una solución de 4-fluoro-7-metoxi-1-benzotiofeno (1,55 g, 8,5 mmol, 1 eq) en ácido trifluoroacético (40 ml) se añadió trietilsilano (3,40 ml, 21,25 mmol, 2,5 eq). La mezcla se calentó a 60°C durante 48 horas, después se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se separó a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida con un gradiente de cloroformo en heptano al 40-60% para dar 1,24 g, 80% de material de partida recuperado y 199 mg, 13% de rendimiento del compuesto del título en forma de un aceite incoloro: δ_{H} (300 MHz, CDCl₃) 3,78-6,58 (2H, m, ArH), 3,82 (3H, s, CH₃) y 3,44-3,30 (4H, m, SCH₂CH₂).

f) *4-Fluoro-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-7-ol*

Una desmetilación con BBr₃ de 4-fluoro-7-metoxi-2,3-dihidrobenzo[b]tiofeno similar a la descrita para el 4-hidroxibenzotiazol proporciona el compuesto del título en forma de un sólido marrón, 251 mg; δ_{H} (300 MHz, CDCl₃) 6,57-6,48 (2H, m, ArH), 4,67 (1H, s ancho, OH) y 3,43-3,23 (4H, m, SCH₂CH₂).

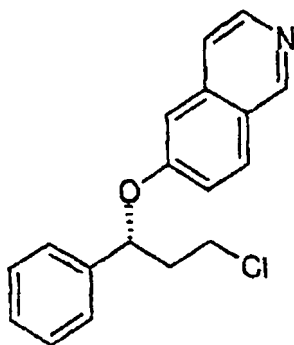
4-[(3R)-3-Cloro-1-fenil-propoxi]-isoquinolina



Se añade 4,4-(dimetil-1,1-dióxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-trifenil-fosfonio (547 mg, 1,4 mmol, 1,2 equiv. Preparado como se describe en *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 2289.) a una solución agitada de (S)-(-)-3-cloro-1-fenil-1-propanol (306 mg, 1,17 mmol, 1 equiv.) e isoquinolin-4-ol (206 mg: 1,42 mmol, 1,2 equiv. preparado como se describe en *Tetrahedron*, **1963**, 19, 827-832) en tolueno seco (11 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 18 h. Se añade acetato de etilo, agua y salmuera, se separan las capas, y la capa acuosa se extrae con acetato de etilo (3 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera (2 veces), se secan sobre sulfato magnésico anhidro, se filtran y se concentran a presión reducida. La purificación por cromatografía líquida de presión media eluyendo con acetato de etilo en hexanos 0-50% proporciona el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (163 mg, 47%): δ_{H} (CDCl₃, 400 MHz): 2,32-2,42 (m, 1H), 2,66-2,71 (m, 1H), 3,64-3,72 (m, 1H), 3,82-3,91 (m, 1H), 5,67 (dd, 1H, $J = 9,5$ Hz), 7,25-7,37 (m, 3H), 7,40-7,46 (m, 2H), 7,62 (ddd, $J = 7,7,2$ Hz), 7,73 (ddd, 1H, $J = 7,7,1$ Hz), 7,91 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,93 (s, 1H), 8,33 (dd, 1H, $J = 8,1$ Hz), 8,83 (s, 1H).

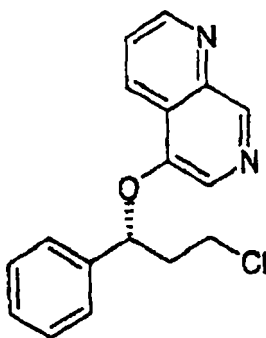
Se prepararon de forma similar

6-[(3R)-3-Cloro-1-fenil-propoxi]-isoquinolina



En forma de un aceite amarillo pálido: δ_{H} (CDCl₃, 400 MHz): 2,25-2,35 (m, 1H), 2,50-2,60 (m, 1H), 3,60-3,69 (m, 1H), 3,80-3,90 (m, 1H), 5,58 (dd, 1H, $J = 9,5$ Hz), 6,96 (d, 1H, $J = 2$ Hz), 7,23-7,47 (m, 7H), 7,84 (d, 1H, $J = 10$ Hz), 8,36 (s ancho, 1H), 9,01 (s ancho, 1H).

5-[(3R)-3-Cloro-1-fenil-propoxi]-[1,7]naftiridina

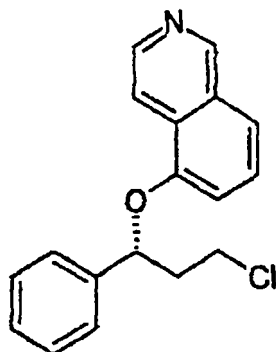


El uso del [1,7]naftiridin-5-ol (preparado como se describe en *Liebigs Annalen Der Chemie*, **1979**, 443-445) proporciona el compuesto del título en forma de un aceite gomoso amarillo (349 mg, 74%): δ_{H} (CDCl₃, 400 MHz): 2,32-

ES 2 274 286 T3

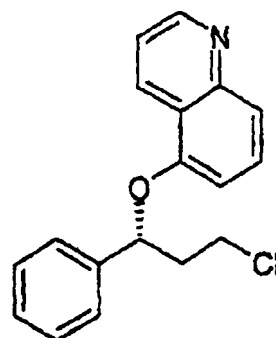
2,43 (m, 1H), 2,60-2,71 (m, 1H), 3,60-3,67 (m, 1H), 3,78-3,87 (m, 1H), 5,67 (dd, 1H, $J = 8,5$ Hz), 7,25-7,45 (m, 5H), 7,63 (dd, 1H, $J = 9,5$ Hz), 8,02 (s ancho, 1H), 8,65 (dd, 1H, $J = 9,1$ Hz), 9,02 (dd, 1H, $J = 5,1$ Hz), 9,09 (s ancho, 1H).

5-[(3R)-3-Cloro-fenil-propoxi]-1-isoquinolina



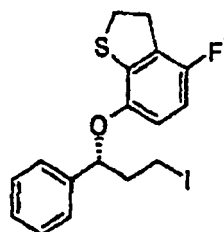
El uso de la 5-hidroxi-isoquinolina (comercialmente disponible en Aldrich Chemical Company) proporciona el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (550 mg, 74%): δ_H (CDCl₃, 400 MHz): 2,31-2,42 (m, 1H), 2,60-2,70 (m, 1H), 3,64-3,72 (m, 1H), 3,82-3,91 (m, 1H), 5,63 (dd, 1H, $J = 8,5$ Hz), 6,89 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,26-7,44 (m, 6H), 7,51 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 8,18 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 8,57 (d, m, $J = 6$ Hz), 9,21 (d ancho, 1H).

5-[(3R)-3-Cloro-1-fenil-propoxi]-quinolina



El uso de 5-quinolinol (comercialmente disponible en Aldrich Chemical Company) proporciona el compuesto del título en forma de una espuma incolora (93 mg, 40%): δ_H (CDCl₃, 400 MHz): 2,24,2,34 (m, 1H), 2,52-2,62 (m, 1H), 3,55-3,63 (m, 1H), 3,74-3,82 (m, 1H), 5,54 (dd, 1H, $J = 8,4$ Hz), 6,65 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,18-7,40 (m, 7H), 7,56 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 8,63 (ddd, 1H, $J = 8,1,1$ Hz), 8,84 (dd, 1H, $J = 5,2$ Hz).

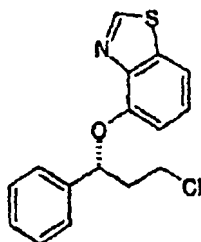
(1R)-4-Fluoro-7-(3-yodo-1-fenil-propoxi)-2,3-dihidrobenzo[b]tiofeno



El uso del (S)-1-yodo-3-fenil-3-propanol con 4-fluoro-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-7-ol, para dar 243 mg del compuesto del título en forma de un sólido incoloro: δ_H (300 MHz, CDCl₃) 7,32-7,12 (5H, m, 3-ArH), 6,46-6,27 (3H m, ArH), 5,15-5,06 (1H, m, CHO), 3,43-3,11 (6H, m, CH₂CH₂I y SCH₂CH₂), 2,50-2,31 (1H, m, CHHCH₂) y 2,27-2,09 (1H, m, CHHCH₂).

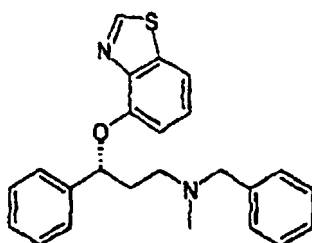
ES 2 274 286 T3

4-[(1R)-3-Cloro-1-fenilpropil]oxi-1-benzotiazol



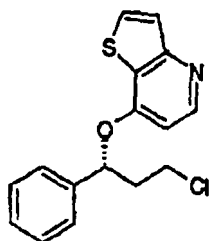
En forma de un aceite incoloro (200 mg, 100%); $R_f = 0,40$ en hexano:éter [1:1]; δ_H (300 MHz, $CDCl_3$) 8,95 (1H, s, Ar), 7,49-6,81 (8H, m, Ar), 5,73-5,68 (1H, m, CHO), 3,94-3,91 (1H, m, CH), 3,72-3,67 (1H, m, CH), 2,73-2,71 (1H, m, CHH), 2,40-2,30 (1H, m, CHH).

