



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 281 207**

(51) Int. Cl.:

**A61K 31/27** (2006.01)

**A61K 31/165** (2006.01)

**A61K 31/235** (2006.01)

**A61K 31/265** (2006.01)

**A61K 31/335** (2006.01)

**C07C 229/00** (2006.01)

**C07C 233/65** (2006.01)

**C07C 271/02** (2006.01)

**C07D 307/78** (2006.01)

**C07D 313/04** (2006.01)

(12)

### TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **99971316 .7**

(86) Fecha de presentación : **26.10.1999**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1126836**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **29.08.2001**

(54) Título: **Inhibidores benzamidicos del canal de potasio.**

(30) Prioridad: **30.10.1998 US 106422 P**

(73) Titular/es: **Merck & Co., Inc.  
126 East Lincoln Avenue  
Rahway, New Jersey 07065-0907, US**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.09.2007**

(72) Inventor/es: **Baker, Robert, K.;  
Kayser, Frank;  
Bao, Jianming;  
Kotliar, Andrew;  
Parsons, William, H.;  
Rupprecht, Kathleen, M.;  
Claiborne, Christopher, F.;  
Liverton, Nigel;  
Claremon, David, A. y  
Thompson, Wayne, J.**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.09.2007**

(74) Agente: **Carpintero López, Francisco**

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

## DESCRIPCIÓN

Inhibidores benzamidicos del canal de potasio.

5 La presente invención se refiere a una clase de compuestos que son útiles como inhibidores del canal de potasio para tratar trastornos del sistema autoinmune, arritmias cardiacas, y similares.

10 Se ha demostrado que aparecen anomalías inmunoreguladoras en una amplia variedad de enfermedades del sistema autoinmune e inflamaciones crónicas, incluyendo la lupus eritomato-sistémica, artritis reumática crónica, diabetes mellitus tipo I y II, enfermedad del intestino inflamatorio, cirrosis biliar, uveítis, esclerosis múltiple y otras enfermedades como la enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, pemfigoide ampollosa, sarcoidosis, soriasis, ictiosis, oftalopatía de Graves y asma.

15 Los canales de potasio han demostrado ser la familia más diversa de canales iónicos descubiertos hasta la fecha. Modulan numerosas acciones celulares tales como la contracción muscular, secreción neuro-endocrina, frecuencia y duración de potenciales de acción, homeostasis electrolítica, y potencial de membrana en relajación.

20 Los canales de potasio se han clasificado de acuerdo a sus características biofísicas y farmacológicas. Destacados entre estos son los canales de potasio dependientes del voltaje, como el Kv 1. Los canales de potasio de tipo Kv 1 se subdividen otra vez dependiendo de la secuencia molecular del canal, por ejemplo Kv 1.1, Kv 1.3, Kv 1.5. Los canales funcionales de K<sup>+</sup> dependientes del voltaje pueden existir como estructuras multiméricas formadas por asociación de subunidades tanto idénticas como distintas. Este fenómeno se emplea para considerar la amplia diversidad de canales del K<sup>+</sup>. Sin embargo, las composiciones de las subunidades de los canales nativos K<sup>+</sup> y el papel fisiológico que juegan ciertos canales están, en la mayoría de los casos, todavía sin aclarar.

25 El canal de potasio Kv 1.3 dependiente del voltaje se encuentra en las neuronas, células de la sangre, osteoclastos y Linfocitos T. Los laboratorios Chandy y Cahalan propusieron una hipótesis en la que la inhibición del canal del Kv 1.3 provocaría una respuesta inmunosupresora (Chandy y col., *J. Exp. Med.* 160, 369, 1984; Decoursey y col., *Nature*, 307, 465, 1984). Sin embargo, los inhibidores del canal del K<sup>+</sup> empleados en sus estudios eran no selectivos. Hasta el descubrimiento del péptido de la margatoxina, un péptido que se encuentra en el veneno del escorpión, no se conocía ningún inhibidor específico del canal del Kv 1.3 para verificar esta hipótesis. Aunque un laboratorio (Price y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 86, 10171, 1989) demostró que la caribdotoxina inhibía la Kv 1.3 en las células humanas T, a continuación se demostró que la caribdotoxina inhibía cuatro canales del K<sup>+</sup> distintos (Kv 1.3 y tres canales del K<sup>+</sup> particulares de baja conductancia de Ca<sup>++</sup>) en los linfocitos T humanos, limitando el empleo de esta toxina para investigar el papel fisiológico del Kv 1.3 (*Leonard y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89, 10094, 1992). Por otro lado, la margatoxina, inhibe sólo el Kv 1.3 en células T, teniendo una actividad inmunodepresora tanto en modelos *in vitro*, como *in vivo*. (*Lin y col., J. Exp. Med.*, 177, 637, 1993). La utilidad terapéutica de este compuesto, sin embargo, está limitada por su potente toxicidad. Recientemente, se ha informado de un tipo de compuestos que se presentan como una alternativa atractiva a los fármacos mencionados anteriormente, ver por ejemplo las Patentes de los Estados Unidos N°s 5.670.504, 5.631.282, 5.679.705 y 5.696.156. A la vez que resuelven algunos de los problemas de actividad/toxicidad de los fármacos anteriores, estos compuestos tienden a tener un elevado peso molecular y se producen generalmente mediante manipulación sintética de un producto natural, cuyo aislamiento es complicado y requiere mucho trabajo.

45 El Documento DE-A-2500157 describe los ácidos benzoicos y sus derivados así como sus aplicaciones en el campo de la diabetes.

Los problemas anteriores se solucionan en gran medida por la aplicación de la invención tal como se describe en el presente documento respecto de la inmunosupresión.

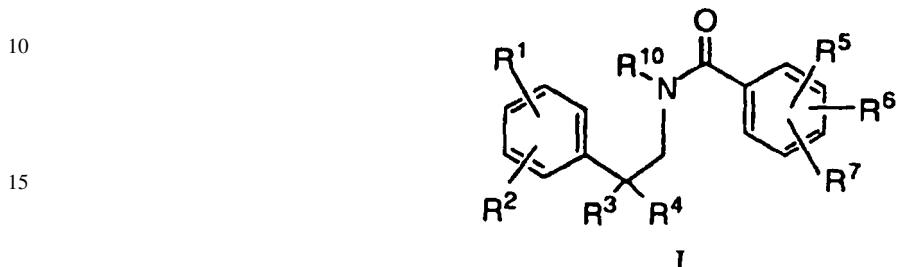
50 La fibrilación atrial (FA) es la arritmia cardiaca continua más habitual en la práctica clínica, y se espera que incremente su incidencia debido al envejecimiento de la población. En la actualidad, la FA afecta anualmente a más de 1 millón de ciudadanos americanos, lo que representa más del 5% de todas las enfermedades cardiovasculares registradas, causando más de 80.000 apoplejías cada año en los Estados Unidos. Aunque la FA es con poca frecuencia una arritmia letal, es responsable de una elevada morbilidad, y puede conducir a complicaciones tales como el desarrollo de un fallo cardíaco congestivo o tromboembolias. Los fármacos anti-arritmia de Clase I y Clase II actualmente disponibles reducen la probabilidad de la repetición de FA, pero presentan limitaciones en su uso debido a la potencial aparición de efectos secundarios adversos, incluyendo la proarritmia ventricular. Debido a que la terapia actual no es adecuada y está cargada de efectos secundarios, existe una necesidad evidente de desarrollar nuevas soluciones terapéuticas.