(3R)-3-(1,3-Benzotiazol-4-iloxi)-N-metil-3-fenil-N-(fenilmetil)-propan-1-amina



Se añadió *N*-metilbencilamina (100 μ l, 0,79 mmol) a una suspensión agitada de 4-[(1R)-3-cloro-1-fenilpropil]oxi-1-benzotiazol (200 mg, 0,658 mmol) y K_2CO_3 (450 mg, 3,29 mmol) y yoduro potásico (110 mg, 0,658 mmol) en MeCN (20 ml). La suspensión resultante se agitó a 60°C durante 48 h. Después de este periodo de tiempo, la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con agua (aprox. 50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$) y el disolvente se separó a vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo el gel de sílice con DCM:MeOH [97,5:2,5] a DCM:MeOH [9:1] para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color tostado (180 mg, 70%); $R_f = 0,40$ en DCM:MeOH [9:1]; δ_H (300 MHz, $CDCl_3$) 8,90 (1H, s, Ar), 7,45-6,77 (13H, m, Ar), 5,64-5,59 (1H, m, CHO), 3,46 (2H, dd, CH_2), 2,78-2,68 (1H, m, CH), 2,53-2,44 (2H, m, CH_2), 2,21 (3H, s, CH_3), 2,14-2,11 (1H, m, CH).

7-[(1R)-(3-Cloro-1-fenil-propoxi)1-tieno[3,2-*b*]piridina



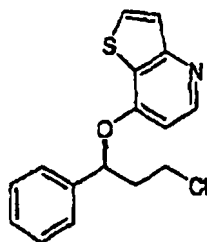
Se agitó el (S)-(-)-3-cloro-1-fenil-propanol (1 g, 5,8 mmol) y tieno[3,2-*b*]piridin-7-ol (1,15 g, 7,6 mmol, comercialmente disponible en Aldrich Chemical Company) en THF seco (6 ml) en atmósfera inerte de nitrógeno. Se añadieron PPh_3 (1,99 g, 7,6 mmol) seguido de DEAD (1 ml, 7,6 mmol) y la solución resultante se dejó agitar durante 72 h adicionales mientras se calentaba a 40°C antes de separar el disolvente a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo el gel de sílice con hexano:acetato de etilo [100:0 a 1:3] para dar el compuesto del título (1,38 g, 78%); espectro de masas (pulverización iónica): $m/z = 304,05$ ($m+1$).

Se prepararon de forma similar

ES 2 274 286 T3

7-[(1S)-(3-Cloro-1-fenil-propoxi)]-tieno[3,2-b]piridina

5

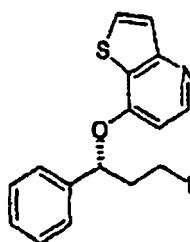


10

15 El uso de la (R)-(+)-3-cloro-1-fenil-1-propanol, tieno[3,2-b]piridin-7-ol (comercialmente disponible en Aldrich Chemical Company), PBU₃, y ADPP dio el compuesto del título (0,71 g, 54%); Espectro de masas (pulverización iónica): m/z = 304,06 (m+1).

7-[(1R)-(3-Yodo-1-fenil-propoxi)]-tieno[3,2-b]piridina

20



25

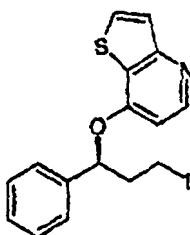
30 A una solución de 7-[(1R)-(3-cloro-1-fenil-propoxi)]-tieno[3,2-b]piridina (703 mg, 2,3 mmol) en 15 ml de acetona se añadió NaI (3,5 g, 23 mmol). La solución resultante se dejó agitar a 55°C durante 18 h antes de separar la acetona a vacío. El residuo se recogió en CH₂Cl₂ y agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo 2 veces más con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo el gel de sílice con hexano:acetato de etilo [100:0 a 1:1] para dar el compuesto del título (0,79 g, 87%); espectro de masas (pulverización iónica): m/z = 395,98 (m+1).

35

Se prepararon de forma similar

7-[(1S)-(3-Yodo-1-fenil-propoxi)]-tieno[3,2-b]piridina

40



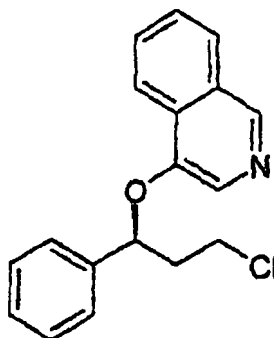
45

50 El uso de 7-[(1S)-(3-cloro-1-fenil-propoxi)]-tieno[3,2-b]piridina dio el compuesto del título (0,22 g, 71%); Espectro de masas (pulverización iónica): m/z = 395,99 (m+1).

50

4-[(3S)-3-Cloro-1-fenil-propoxi]-isoquinolina

55



60

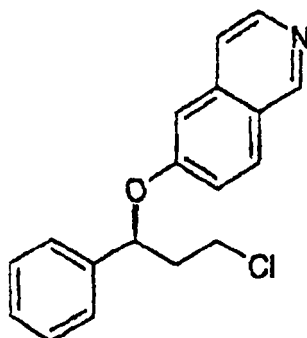
65

ES 2 274 286 T3

Se añade 4,4-(dimetil-1,1-dióxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-trifenil-fosfonio (790 mg, 2,0 mmol, 1,3 equiv.) a una solución agitada de (*R*)-(+)-3-cloro-1-fenil-1-propanol (404 mg, 1,54 mmol, 1 equiv) e isoquinolin-4-ol (293 mg, 2,0 mmol, 1,3 equiv., preparado como se describe en *Tetrahedron*, 1963, 19, 827-832) en tolueno seco (15 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 18 h. Se añade acetato de etilo, agua y salmuera, se separan las capas, y se extrae la capa acuosa con acetato de etilo (3 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera (2 veces), se secan sobre sulfato magnésico anhidro, se filtran y se concentran a presión reducida. La purificación por cromatografía líquida a presión media eluyendo con acetato de etilo en hexanos al 0-20% da el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (229 mg, 50%): δ_{H} (CDCl₃, 400 MHz): 2,32-2,42 (m, 1H), 2,66-2,71 (m, 1H), 3,64-3,72 (m, 1H), 3,82-3,91 (m, 1H), 5,67 (dd, 1H, $J = 9, 5$ Hz), 7,25-7,37 (m, 3H), 7,40-7,46 (m, 2H), 7,62 (ddd, 1H, $J = 7, 7, 2$ Hz), 7,73 (ddd, 1H, $J = 7, 7, 1$ Hz), 7,91 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,93 (s, 1H), 8,33 (dd, 1H, $J = 8, 1$ Hz), 8,83 (s, 1H).

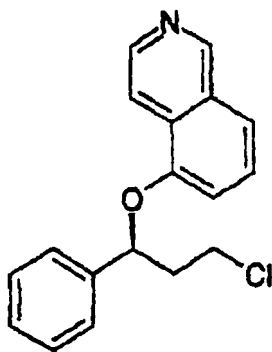
Se prepararon de forma similar

6-[(3*S*)-3-Cloro-1-fenil-propoxi]-isoquinolina



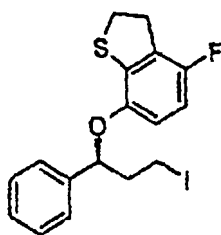
En forma de un aceite amarillo pálido: δ_{H} (CDCl₃, 400 MHz): 2,25-2,35 (m, 1H), 2,50-2,60 (m, 1H), 3,60-3,69 (m, 1H), 3,80-3,90 (m, 1H), 5,58 (dd, 1H, $J = 9, 5$ Hz), 6,96 (d, 1H, $J = 2$ Hz), 7,23-7,47 (m, 7H), 7,84 (d, 1H, $J = 10$ Hz), 8,36 (s ancho, 1H), 9,01 (s ancho, 1H).

5-[(3*S*)-3-Cloro-1-fenil-propoxi]-isoquinolina



En forma de un aceite incoloro (320 mg, 56%): δ_{H} (CDCl₃, 400 MHz): 2,31-2,42 (m, 1H), 2,60-2,70 (m, 1H), 3,64-3,72 (m, 1H), 3,82-3,91 (m, 1H), 5,63 (dd, 1H, $J = 8,5$ Hz), 6,89 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,26-7,44 (m, 6H), 7,51 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 8,18 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 8,57 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 9,21 (d ancho, 1H).

(1*S*)-4-Fluoro-7-(3-yodo-1-fenil-propoxi)-2,3-dihidrobenzo[*b*]tiofeno

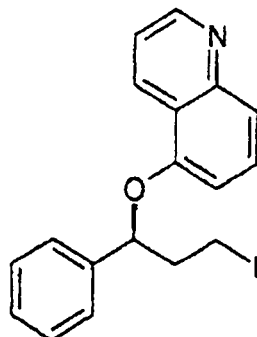


El uso del (*R*)-1-yodo-3-fenil-3-propanol con 4-fluoro-2,3-dihidrobenzo[*b*]tiofen-7-ol, da 242 mg del compuesto del título en forma de un sólido incoloro: δ_{H} (300 MHz, CDCl₃) 7,32-7,12 (5H, m, 3-ArH), 6,46-6,27 (3H, m, ArH),

ES 2 274 286 T3

5,15-5,06 (1H, m, CHO), 3,43-3,11 (6H, m, CH₂CH₂HI y SCH₂CH₂), 2,50-2,31 (1H, m, CHHCH₂I) y 2,27-2,09 (1H, m, CHHCH₂I).

5-[(3S)-3-Yodo-1-fenil-propoxi]-quinolina

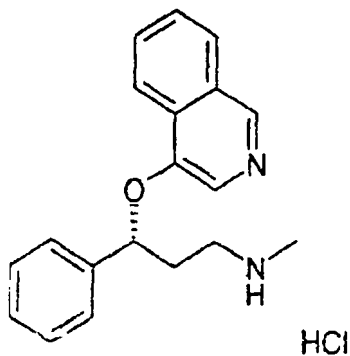


Se añade ADDP (434 mg, 1,72 mmol, 1,5 equiv.) a una solución agitada de (*R*)-(+)-3-yodo-1-fenil-1-propanol (404 mg, 1,54 mmol, 1 equiv.), tri-*n*-butil-fosfina (428 μ l, 1,72 mmol, 1,5 equiv.), y 5-hidroxiisoquinolina (249 mg, 1,72 mmol, 1,5 equiv., comercialmente disponible en Aldrich Chemical Company) en tolueno seco (17 ml) y se agita a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida y el residuo bruto así obtenido se purifica por cromatografía líquida de presión media eluyendo con acetato de etilo:hexanos 1:1 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (298 mg, 67%): δ_{H} (CDCl₃, 400 MHz): 2,40-2,50 (m, 1H), 2,62-2,72 (m, 1H), 3,25-3,35 (m, 1H), 3,38-3,48 (m, 1H), 5,50 (dd, 1H, $J = 8,4$ Hz), 6,73 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,23-7,49 (m, 7H), 7,66 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 8,73 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 8,92 (dd, 1H, $J = 4, 2$ Hz).

En la siguiente sección se describe la síntesis de compuestos de la presente invención.

Ejemplo de referencia 1

Hidrocloruro de [(3R)-3-(Isoquinolin-4-iloxi)-3-fenil-propil]-metil-amina



Se añade metilamina (3 ml, al 40% en peso en agua) a una solución de 4-[(3R)-cloro-1-fenil-propoxi]-isoquinolina (163 mg, 0,546 mmol) en 1,4-dioxano (7 ml) en un tubo cerrado con tapa superior de rosca con paredes gruesas, se cierra el tubo y se calienta a 110°C toda la noche. La mezcla se enfría y se concentra a presión reducida. A la purificación por cromatografía líquida a presión media eluyendo con NH₃/MeOH 2 N en diclorometano al 0-5% le sigue la formación de la sal de HCl por disolución en metanol (5 ml), adición de cloruro amónico sólido (23,4 mg, 0,437 mmol) y tratamiento con ultrasonidos durante 15-20 minutos. La mezcla se concentra a presión reducida y el residuo se disuelve en agua, se congela a -78°C, y se liofiliza para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (143 mg, 80%): δ_{H} (CDCl₃, 400 MHz): 2,50-2,62 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,70-2,81 (m, 1H), 3,17-3,27 (m, 2H), 5,75 (dd, 1H, $J = 8, 5$ Hz), 7,19-7,30 (m, 3H), 7,41 (d, 2H, $J = 6$ Hz), 7,59 (dd, 1H, $J = 7, 7$ Hz), 7,74 (dd, 1H, $J = 8, 8$ Hz), 7,84 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,93 (s, 1H), 8,32 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 8,73 (s, 1H), 9,88 (s ancho, 2H).

Se prepararon de forma similar

ES 2 274 286 T3

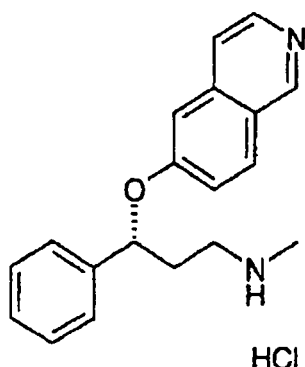
Ejemplo de referencia 2

Hidrocloruro de [(3R)-3-(Isoquinolin-6-iloxi)-3-fenil-propil]-metil-amina

5

10

15



20 En forma de un sólido blanquecino (172 mg, 40%): δ_H (CDCl₃, 400 MHz): 2,43-2,63 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 3,10-3,25 (m, 2H), 5,62 (dd, 1H, $J = 8, 4$ Hz), 6,91 (d, 1H, $J = 2$ Hz), 7,20-7,43 (m, 7H), 7,78 (d, 1H, $J = 10$ Hz), 8,32 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 9,01 (s, 1H).

Ejemplo 3

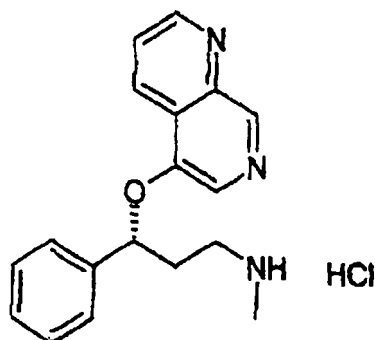
25

Hidrocloruro de metil-[(3R)-3-([1,7]naftiridin-5-iloxi)-3-fenil-propil]-amina

30

35

40



45 En forma de un sólido (175 mg, 32%): δ_H (CDCl₃, 400 MHz): 2,50-2,65 (m, 1H), 2,68-2,82 (m, 1H), 2,69 (s, 3H), 3,15-3,30 (m, 2H), 5,79 (dd, 1H, $J = 8, 5$ Hz), 7,20-7,33 (m, 3H), 7,37-7,47 (m, 2H), 7,61 (dd, 1H, $J = 9,4$ Hz), 8,06 (s ancho, 1H), 8,66 (dd, 1H, $J = 9, 1$ Hz), 8,98 (dd, 1H, $J = 4,1$ Hz), 9,00 (s ancho, 1H), 9,83 (s ancho, 2H).

45

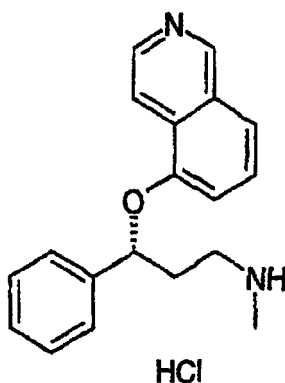
Ejemplo 4

Hidrocloruro de [(3R)-3-(isoquinolin-5-iloxi)-3-fenil-propil]-metil-amina

50

55

60

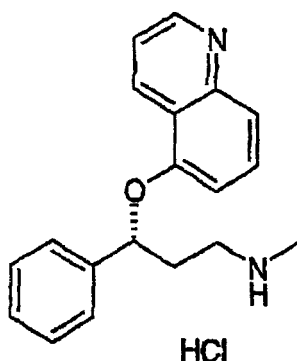


65 En forma de un sólido (211 mg, 50%): δ_H (CDCl₃, 400 MHz): 2,50-2,63 (m, 1H), 2,64-2,80 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 3,15-3,30 (m, 2H), 5,69 (dd, 1H, $J = 8, 5$ Hz), 6,86 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,20-7,33 (m, 4H), 7,38 (d, 2H, $J = 7$ Hz), 7,45 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 8,16 (s ancho, 1H), 8,53 (s ancho, 1H), 9,20 (s ancho, 1H), 9,85 (s ancho, 2H).

ES 2 274 286 T3

Ejemplo 5

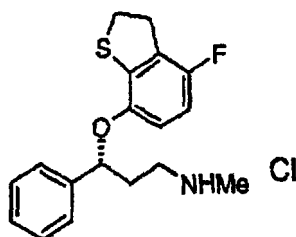
Hidrocloruro de metil-[(3R)-3-fenil-3-(quinolin-5-iloxi)-propil]-amina



En forma de un sólido (149 mg, 71%): δ_{H} (CDCl_3 , 400 MHz): 2,51-2,78 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 3,15-3,27 (m, 2H), 5,63 (dd, 1H, $J = 8,4$ Hz), 6,70 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,20-7,50 (m, 7H), 7,63 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 8,74 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 8,84 (d ancho, 1H, $J = 3$ Hz), 9,82 (s ancho, 2H).