60 Se cree que la corriente de K<sup>+</sup> de rectificación tardía de activación ultrarrápida (I<sub>kur</sub>) representa el equivalente natural de un canal de potasio clonado designado como Kv1.5, y, aunque está presente en la aurícula humana, no aparece en el ventrículo humano. Más aun, debido a su rápida activación y a su inactivación lenta limitada, se cree que la I<sub>kur</sub> contribuye significativamente a la repolarización de la aurícula humana. En consecuencia, un bloqueante específico de I<sub>kur</sub>, que sea un compuesto que bloquee el Kv1.5, superaría el inconveniente de otros compuestos mediante la prolongación de la refracción mediante un retardo en la repolarización de la aurícula humana, sin causar retrasos en la repolarización ventricular que subyace a la posterior despolarización arritmogénica y el síndrome QT contraído observado durante el tratamiento con los actuales fármacos de Clase III.

# ES 2 281 207 T3

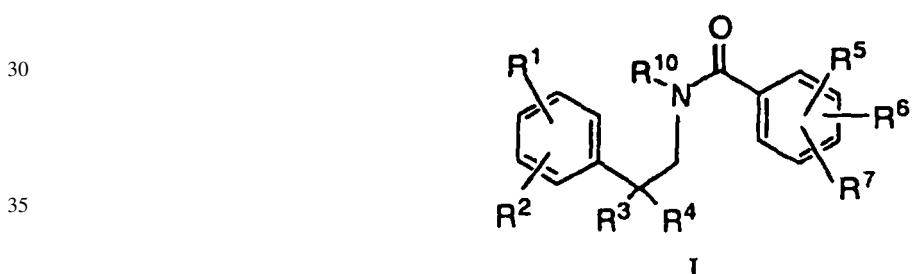
El procedimiento de tratamiento de la arritmia auricular que se presenta en el presente documento proporciona mayor seguridad y eficacia, además de proporcionar un tratamiento preferencial a ritmos elevados del corazón cuando los tratamientos de este tipo son más deseables.

5 Esta invención está relacionada con los inhibidores de canales de potasio de benzamida de fórmula estructural general I.



20 Los compuestos de esta invención son útiles en el tratamiento de enfermedades del sistema autoinmune, la prevención al rechazo de trasplantes de órganos ajenos y sus efectos, trastornos y enfermedades derivados, y arritmias cardíacas. También dentro del ámbito de esta invención se encuentran las combinaciones que comprenden un compuesto de fórmula I, uno o más compuestos inmunosupresores y un portador farmacéutico.

25 Una forma de realización de la presente invención es el uso de un compuesto de fórmula estructural I:



40 o una sal, forma cristalina, o hidrato farmacéuticamente aceptable, en la que:

n es: 0, 1, 2 ó 3;

45 r es: 0 ó 1;

s es: 0 ó 1;

50 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>; R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son de forma independiente:

- (1) halo, en el que halo es flúor, cloro, bromo o yodo,
- (2) hidroxilo,
- 55 (3) alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),
- (4) HO alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),
- 60 (5) perfluoralquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),
- (6) alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>),
- (7) O[(C=O)O<sub>r</sub>]<sub>s</sub> alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en el que el alquilo puede ser cíclico o de cadena lineal,
- 65 (8) fenilo,

# ES 2 281 207 T3

- (9) CO alquilo ( $C_1-C_6$ ),  
(10)  $CO_2$  alquilo ( $C_1-C_6$ )  
5 (11)  $CONR^8R^9$ ,  
(12)  $NR^8R^9$ ,  
10 (13) alqueniloxi ( $C_2-C_6$ ),  
(14) benciloxi,  
(15) hidrógeno,  
15 (16)  $OCF_3$ ,  
(17)  $R^1$  y  $R^2$  o  $R^6$  y  $R^7$  pueden tomarse conjuntamente cuando en carbonos adyacentes para formar un grupo benzofusionado, dihidrofuranilo, furanilo, pirolidilo, dihidropirolidilo o 1,3-dioxolano;

20  $R^3$  y  $R^4$  son de forma independiente:

- (1) halo, en el que halo es flúor, cloro, bromo o yodo,  
25 (2) hidroxilo,  
(3) HO alquiloxi ( $C_1-C_6$ ),  
30 (4) perfluoralquilo ( $C_1-C_4$ ),  
(5)  $O(CO)CCl_3$ ,  
(6) Alquilo- $(C_1-C_6)$ - $S(O)_n^-$ ,  
35 (7)  $-S(O)_n$ -fenil- $(CH_2)_r$ ,  
(8) ciano,  
40 (9) nitro,  
(10)  $CO_2H$ ,  
45 (11) CO alquilo ( $C_1-C_6$ ),  
(12)  $CO_2$ alquilo ( $C_1-C_6$ )  
(13)  $CONR^8R^9$ ,  
50 (14)  $NR^8R^9$ ,  
(15)  $O(CO)NR^8R^9$ ,  
(16) azido,  
55 (17)  $NR^8(CO)NR^8R^9$ ,  
(18) hidrógeno,  
60 (19) alquilo ( $C_1-C_6$ ) en el que el alquilo incluye grupos tanto cíclicos como acíclicos y está no sustituido o sustituido por uno o dos de los sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por:  
65 (a) halo, en el que halo es flúor, cloro, bromo o yodo,  
(b) hidroxilo,  
(c) oxo,

# ES 2 281 207 T3

- (d)  $O[(C=O)O_r]_s$  alquilo ( $C_1-C_6$ ),  
(e) aril-alquiloxi ( $C_1-C_6$ ),  
5 (f)  $NR^8R^9$ ,  
(g)  $O(CO)NR^8R^9$ ,  
10 (h) CHO,  
(i)  $CO_2H$ ,  
(j) CO alquilo ( $C_1-C_6$ ),  
15 (k)  $CO_2$ alquilo ( $C_1-C_6$ ), en el que el alquilo puede ser sustituido por fenilo,  
(l)  $CO_2$ alquenilo ( $C_1-C_6$ ),  
20 (m)  $CONR^8R^9$ ,  
(n) arilo, en el que el arilo se define como un fenilo o naftalina, y está no sustituido o sustituido por  
un sustituyente seleccionado entre el grupo constituido por:  
25 (a') halo, según se ha definido más arriba,  
(b') hidroxilo,  
(c') alquilo ( $C_1-C_6$ )  
30 (d') alquiloxi ( $C_1-C_6$ )  
(e')  $-S(O)_n$ -alquilo ( $C_1-C_6$ ),  
35 (f') fenilo,  
(g') feniloxilo,  
(h') ciano,  
40 (i')  $CO_2H$ ,  
(j') CO alquilo ( $C_1-C_6$ ),  
45 (k')  $CO_2$ alquilo ( $C_1-C_6$ ),  
(l')  $CONR^8R^9$ ,  
(m')  $NR^8R^9$ , y  
50 (o) bencilo- $S(O)_n$ -,  
(p)  $O[(C=O)O_r]_s$  alquenilo ( $C_2-C_6$ ),  
55 (q) arilo  $O[(C=O)O_r]_s$ ,  
(r) heteroarilo  $O[(C=O)O_r]_s$ ,  
(s) heteroarilo  $O(CH_2)_n$ , o  
60 (t) arilo  $O(CH_2)_n$ ;  
(20) alquenilo ( $C_2-C_6$ ), en el que el alquenilo está no sustituido o sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo constituido por:  
65 (a) halo, en el que halo es flúor, cloro, bromo o yodo,  
(b) hidroxilo,