Ejemplo 6

Hidrocloruro de (3R)-[3-(4-Fluoro-2,3-dihidrobenczo[b]tiofen-7-iloxi)-3-fenilpropil]-metil-amina

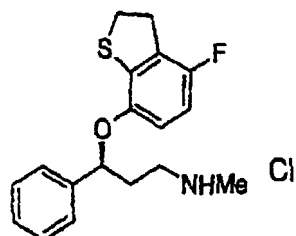


Se preparó de forma similar excepto que se agitó metilamina acuosa (al 40% en peso) a temperatura ambiente (1R)-4-fluoro-7-(3-yodo-1-fenil-propoxi)-2,3-dihidrobenczo[b]tiofeno en THF. La sal de hidrocloreuro se formó por adición de ácido clorhídrico en éter dietílico 1 M (1 eq.) a una solución del compuesto en éter dietílico. La filtración del sólido dio 111 mg de un sólido blanco cristalino: δ_{H} (300 MHz, CDCl_3) 9,61 (1H, s ancho, NH), 7,41-7,20 (5H, m, ArH), 6,51-6,32 (2H, m, ArH), 5,40-5,32 (1H, m, CHO), 3,47-3,25 (4H, m, SCH_2CH_2), 3,25-3,15 (2H, m, 1- CH_2), 2,70 (3H, s, NHCH_3) y 2,58-2,31 (2H, m, 2- CH_2).

Se prepararon de forma similar

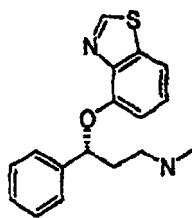
Ejemplo 7

Hidrocloruro de (3S)-[3-(4-Fluoro-2,3-dihidrobenczo[b]tiofen-7-iloxi)-3-fenilpropil]-metil-amina



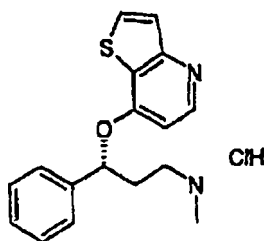
Para dar 101 mg de un sólido blanco cristalino; δ_{H} (300 MHz, CDCl_3) 9,61 (1H, s ancho, NH), 7,41-7,20 (5H, m, ArH), 6,51-6,32 (2H, m, ArH), 5,40-5,32 (1H, m, CHO), 3,47-3,25 (4H, m, SCH_2CH_2), 3,25-3,15 (2H, m, 1- CH_2), 2,70 (3H, s, NHCH_3) y 2,58-2,31 (2H, m, 2- CH_2).

Ejemplo 8

(3R)-3-(1,3-Benzotiazol-4-iloxi)-N-metil-3-fenil-propan-1-amina

A una suspensión agitada de (3R)-3-(1,3-benzotiazol-4-iloxi)-N-metil-3-fenil-N-(fenilmetil)propan-1-amina (0,18 g, 0,463 mmol) en DCM seco (10 ml) y dietilamina soportada sobre polímero [PS-DIEA] (0,39 g, 3,56 mmol/g, 1,38 mmol) se añadió cloroformiato de 1-cloroetilo (0,25 ml, 2,3 mmol), la suspensión resultante se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y el PS-DIPEA se separó por filtración. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se volvió a disolver en MeOH (10 ml) y se calentó a reflujo durante 4 horas más. Después de este periodo de tiempo la reacción se concentró a vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo el gel de sílice con DCM:MeOH [9:1] para dar la base libre (136 mg, 98%). $R_f = 0,36$ DCM:MeOH [9:1]; δ_H (300 MHz, $CDCl_3$) 9,07 (1H, s, Ar), 7,60-6,66 (8H, m, Ar), 5,39 (1H, dd, CHO), 3,49-3,45 (1H, m, CHH), 3,31-3,20 (1H, m, CHH), 2,88 (3H, s, CH_3), 2,68-2,62 (1H, m, CHH), 2,51-2,47 (1H, m, CHH).

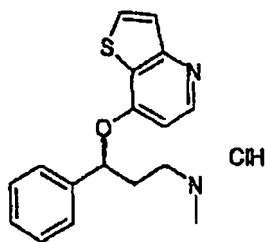
Ejemplo 9

Hidrocloruro de metil-[(3R)-3-fenil-3-(tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-propil]-amina

Se añadió etilamina (al 40% en agua, 7 ml) a una solución de 7-[(1R)-(3-yodo-1-fenil-propoxi)]-tieno[3,2-b]piridina (110 mg, 0,28 mmol) en EtOH (5 ml), la solución resultante se agitó a t.a. durante 4 h. El disolvente se separó a vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo el gel de sílice con CH_2Cl_2 : MeOH (NH_3 2 M) [100:0 a 10:1] para dar la base libre del compuesto del título (153 mg, 77%). El residuo resultante se disolvió en MeOH (5 ml) y se añadió NH_4Cl . La mezcla se trató con ultrasonidos a temperatura ambiente durante 10 min y después se separó el disolvente a vacío. El residuo se disolvió en MeCN (0,5 ml) y agua (1 ml), después esta solución se congeló por inmersión en un baño de hielo seco:acetona, el material congelado resultante se liofilizó toda la noche para dar el compuesto objetivo en forma de un sólido blanco mullido: Punto de fusión del compuesto del título: 120,4°C.

Se prepararon de forma similar

Ejemplo 10

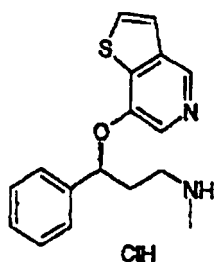
Hidrocloruro de metil-[(3S)-3-fenil-3-(tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-propil]-amina

Para dar el compuesto del título (120 mg, 80%); Punto de fusión: 118,2°C.

ES 2 274 286 T3

Ejemplo 11

Hidrocloruro de metil-[(3S)-3-fenil-3-(tieno[3,2-c]piridin-7-iloxi)-propil]-amina

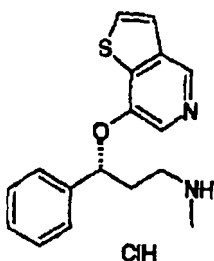


Se agitó (*R*)-(+)-3-yodo-1-fenil-1-propanol (0,68 g, 2,6 mmol) y tieno[3,2-*c*]piridin-7-ol (0,30 g, 1,98 mmol) en THF seco (8 ml) en atmósfera inerte de nitrógeno. Se añadió reactivo de Merck (4,4-(dimetil-1,1-dióxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-trifenil-fosfonio) (1,06 g, 2,6 mmol) y la suspensión resultante se dejó agitar durante 120 h adicionales a t.a. antes de separar el disolvente a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo el gel de sílice con hexano:acetato de etilo [100:0 a 1:1] para dar el compuesto de yodo intermedio (0,183 g, 23%). Este residuo se recogió inmediatamente en 10 ml de NH₃ 2 M en THF y se agitó durante 4 h. El disolvente se separó a vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo el gel de sílice con CH₂Cl₂: MeOH (NH₃ 2 M) [100:0 a 3:1] para dar la base libre del compuesto del título (29,2 mg, 22%). El residuo resultante se disolvió en MeOH (5 ml) y se añadió NH₄Cl. La mezcla se trató con ultrasonidos a temperatura ambiente durante 10 min y después se separó el disolvente a vacío. El residuo se disolvió en MeCN (0,5 ml) y agua (1 ml), después esta solución se congeló por inmersión en un baño de hielo seco:acetona, y el material congelado resultante se liofilizó toda la noche para dar el compuesto objetivo en forma de un sólido blanco mullido: espectro de masas (pulverización iónica): $m/z = 299,12$ ($m+1$).

Se prepararon de forma similar

Ejemplo 12

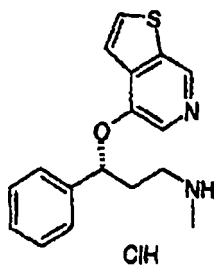
Hidrocloruro de metil-[(3R)-3-fenil-3-(tieno[3,2-c]piridin-7-iloxi)-propil]-amina



Dio el compuesto del título (49,5 mg, 41%); espectro de masas (pulverización iónica): $m/z = 299,12$ ($m+1$).

Ejemplo 13

Hidrocloruro de metil-[(3R)-3-fenil-3-(tieno[2,3-c]piridin-4-iloxi)-propil]-amina



Dio el compuesto del título en forma de un sólido (38 mg, 29%): Punto de fusión: 68,1°C.

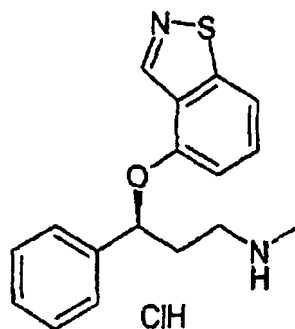
Ejemplo 14

Hidrocloruro de [3-(Benzo[d]isotiazol-4-iloxi)-3-fenil-propil]-metil-amina

5

10

15



Dio el compuesto del título (206 mg, 62%); Espectro de masas (pulverización iónica): $m/z = 299,1$ ($m+1$).

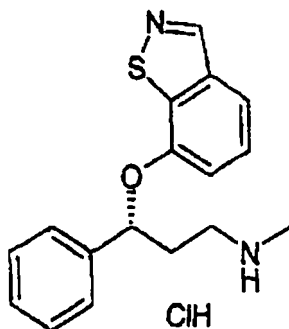
Ejemplo 15

Hidrocloruro de [3-(Benzo[d]isotiazol-7-iloxi)-3-fenil-propil]-metil-amina

25

30

35



Dio el compuesto del título (17 mg, 22%); Espectro de masas (pulverización iónica): $m/z = 299,1$ ($m+1$).

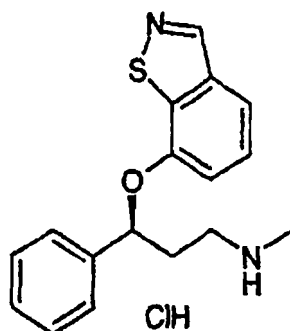
Ejemplo 16

Hidrocloruro de (S)-[3-(Benzo[d]isotiazol-7-iloxi)-3-fenil-propil]-metil-amina

45

50

55



Dio el compuesto del título (85 mg, 50%); Espectro de masas (pulverización iónica): $m/z = 299,1$ ($m+1$).

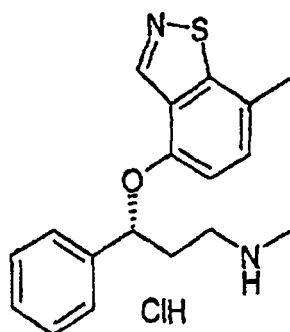
60

65

ES 2 274 286 T3

Ejemplo 17

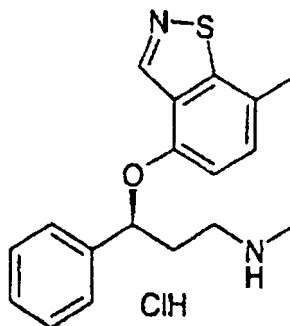
Hidrocloruro de (R)-metil-[3-(7-metil-benzo[d]isotiazol-4-iloxi)-3-fenil-propil]-metil-amina



Dio el compuesto del título (77 mg, 32%); Espectro de masas (pulverización iónica): $m/z = 313,1$ ($m+1$).

Ejemplo 18

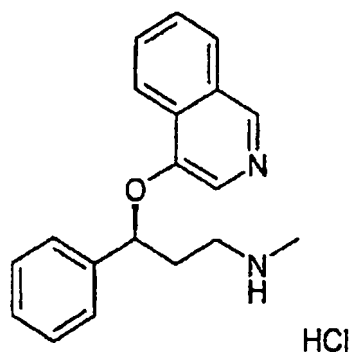
Hidrocloruro de (S)-metil-[3-(7-metil-benzo[d]isotiazol-4-iloxi)-3-fenil-propil]-metil-amina



Dio el compuesto del título (71 mg, 34%); Espectro de masas (pulverización iónica): $m/z = 313,1$ ($m+1$).

Ejemplo de referencia 19

Hidrocloruro de [(3S)-3-(isoquinolin-4-iloxi)-3-fenil-propil]-metil-amina



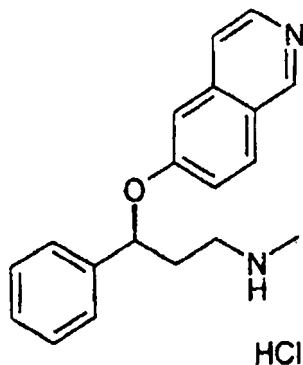
Se añade metilamina (3 ml, al 40% en peso en agua) a una solución de 4-[(3S)-cloro-1-fenil-propoxi]-isoquinolina (229 mg, 0,769 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) en un tubo cerrado con tapa de rosca y con paredes gruesas, se cerró el tubo, y se calentó a 110°C toda la noche. La mezcla se enfría y se concentra a presión reducida. A la purificación por cromatografía líquida a presión media eluyendo con NH_3/MeOH 2 N en diclorometano al 0-4% le sigue la formación de la sal de HCl disolviendo en metanol (3 ml), añadiendo cloruro amónico sólido (30,8 mg, 0,576 mmol) y se trató por ultrasonidos durante 15-20 minutos. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en agua, se congeló a -78°C, y se liofilizó para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (185 mg, 73%): δ_{H} (CDCl_3 , 400 MHz): 2,50-2,62 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,70-2,81 (m, 1H), 3,17-3,27 (m, 2H), 5,75 (dd, 1H, $J = 8,5$ Hz), 7,19-7,30 (m, 3H), 7,41 (d, 2H, $J = 6$ Hz), 7,59 (dd, 1H, $J = 7,7$ Hz), 7,74 (dd, 1H, $J = 8,8$ Hz), 7,84 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,93 (s, 1H), 8,32 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 8,73 (s, 1H), 9,88 (s ancho, 2H).

ES 2 274 286 T3

Se prepararon de forma similar

Ejemplo de referencia 20

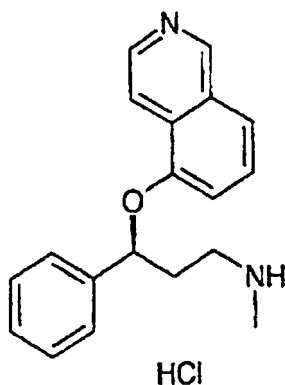
5 *Hidrocloreto de [(3S)-3-(isoquinolin-6-iloxi)-3-fenil-propil]-metil-amina*



En forma de un sólido de color blanquecino (270 mg, 37%): δ_{H} (CDCl₃, 400 MHz): 2,43-2,63 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 3,10-3,25 (m, 2H), 5,62 (dd, 1H, $J = 8,4$ Hz), 6,91 (d, 1H, $J = 2$ Hz), 7,20-7,43 (m, 7H), 7,78 (d, 1H, $J = 10$ Hz), 8,32 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 9,01 (s, 1H).

25 Ejemplo 21

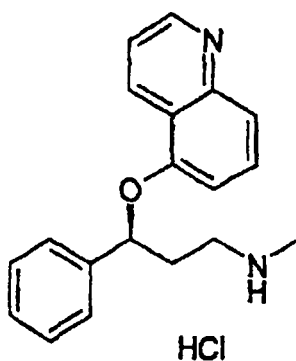
[(3S)-3-(Isoquinolin-5-iloxi)-3-fenil-propil]-metil-amina



45 En forma de un sólido (353 mg, 98%): δ_{H} (CDCl₃, 400 MHz): 2,50-2,63 (m, 1H), 2,64-2,80 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 3,15-3,30 (m, 2H), 5,69 (dd, 1H, $J = 8, 5$ Hz), 6,86 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,20-7,33 (m, 4H), 7,38 (d, 2H, $J = 7$ Hz), 7,45 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 8,16 (s ancho, 1H), 8,53 (s ancho, 1H), 9,20 (s ancho, 1H), 9,85 (s ancho, 2H).

Ejemplo 22

50 *Hidrocloreto de metil-[(3S)-3-fenil-3-(quinolin-5-iloxi)-propil]-amina*



ES 2 274 286 T3

Se añade metilamina (al 40% en peso en agua, 5 ml) a una solución de 5-[(3S)-yodo-1-fenil-propoxi]-quinolina (200 mg, 0,51 mmol, 1 equiv.) en THF (1 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida y se purifica por cromatografía líquida a presión media eluyendo con NH₃/MeOH 2 N en diclorometano al 0-8%, a la que le sigue la formación de la sal de HCl por disolución en metanol, adición de cloruro amónico sólido (9,5 mg, 0,18 mmol) y se trata con ultrasonidos durante 15-20 minutos. La mezcla se concentra a presión reducida y el residuo se disuelve en agua, se congela a -78°C, y se liofiliza para dar el compuesto del título en forma de un sólido (65 mg, 35%): δ_H (CDCl₃, 400 MHz): 2,51-2,78 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 3,15-3,27 (m, 2H), 5,63 (dd, 1H, $J = 8,4$ Hz), 6,70 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,20-7,50 (m, 7H), 7,63 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 8,74 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 8,84 (d ancho, $J = 3$ Hz), 9,82 (s ancho, 2H).

Los compuestos de la presente invención se pueden usar como medicamentos en medicina humana o veterinaria. Los compuestos se pueden administrar por diferentes vías, por ejemplo, por las vías oral o rectal, tópica o parenteral, por ejemplo por inyección, y normalmente se usan en forma de una composición farmacéutica.

Tales composiciones se pueden preparar por procedimientos conocidos en la técnica farmacéutica y normalmente comprenden al menos un compuesto activo asociado con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Cuando se preparan las composiciones de la presente invención, normalmente el principio activo se mezclará con un vehículo o se diluirá con un vehículo y/o se encerrará en un vehículo, que puede estar, por ejemplo, en forma de una cápsula, sobre, papel u otro recipiente. Cuando el vehículo sirve de diluyente, puede ser un material sólido, semisólido, o líquido que actúa como vehículo, excipiente o medio para el principio activo. Por lo tanto, la composición puede estar en forma de comprimidos, pastillas, sobres, sellos, elixires, suspensiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como sólido o en un medio líquido), pomadas que contienen, por ejemplo hasta 10% en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blanda y dura, supositorios, soluciones y suspensiones para inyección y polvos envasados de forma estéril.