## ES 2 281 207 T3

- (c) oxo,  
(d) fenil-alquiloxy ( $C_1-C_6$ ),  
5 (e)  $NR^8R^9$ ,  
(f) CHO,  
10 (g)  $CO_2H$ ,  
(h) CO alquilo ( $C_1-C_6$ ),  
15 (i)  $CO_2$  alquilo ( $C_1-C_6$ ),  
(j) CONR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>,  
(k) arilo, en el que el arilo es según se ha definido más arriba,  
20 (l) O[(C=O)O<sub>r</sub>]<sub>s</sub> alquilo ( $C_1-C_6$ ), el alquilo según se ha definido más arriba,  
25 (m) arilo O[(C=O)O<sub>r</sub>]<sub>s</sub>, el arilo según se ha definido más arriba,  
(n) heteroarilo O[(C=O)O<sub>r</sub>]<sub>s</sub>, en el que el heteroarilo se define como un heterocíclico aromático de  
30 cinco o seis miembros no sustituido, monosustituido, o di-sustituido, conteniendo entre 1 y 3  
35 heteroátomos seleccionados entre el grupo constituido por O, N y S y en el que los sustituyentes  
35 son miembros seleccionados entre el grupo constituido por:  
(a') halo, según se ha definido más arriba,  
(b') hidroxilo,  
(c') alquilo ( $C_1-C_6$ ),  
40 (d') perfluoralquilo ( $C_1-C_6$ ),  
(e') alquenilo ( $C_2-C_6$ ),  
(f') alquinilo ( $C_2-C_6$ ),  
45 (g') alquiloxi ( $C_1-C_6$ )  
(h') -S(O)<sub>n</sub>-alquilo ( $C_1-C_6$ ),  
(i') fenilo,  
50 (j') fenoxilo,  
(k') ciano,  
(l') nitro,  
55 (m')  $CO_2H$ ,  
(n') CO alquilo ( $C_1-C_6$ ),  
(o')  $CO_2$ alquilo ( $C_1-C_6$ ),  
60 (p') CONR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, y  
(q') NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>,  
(r') grupos benzo o piridilo condensados,  
65 (o) heteroarilo O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, heteroarilo según se ha definido más arriba, y  
(p) arilo O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, arilo según se ha definido más arriba;

## ES 2 281 207 T3

- (21)  $O[C=O]O_r$ <sub>s</sub> alquilo ( $C_1-C_6$ ), alquilo según se ha definido más arriba,  
(22)  $O[C=O]O_r$ <sub>s</sub> alquenilo ( $C_1-C_6$ ), según se ha definido más arriba,  
5 (23) arilo  $O[C=O]O_r$ <sub>s</sub>, arilo según se ha definido más arriba,  
(24) heteroarilo  $O[C=O]O_r$ <sub>s</sub>, heteroarilo según se ha definido más arriba,  
10 (25) heteroarilo  $O(CH_2)$ , heteroarilo según se ha definido más arriba,  
(26) arilo, en el que el arilo es según se ha definido más arriba o  
(27) arilo  $O(CH_2)_n$ , arilo según se ha definido más arriba;

15  $R^3$  puede también ser cualquiera de los siguientes cuando  $R^4$  está ausente:

- 20 (28) oxo,  
(29) =CH-alquilo ( $C_1-C_6$ ), en el que el alquilo es según se ha definido más arriba,  
(30) =CH-alquenilo ( $C_1-C_6$ ), en el que el alquenilo es según se ha definido más arriba,  
25 (31) arilo =CH, en el que el arilo es según se ha definido más arriba, o  
(32) =CH<sub>2</sub>;

30  $R^8$  y  $R^9$  se seleccionan de manera independiente entre el grupo constituido por:

- 35 (1) hidrógeno,  
(2) arilo  $[(C=O)O_r]$ , en el que el arilo es según se ha definido más arriba,  
(3) alquenilo  $[(C=O)O_r]$ <sub>s</sub> ( $C_2-C_8$ ), en el que el alquenilo es según se ha definido más arriba, y  
(4) alquilo  $[(C=O)O_r]$ <sub>s</sub> ( $C_1-C_6$ ), en el que el alquilo es según se ha definido más arriba, y

40  $R^{10}$  es:

- (1) hidrógeno, o  
(2)  $[(C=O)O_r]$ <sub>s</sub> alquilo ( $C_1-C_6$ ), en el que el alquilo es según se ha definido más arriba,

45 en la elaboración de un medicamento para tratar o prevenir la resistencia al trasplante de órganos o tejidos, enfermedades injerto versus huésped que aparecen por el trasplante de médula ósea, artritis reumática, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis de Hashimoto, esclerosis múltiple, miastenia gravis, diabetes uveítis de tipo I, diabetes mellitus juvenil o de inicio reciente, uveítis posterior, encefalomielitis crónica, glomerulonefritis, enfermedades infecciosas causadas por microorganismos patógenos, enfermedades inflamatorias o hiperproliferativas de la piel, soriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, dermatitis eczematoso, dermatitis seborreica, liquen plano, pemfigoide, pemfigoide ampollosa, epidermolisis ampollosa, urticaria, angioedema, vasculitis, eritemas, eosinofilia cutánea, lupus eritematoso, acné, alopecia areata, queratoconjuntivitis, conjuntivitis vernal, uveítis asociada con la enfermedad de Behcet, queratitis, queratitis herpética, córnea cónica, distrofia epitelial de córnea, leucoma corneal, pemphigus ocular, úlcera de Mooren, escleritis, oftalmopatía de Graves, síndrome Vong-Koyanagi-Harada, sarcoidosis, alergias al polen, enfermedad de obstrucción reversible de vías respiratorias, asma bronquial, asma alérgica, asma intrínseca, asma extrínseca, asma por polvo, asma crónica o inveterada, asma tardía e hipersensibilidad de las vías respiratorias, bronquitis, úlcera gástrica, daño vascular causado por enfermedades isquémicas y trombosis, enfermedades de intestino isquémico, enfermedades de inflamación intestinal, enterocolitis necrosante, lesiones intestinales asociadas con quemaduras y enfermedades de leucotrieno mediadas por  $B_4$ , enfermedades celíacas, proctitis, gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, migrañas, rinitis, eczema, nefritis intestinal, síndrome de Goodpasture, síndrome hemolítico-urémico, neuropatía diabética, miositis múltiple, síndrome Guillain-Barre, enfermedad de Meniere, polineuritis, neuritis múltiple, mononeuritis, radiculopatía, hipertiroidismo, enfermedad de Basedow, aplasia de las células rojas, anemia aplásica, anemia hipoplásica, púrpura idiopática trombocitopénica, anemia hemolítica del sistema autoinmuno-lógico, agranulocitosis, anemia perniciosa, anemia megaloblásica, aneritroplasia, osteoporosis, sarcoidosis, fibroma pulmonar, neumonía intersticial idiopática, dermatomiositis, leucoderma común, ictiosis común, sensibilidad fitoalérgica, linfoma cutáneo de células T, arteriosclerosis, aterosclerosis, síndrome aortitis, poliarteritis nodosa, miocarditis, esclerodermia, granuloma de Wegener, síndrome de Sjogren, adiposis, fascitis eosinofílica, lesiones de la encía, pe-

## ES 2 281 207 T3

riodonto, hueso alveolar, sustancia ósea del diente, glomerulonefritis, alopecia androgénica o alopecia senil mediante depilación preventiva o proporcionando la germinación del cabello y/o promoviendo la generación de cabello y su crecimiento, distrofia muscular; pioderma y síndrome de Sezary, enfermedad de Addison, daño isquemia-reperfusión de órganos que se produce durante su conservación, trasplante o enfermedad isquémica, shock endotóxico, colitis pseudomembranosa, colitis causada por medicamentos o radiación, insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal crónica, toxicosis causada por oxígeno-pulmonar o medicamentos, cáncer de pulmón, enfisema pulmonar, catarata siderosis, retinitis pigmentosa, degeneración macular senil, cicatriz del vítreo, quemaduras de la córnea por álcalis, dermatitis eritema multiforme, dermatitis bullosa IgA lineal y dermatitis de contacto por cemento, gingivitis, periodontitis, sepsis, pancreatitis, enfermedades causadas por contaminación ambiental, envejecimiento, carcinogénesis, metástasis de carcinoma e hipobaropatía, enfermedades causadas por liberación de histamina o C<sub>4</sub>-leucotrieno, enfermedad de Behcet, hepatitis autoinmune, cirrosis biliar, colangitis esclerosante, refección hepática parcial, necrosis hepática aguda, necrosis causada por toxinas, hepatitis viral, shock, o anoxia, hepatitis tipo B, hepatitis no A - no B, cirrosis, cirrosis alcohólica, fallo hepático, fallo hepático fulminante, fallo hepático tardío, fallo hepático “agudo y crónico”, aumento del efecto quimioterapéutico, infección por citomegalovirus, infección HCMV, SIDA, cáncer, demencia senil, traumatismos, infección bacteriana crónica, y arritmias cardíacas.