Algunos de los ejemplos de vehículos adecuados son lactosa, dextrosa, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, alquilenglicoles, polietilenglicoles, triacetato de glicerol, gelatina, carbohidratos tales como almidón y vaselina, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábiga, fosfato cálcico, alginatos, goma de tragacanto, gelatina, jarabe, metilcelulosa, hidrobenczoato de metilo y propilo, talco, estearato magnésico y aceite mineral. Los compuestos de fórmula (I) también se pueden liofilizar y los liofilizados obtenidos se pueden usar, por ejemplo, para la producción de preparaciones para inyección. Las preparaciones indicadas se pueden esterilizar y/o pueden contener agentes auxiliares tales como lubricantes, conservantes, estabilizantes y/o agentes humectantes, emulsionantes, sales para afectar a la presión osmótica, sustancias tamponantes, colorantes, agentes saborizantes y/o uno o más compuestos activos adicionales, p. ej. una o más vitaminas. Las composiciones de la invención se pueden formular para proporcionar liberación rápida, sostenida o retardada del principio activo después de la administración al paciente usando procedimientos conocidos en la técnica.

Las composiciones se formulan preferiblemente en una forma de dosificación unitaria, en la que cada dosificación contiene de aproximadamente 5 a aproximadamente 500 mg, más habitualmente de aproximadamente 25 a aproximadamente 300 mg del principio activo. La expresión "forma de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, y cada unidad contiene una cantidad predeterminada del material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, asociado con un vehículo farmacéutico adecuado.

El perfil farmacológico de los presentes compuestos se puede demostrar como sigue. Los compuestos preferidos de la presente invención presentan un valor de K_i menor que 1 μ M en los transportadores de serotonina y norepinefrina, determinado usando ensayos de proximidad por centelleo descritos a continuación. Los compuestos más preferidos de la presente invención presentan un valor de K_i menor que 100 nM en el transportador de serotonina y/o un valor de K_i menor que 100 nM en el transportador de norepinefrina, determinados usando los ensayos de proximidad por centelleo descritos a continuación. Son todavía más preferidos los compuestos de la presente invención que presentan un valor de K_i menor que 100 nM (preferiblemente menor que 50 nM) en el transportador de serotonina y un valor de K_i menor que 100 nM (preferiblemente menor que 50 nM) en el transportador de norepinefrina, determinados usando los ensayos de proximidad por centelleo descritos a continuación. Además, los compuestos preferidos de la presente invención inhiben de forma selectiva los transportadores de serotonina y norepinefrina respecto al transportador de dopamina en un factor de al menos cinco usando los ensayos de proximidad por centelleo descritos a continuación.

Generación de líneas celulares estables que expresan los transportadores de dopamina, norepinefrina y serotonina humanos

Se usaron técnicas de clonación molecular convencionales para generar líneas celulares estables que expresaban los transportadores de dopamina, norepinefrina y serotonina humanos. Se usó la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con el fin de aislar y amplificar cada uno de los tres ADNc de longitud completa a partir de una biblioteca de ADNc adecuada. Los cebadores para la PCR se diseñaron usando los siguientes datos de secuencias publicados:

Transportador de dopamina humano: GenBank M95167. Referencia: Vandenberg D.J., Persico A.M. y Uhl GR. "A human dopamine transporter cDNA predicts reduced glycosylation, displays a novel repetitive element and provides racially-dimorphic TaqI RFLPs". *Molecular Brain Research* (1992) volumen 15, páginas 161-166.

ES 2 274 286 T3

Transportador de norepinefrina humano; GenBank M65105. Referencia: Pacholczyk T., Blakely, R.D. y Amara S.G. "Expression cloning of a cocaine- and antidepressant-sensitive human noradrenaline transporter". *Nature* (1991) volumen 350, páginas 350-354.

5 Transportador de serotonina humano: GenBank L05568. Referencia: Ramamoorthy S., Bauman A.L., Moore K.R., Han H., Yang-Feng T., Chang A.S., Ganapathy V. y Blakely R.D. "Antidepressant- and cocaine-sensitive human serotonin transporter: Molecular cloning, expression, and chromosomal localization". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* (1993) volumen 90, páginas 2542-2546.

10 Los productos de la PCR se clonaron en un vector de expresión de mamífero (p. ej. pcDNA3.1 (Invitrogen)) usando técnicas de ligamiento convencionales. Después las construcciones se usaron para transfectar de forma estable células HEK293 usando un reactivo de lipofección comercialmente disponible (Lipofectamine® - Invitrogen) siguiendo el protocolo del fabricante.

15 *Ensayos de proximidad por centelleo para determinar la afinidad de los ligandos de ensayo en los transportadores de norepinefrina y serotonina*

Los compuestos de la presente invención son inhibidores de la recaptación de norepinefrina y serotonina, y tienen una actividad excelente, por ejemplo, en un ensayo de proximidad por centelleo (p. ej., J. Gobel, D.L. Saussy y A. Goetz, *J. Pharmacol. Toxicol.* (1999), 42,237-244). Así pues, se ha usado la unión de ³H-nisoxetina a los sitios de recaptación de norepinefrina en una línea celular transfectada con ADN que codifica la proteína de unión al transportador de norepinefrina humano y de la misma forma la unión de ³H-citalopram a los sitios de recaptación de serotonina en una línea celular transfectada con ADN que codifica la proteína de unión al transportador de serotonina humano, para determinar la afinidad de los ligandos a los transportadores de norepinefrina y serotonina, respectivamente.

25 *Ensayo de unión de norepinefrina*

Preparación de membrana

30 Se homogeneizaron pastas celulares de producción a gran escala de células HEK-293 que expresan transportadores de norepinefrina humanos clonados, en 4 volúmenes de Tris-HCl 50 mM que contenía NaCl 300 mM y KCl 5 mM, pH 7,4. El homogeneizado se centrifugó dos veces (40.000 g, 10 min, 4°C) con resuspensión del sedimento en 4 volúmenes de tampón Tris-HCl que contenía los reactivos anteriores después de la primera centrifugación y 8 volúmenes después de la segunda centrifugación. El homogeneizado suspendido se centrifugó (100 g, 10 min, 4°C) y se recogió el líquido sobrenadante y se volvió a centrifugar (40.000 g, 20 min, 4°C). El sedimento se volvió a suspender en tampón Tris-HCl que contenía los reactivos anteriores junto con sacarosa al 10% en p/v y fluoruro de fenilmetilsulfonilo (PMSF) 0,1 mM. La preparación de membrana se almacenó en partes alícuotas (1 ml) a -80°C hasta que fuera necesaria. La concentración de proteína de la preparación de membrana se determinó usando un kit de reactivo de ensayo de proteína con ácido bicinonínico (BCA) (disponible en Pierce).

40 *Ensayo de unión de [³H]-nisoxetina*

Se dispuso cada pocillo de una placa de microvaloración de 96 pocillos para que contuviera lo siguiente:

45 50 µl Hidrocloruro de [N-metil-³H]-Nisoxetina 2 nM (70-87 Ci/mmol, de NEN life Science Products)

75 µl Tampón de ensayo (Tris-HCl 50 mM pH 7,4 que contiene NaCl 300 mM y KCl 5 mM)

50 25 µl Compuesto de ensayo, tampón de ensayo (unión total) o despiramina-HCl 10 µM (unión no específica)

50 50 µl Perlas SPA de poli(viniltolueno) recubiertas de aglutinina de germen de trigo (WGA PVT) (Amersham Biosciences RPNQ0001) (10 mg/ml)

55 50 µl Membrana (0,2 mg de proteína por ml)

Las placas de microvaloración se incubaron a temperatura ambiente durante 10 horas antes de la lectura en un contador de centelleo Trilux. Los resultados se analizaron usando un programa de ajuste automático Spline (Multicalc, Packard, Milton Keynes, Reino Unido) para proporcionar los valores de K_i para cada uno de los compuestos de ensayo.

60 *Ensayo de unión de serotonina*

Se ha usado la capacidad de un compuesto de ensayo para competir con el [³H]-citalopram por sus sitios de unión en membranas que contienen el transportador de serotonina humano clonado, como medición de la capacidad del compuesto de ensayo para bloquear la recaptación de serotonina por su transportador específico (Ramamoorthy, S., Giovanetti, E., Qian, Y., Blakely, R., (1998) *J. Biol. Chem.* 273, 2458).

ES 2 274 286 T3

Preparación de membrana

La preparación de membrana es esencialmente similar a la de las membranas que contienen el transportador de norepinefrina descrita antes. La preparación de membrana se almacenó en partes alícuotas (1 ml) a -70°C hasta que fuera necesaria. La concentración de proteína de la preparación de membrana se determinó usando un kit de reactivo de ensayo de proteína con BCA.

Ensayo de unión de [^3H]-citalopram

Se dispuso cada pocillo de una placa de microvaloración de 96 pocillos para que contuviera lo siguiente:

50 μl [^3H]-Citalopram (60-86 Ci/mmol, Amersham Biosciences)

75 μl Tampón de ensayo (Tris-HCl 50 mM pH 7,4 que contiene NaCl 150 mM y KCl 5 mM)

25 μl Compuesto diluido, tampón de ensayo (unión total) o fluoxetina 100 μM (unión no específica)

50 μl Perlas SPA WGA PVT (40 mg/ml)

50 μl Preparación de membrana (0,4 mg de proteína por ml)

Las placas de microvaloración se incubaron a temperatura ambiente durante 10 horas antes de la lectura en un contador de centelleo Trilux. Los resultados se analizaron usando un programa de ajuste automático Spline (Multicalc, Packard, Milton Keynes, Reino Unido) para proporcionar los valores de K_i (nM) para cada uno de los compuestos de ensayo.