Una forma de realización preferida es el uso tal como se ha descrito más arriba en el presente documento del compuesto de fórmula I, en el que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son de forma independiente:

- (1) halo, en el que halo es flúor, cloro, bromo o yodo,  
(2) hidroxilo,  
(3) alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>),  
(4) alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>),  
(5) O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en el que el alquilo puede ser cíclico o de cadena lineal,  
(6) O(CO)CH<sub>3</sub>,  
(7) CO alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>),  
(8) CO<sub>2</sub>alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)  
(9) hidrógeno,  
(10) R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> o R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> pueden tomarse conjuntamente cuando en carbonos adyacentes para formar un grupo benzofusionado, dihidrofuranilo, furanilo, pirolidilo, dihidropirolidilo o 1,3-dioxolano;

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son de forma independiente:

- (1) Hidrógeno,  
(2) alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en el que el alquilo incluye tanto grupos cíclicos como acíclicos y está no sustituido o sustituido por uno o dos de los sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por:  
(a) halo, en el que halo es flúor, cloro, bromo o yodo,  
(b) hidroxilo,  
(c) oxo,  
(d) O[(C=O)O<sub>r</sub>]<sub>s</sub> alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en el que r y s son de forma independiente 0 ó 1,  
(e) CO<sub>2</sub> alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>),  
(f) O[(C=O)O<sub>r</sub>]<sub>s</sub> alquenilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en el que r y s son de forma independiente 0 ó 1,  
(g) NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>,  
(h) O(CO)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>,  
(i) CHO,  
(j) CO<sub>2</sub>H,

# ES 2 281 207 T3

- (k) CO alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)
- (l) CO<sub>2</sub>alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en el que el alquilo se puede sustituir con fenilo,
- 5 (m) CONR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>,
- (n) arilo, en el que el arilo es un fenilo, no sustituido o sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo constituido por:
  - 10 (a') halo, como se define anteriormente,
  - (b') hidroxilo,
  - (c') alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y
  - 15 (d') alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y
  - (o) O[(C=O)O<sub>r</sub>]<sub>s</sub> alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), en el que r y s son de forma independiente 0 ó 1
- 20 (3) alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>),
- (4) arilo, en el que el arilo es según se ha definido más arriba o
- 25 (5) arilo O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, en el que el arilo es según se ha definido más arriba;

R<sup>3</sup> puede ser también cualquiera de los siguientes cuando R<sup>4</sup> está ausente:

- 30 (6) =CH-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en el que el alquilo es según se ha definido más arriba,
- (7) =CH-alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), en el que el alquenilo es según se ha definido más arriba,

R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> se seleccionan de manera independiente entre el grupo constituido por:

- 35 (1) hidrógeno,
- (2) arilo [(C=O)O<sub>r</sub>]<sub>s</sub>, en el que el arilo es según se ha definido más arriba y r y s son de forma independiente 0 ó 1,
- 40 (3) alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), en el que el alquenilo es según se ha definido más arriba, y
- (4) alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en el que el alquilo es según se ha definido más arriba, y

45 R<sup>10</sup> es:

- (1) hidrógeno, o
- 50 (2) (C=O) alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), en el que el alquilo es según se ha definido más arriba.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto que se selecciona entre el grupo constituido por: 1-(2-metoxifenil)-1-oxo-2-aza-(S)-4-1-butil-4-fenilbutano, 1-(2-metoxifenil)-1-oxo-2-aza-4-(S)-((3-alil-oxicarbonilo-xi) propil)-4-fenilbutano, 1-(2-metoxifenil)-1-oxo-2-aza-4,4-dietil-4-fenilbutano, 1-(2,3-dihidrobenzofurano-7-il)-1-oxo-2-aza-4,4-dietil-4-(fenil)-butano, y 1-(2-metoxifenil)-1-oxo-2-aza-4-(S)-(3-hidroxipropil)-4-fenilbutano, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Estos compuestos específicos de fórmula (I) se pueden usar tal como se ha descrito más arriba en el presente documento.