Ensayo de unión de dopamina

Se ha usado la capacidad de un compuesto de ensayo para competir con [^3H]-WIN35.428 por sus sitios de unión en membranas de células humanas que contienen el transportador de dopamina humano clonado, como medición de la capacidad de dicho compuesto de ensayo para bloquear la recaptación de dopamina por su transportador específico (Ramamoorthy, y col., véase antes).

Preparación de membrana

Es esencialmente la misma que para las membranas que contienen el transportador de serotonina humano clonado, descrita antes.

Ensayo de unión de [^3H]-WIN35.428

Se dispuso cada pocillo de una placa de microvaloración de 96 pocillos para que contuviera lo siguiente:

50 μl [^3H]-WIN35.428 4 nM (84-87 Ci/mmol, de NEN Life Science Products)

75 μl Tampón de ensayo (Tris-HCl 50 mM pH 7,4 que contiene NaCl 150 mM y KCl 5 mM)

25 μl Compuesto diluido, tampón de ensayo (unión total) o nomifensina 100 μM (unión no específica)

50 μl Perlas SPA PVT WGA (10 mg/ml)

50 μl Preparación de membrana (0,2 mg de proteína por ml)

Las placas de microvaloración se incubaron a temperatura ambiente durante 120 minutos antes de la lectura en un contador de centelleo Trilux. Los resultados se analizaron usando un programa de ajuste automático Spline (Multicalc, Packard, Milton Keynes, Reino Unido) para proporcionar los valores de K_i para cada uno de los compuestos de ensayo.

Ensayo de la formalina en la pata

El efecto analgésico de los compuestos de la invención para el tratamiento del dolor nociceptivo persistente se demostró usando el "ensayo de la formalina" conocido. El ensayo de la formalina es un modelo de activación de la nocicepción persistente inducida por lesión tisular que puede conducir a la sensibilización central (Shibata, M., Ohkubo, T., Takahashi, H., y Inoki, R., "Modified formalin test: Characteristic biphasic pain response," *Pain* (1989) 38: 347-352; and Tjolsen, A., Berge, O.G., Hunskaar, S., Rosland, J.H., and Hole, K., "The formalin test: an evaluation of the method," *Pain* (1992) 51:5-17). Se investigó el efecto de los compuestos de la invención en el comportamiento de lamido de la pata inducido por formalina en la rata, como un índice de activación nociceptiva persistente. En este ensayo la inyección de formalina bajo la piel en la superficie lateral dorsal de la pata trasera de las ratas produce un aumento inmediato e intenso de la actividad espontánea de las fibras C aferentes. Esta activación provoca un comportamiento claramente cuantificable indicativo de dolor, tal como lamer la pata inyectada. La respuesta conductual a la

formalina es bifásica, con una fase temprana que es de corta duración, seguido de una respuesta tónica prolongada o de fase tardía de activación nociceptiva persistente. Actualmente se cree que los mecanismos que producen la respuesta en fase tardía, tales como la sensibilización central de las neuronas que transmiten dolor, contribuyen a diferentes tipos de dolores persistentes.

5

Se mantienen ratas macho Sprague-Dawley (200-250 g; Charles River, Portage, MI) con temperatura y luz constante (12 h de luz/12 h de oscuridad) durante 4-7 días antes de los estudios. Los animales tienen acceso libre al alimento y agua todo el tiempo antes del día del experimento.

10

La puntuación en el ensayo de formalina se hizo de acuerdo con Coderre y col, 1993b y Abbott y col, 1995. (Coderre T.J., Fundytus M.E., McKenna J.E., Dalai S. y Melzack R. "The formalin test: a validation of the weighted-scores method of the behavioral pain rating," *Pain* (1993b) 54:43-50; y Abbott F.V., Franklin K.B.J y Westbrook R.P. "The formalin test: scoring properties of the first and second phases of the pain response in rats," *Pain* (1995) 60: 91-102.) La suma del tiempo en segundos usado en lamerse desde el tiempo 0 a 5 minutos se consideró la fase temprana, mientras que la fase tardía se consideró la suma de los segundos usados para lamerse desde los 15 a 40 minutos.

15

Los datos se presentan como medias con el error típico de la media (\pm ETM). Los datos se evaluaron por análisis de varianza de una vía (ADEVA) y las diferencias adecuadas se analizaron por el ensayo de Tukey y el ensayo "t" de Dunnett para comparaciones de dos colas.

20

Los compuestos preferidos de la presente invención muestran una buena estabilidad frente a la acción de la enzima CYP 2D6. Esto es ventajoso porque es probable que conduzca a una mayor estabilidad metabólica de los compuestos.

La estabilidad frente a la enzima CYP 2D6 se puede determinar de acuerdo con el ensayo descrito a continuación:

25

Determinación in vitro de la interacción de los compuestos con CYP2D6 en microsomas hepáticos humanos

El citocromo P450 2D6 (CYP2D6) es una enzima de mamífero que se asocia normalmente con el metabolismo de aproximadamente el 30% de los compuestos farmacéuticos. Además, esta enzima muestra un polimorfismo genético y como consecuencia una presencia en la población de metabolizadores deficientes y normales. Es deseable una implicación baja de CYP2D6 en el metabolismo de compuestos (es decir, que el compuesto sea un sustrato pobre de CYP2D6) con el fin de reducir cualquier variabilidad de un sujeto a otro en la farmacocinética del compuesto. También son convenientes los compuestos con un potencial inhibidor bajo para CYP2D6 con el fin de evitar interacciones de fármaco-fármaco con fármacos coadministrados que son sustratos de CYP2D6. Los compuestos se pueden ensayar tanto como sustratos y como inhibidores de esta enzima mediante los siguientes ensayos.

35

Ensayo del sustrato de CYP2D6

Principio

40

Este ensayo determina la extensión de la implicación e la enzima CYP2D6 en el metabolismo oxidativo total de un compuesto en los microsomas. Los compuestos preferidos de la presente invención presentan menos de 75% del metabolismo total por la ruta de la CYP2D6.

45

Para este ensayo *in vitro*, la extensión del metabolismo oxidativo en los microsomas de hígado humano (HLM) se determina después de un periodo de incubación de 30 minutos en ausencia y presencia de quinidina, un inhibidor químico específico de CYP2D6. La diferencia en la extensión del metabolismo en ausencia y presencia del inhibidor indica la implicación de CYP2D6 en el metabolismo del compuesto.

50

Materiales y procedimientos

Los microsomas de hígado humano (mezcla de 20 donantes diferentes, ambos sexos) se adquirieron en Human Biologics (Scottsdale, AZ, EE.UU.). La quinidina y β -NADPH (fosfato del dinucleótido de β -nicotinamida-adenina, forma reducida, sal de tetrasodio) se adquirieron en Sigma (St Louis, MO, EE.UU.). Todos los demás reactivos y disolventes eran de calidad analítica. Se preparó una solución madre de la nueva entidad química (NECH) en una mezcla de acetonitrilo/agua para alcanzar una concentración final de acetonitrilo en la incubación inferior a 0,5%.

55

La mezcla de incubación de microsomas (volumen total 0,1 ml) contenía la NECH (4 μ M), β -NADPH (1 mM), proteínas microsomales (0,5 mg/ml) y quinidina (0 ó 2 μ M) en tampón de fosfato sódico 100 mM pH 7,4. La mezcla se incubó durante 30 minutos a 37°C en un baño de agua con agitación. La reacción se terminó por adición de acetonitrilo (75 μ l). Las muestras se trataron por mezcla vortical y las proteínas desnaturalizadas se separaron por centrifugación. La cantidad de NECH en el líquido sobrenadante se analizó por cromatografía líquida/espectrometría de masas (CL/EM) después de añadir un patrón interno. También se cogió una muestra al inicio de la incubación (t = 0) y se analizó de forma similar.

65

El análisis de la NECH se llevó a cabo por cromatografía líquida/espectrometría de masas. Se inyectaron 10 μ l de muestras diluidas (dilución de 20 veces en la fase móvil) en una columna Spherisorb CN, 5 μ M y 2,1 mm x 100 mm (Waters corp. Milford, MA, EE.UU.). Se bombeó (Alliance 2795, Waters corp. Milford, MA, EE.UU.) la fase

ES 2 274 286 T3

móvil que consistía en una mezcla de Disolvente A/Disolvente B 30/70 (vol/vol) a través de la columna con un caudal de 0,2 ml/minuto. El disolvente A y disolvente B eran una mezcla de formiato amónico 5.10⁻³ M pH 4,5/metanol en las proporciones 95/5 (vol/vol) y 10/90 (vol/vol), para el disolvente A y disolvente B, respectivamente. La NECH y el patrón interno se cuantificaron siguiendo sus iones moleculares usando un espectrómetro de masas ZMD o ZQ (Waters-Micromass corp., Manchester, Reino Unido), trabajando con una ionización por electropulverización positiva.

La extensión de la implicación de CYP2D6 (% de implicación de CYP2D6) se calculó comparando la extensión del metabolismo en ausencia y en presencia de quinidina en la incubación.

La extensión del metabolismo sin inhibidor (%) se calculó como sigue:

$$\frac{(\text{respuesta de NECH en muestras sin inhibidor})_{\text{tiempo 0}} - (\text{respuesta de NECH en muestras sin inhibidor})_{\text{tiempo 30}}}{(\text{respuesta de NECH en muestras sin inhibidor})_{\text{tiempo 0}}} \times 100$$

La extensión del metabolismo con inhibidor (%) se calculó como sigue:

$$\frac{(\text{respuesta de NECH en muestras sin inhibidor})_{\text{tiempo 0}} - (\text{respuesta de NECH en muestras con inhibidor})_{\text{tiempo 30}}}{(\text{respuesta de NECH en muestras sin inhibidor})_{\text{tiempo 0}}} \times 100$$

en los que la respuesta de NECH es el área de la NECH dividido entre el área del patrón interno en el cromatograma de análisis por CL/EM, el tiempo 0 y tiempo 30 corresponden a los minutos 0 y 30 del tiempo de incubación.

El % de implicación de CYP2D6 se calculó como sigue:

$$\frac{(\% \text{ de extensión del metabolismo sin inhibidor}) - (\% \text{ de extensión del metabolismo con inhibidor})}{\% \text{ de extensión del metabolismo sin inhibidor}} \times 100$$

Ensayo del inhibidor de CYP2D6

Principio

El ensayo del inhibidor de CYP2D6 evalúa el potencial de un compuesto para inhibir la CYP2D6. Esto se lleva a cabo por medición de la inhibición de la actividad de la bufuralol-1'-hidroxilasa por el compuesto comparado con un control. La hidroxilación en 1' del bufuralol es una reacción metabólica específica para CYP2D6. Los compuestos preferidos de la presente invención presentan una CI₅₀ mayor que 6 μM para la actividad de CYP2D6, siendo la CI₅₀ la concentración de compuesto que da 50% de inhibición de la actividad de CYP2D6.

Material y procedimientos

Los microsomas de hígado humano (mezcla de 20 donantes diferentes, ambos sexos) se adquirieron en Human Biologics (Scottsdale, AZ). El β-NADPH se adquirió en Sigma (St Louis, MO). El bufuralol se adquirió en Ultrafine (Manchester, Reino Unido). Todos los demás reactivos y disolventes eran de calidad analítica.

La mezcla de incubación de microsomas (volumen total 0,1 ml) contenía bufuralol 10 μM, β-NADPH (2 mM), proteínas microsomales (0,5 mg/ml) y la nueva entidad química (NECH) (0, 5 y 52 μM) en tampón de fosfato sódico 100 mM pH 7,4. La mezcla se incubó en un baño de agua con agitación durante 5 minutos a 37°C. La reacción se terminó por adición de metanol (75 μl). Las muestras se trataron por mezcla vortical y las proteínas desnaturalizadas se separaron por centrifugación. El líquido sobrenadante se analizó por cromatografía líquida conectada a un detector de fluorescencia. La formación del 1'-hidroxibufuralol se siguió en las muestras de control (NECH 0 μM) y en las muestras incubadas en presencia de la NECH. La solución madre de la NECH se preparó en una mezcla de acetonitrilo/agua para alcanzar una concentración final de acetonitrilo en la incubación inferior a 1,0%.

La determinación del 1'-hidroxibufuralol en las muestras se llevó a cabo por cromatografía líquida con detección fluorométrica como se describe a continuación. Se inyectaron 25 μl de las muestras en una columna Chromolith Performance RO-18e (100 mm x 4,6 mm) (Merck KGaA, Darmstadt, Alemania). Se bombeó la fase móvil que consistía en una mezcla de disolvente A y disolvente B cuyas proporciones cambiaban de acuerdo con el siguiente gradiente lineal, a través de la columna con un caudal de 1 ml/min:

ES 2 274 286 T3

Tiempo (minutos)	Disolvente A (%)	Disolvente B (%)
0	65	35
2,0	65	35
2,5	0	100
5,5	0	100
6,0	65	35

El disolvente A y el disolvente B consistían en una mezcla de tampón de dihidrógenofosfato potásico 0,02 M pH 3/metanol en la proporción 90/10 (vol/vol) para el disolvente A y 10/90 (vol/vol) para el disolvente B. El tiempo de experimento eran 7,5 minutos. La formación de 1'-hidroxibufuralol se siguió por detección fluorométrica con extinción a λ 252 nm y emisión a λ 302 nm.

Se calculó la CI_{50} de la NECH para CYP2D6 por medición del porcentaje de inhibición de la formación del 1'-hidroxibufuralol en presencia de la NECH comparado con las muestras control (sin NECH) con una concentración conocida de la NECH.

El porcentaje de inhibición de la formación del 1'-hidroxibufuralol se calcula como sigue:

$$\frac{(\text{1'-hidroxibufuralol formado sin inhibidor}) - (\text{1'-hidroxibufuralol formado con inhibidor})}{(\text{área del 1'-hidroxibufuralol formado sin inhibidor})} \times 100$$

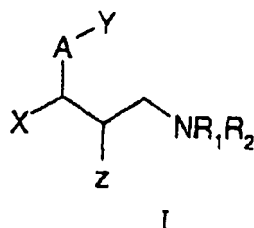
La CI_{50} se calcula a partir del porcentaje de inhibición de la formación del 1'-hidroxibufuralol como sigue (suponiendo inhibición competitiva):

$$\frac{\text{Concentración de la NECH} \times (100 - \text{porcentaje de inhibición})}{\text{Porcentaje de inhibición}}$$

Se supone que el cálculo de la CI_{50} es válido si la inhibición está entre 20% y 80% (Moody G.C., Griffin S.J., Mather A.N., McGinnity D.F., Riley R.J. 1999. "Fully automated analysis of activities catalyzed by the major human liver cytochrome P450 (CYP) enzymes: assessment of human CYP inhibition potential". *Xenobiotica*, 29(1): 53-75).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



en la que:

A se selecciona de O y S;

X se selecciona de

fenilo opcionalmente sustituido con hasta 5 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de halo, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄;

tienilo opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de halógeno y alquilo C₁-C₄, y

alquilo C₂-C₈, alqueno C₂-C₈, cicloalquilo C₃-C₈ y cicloalquilalquilo C₄-C₈, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de halo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquil(C₁-C₄)-S(O)_n- en el que n es 0, 1 ó 2, -CF₃, -CN y -CONH₂;

Y se selecciona de dihidrobenzotienilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, quinolin-5-ilo, isoquinolin-5-ilo, naftiridin-5-ilo y tienopiridinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con hasta 4, o cuando sea posible hasta 5 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de halo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquil(C₁-C₄)-S(O)_n- en el que n es 0, 1 ó 2, nitro, acetilo, -CF₃, -SCF₃ y ciano;

Z se selecciona de H, OR₃ o F, en el que R₃ se selecciona de H, alquilo C₁-C₆ y fenil-alquilo(C₁-C₆);

R₁ y R₂ son cada uno de forma independiente H o alquilo C₁-C₄;

o sales del mismo farmacéuticamente aceptables.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que A es O.

3. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que A es S.

4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que Z es H.

5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que X es fenilo no sustituido o fenilo que está mono, di o trisustituido con sustituyentes seleccionados de forma independiente de halo, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄.

6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que Y es dihidrobenzotienilo opcionalmente sustituido con hasta 5 sustituyentes cada uno seleccionado de forma independiente de halo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquil(C₁-C₄)-S(O)_n- en el que n es 0, 1 ó 2, nitro, acetilo, -CF₃, -SCF₃ y ciano.

7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que Y es benzotiazolilo o benzoisotiazolilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con hasta 4 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de halo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquil(C₁-C₄)-S(O)_n- en el que n es 0, 1 ó 2, nitro, acetilo, -CF₃, -SCF₃ y ciano.

8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que Y es tienopiridinilo opcionalmente sustituido con hasta 4 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de halo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquil(C₁-C₄)-S(O)_n- en el que n es 0, 1 ó 2, nitro, acetilo, -CF₃, -SCF₃ y ciano.

9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que Y es quinolin-5-ilo, isoquinolin-5-ilo o naftiridin-5-ilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con hasta 5 sustituyentes, cada uno

ES 2 274 286 T3

seleccionado de forma independiente de halo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquil(C₁-C₄)-S(O)_n- en el que n es 0, 1 ó 2, nitro, acetilo, -CF₃, -SCF₃ y ciano.

5 10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 11. Un compuesto de fórmula I o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, para usar como un producto farmacéutico.

15 12. El uso de un compuesto de fórmula I o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, para fabricar un medicamento para el tratamiento de un trastorno seleccionado de la depresión, TOC, ansiedad, pérdida de memoria, incontinencia urinaria, trastornos de la conducta, TDAH, obesidad, alcoholismo, hábito de fumar, rubor/sofocos de calor y dolor.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65