Una forma de realización adicional de la invención es el uso de un compuesto de fórmula I o una sal, forma cristalina o hidrato farmacéuticamente aceptable, para la elaboración de un medicamento o para prevenir o tratar la resistencia al transplante o rechazo al trasplante de órganos o tejidos o la supresión del sistema inmunológico o para prevenir o para tratar arritmias cardíacas.

Otra forma de realización es una combinación del compuesto de fórmula 1 o una sal, forma cristalina o hidrato farmacéuticamente aceptable de los mismos y un segundo agente inmunosupresor para su administración separada, simultánea o secuencial. Entre los agentes inmunosupresores preferidos se incluyen azatioprina, brequinar sodio, deoxispergualin, mizoribina, éster morfolino del ácido micofenólico, ciclosporina, FK-506 y rapamicina.

## ES 2 281 207 T3

Los compuestos de la presente invención presentan centros asimétricos, y esta invención incluye, por tanto todos los isómeros ópticos y mezclas de los mismos. Salvo que se indique lo contrario, la referencia a un isómero se aplica a ambos isómeros.

5 Además, los compuestos con dobles enlaces carbono-carbono pueden aparecer en las formas Z- y E-, quedando incluidas todas las formas isoméricas de los compuestos en la presente invención.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término “alquilo”, salvo que se indique lo contrario, incluye los grupos alquilos de un número determinado de átomos de carbono, tanto de configuración lineal, como ramificada o 10 cíclica (carbociclos). Entre los ejemplos de “alquilo” se incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec y terc-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, norbornilo, y otros similares. “Alcoxilo” representa un grupo alquilo de un número determinado de átomos de carbono enlazados por un puente de oxígeno, tales como metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxi y pentoxi. A continuación se ilustran las definiciones anteriores: “alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)” puede ser metilo, etilo, propilo, isopropilo, o ciclopropilo. De manera similar, 15 “alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)O” puede ser metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, i-propoxilo, o ciclopropoxilo. En algunos casos, se emplea una designación C<sub>0</sub>, como en “alquilo-fenilo (C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>)”. En este caso, el sustituyente se pretende que sea uno de los siguientes: fenilo, bencilo, 1-feniletilo, o 2-feniletilo. En ciertas definiciones, el alquilo se puede sustituir por uno o más sustituyentes. Por ejemplo, una definición que diga “alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por o xo, hidroxilo, y halo” debe incluir C(O)CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>BrH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>H, C(OH) 20 CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(OH), CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, CHBrCH<sub>2</sub>Cl, CHO, y así sucesivamente.

Se pretende que “alquenilo” incluya cadenas de hidrocarburos de un número específico de átomos de carbono de configuración tanto lineal como ramificada, y al menos una insaturación en cualquier punto a lo largo de la cadena, como etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, dimetilpentenilo, y otros similares, e incluye las formas E y Z, en donde 25 sea aplicable. “Halógeno” y “halo”, tal como se usa en el presente documento, significan flúor, cloro, bromo y yodo.

El término “arilo”, salvo que se defina específicamente de otra manera, se define como fenilo o naftalino, no sustituido o sustituido con uno, dos o tres de los sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por halo, hidroxilo, 30 alquilo, perfluoralquilo, alquenilo, alquinilo, alquilogoxilo, alquilo-S(O)<sub>n</sub>-, fenilo, fenoxilo, ciano, nitro, CO<sub>2</sub>H, alquilo CO, alquilo CO<sub>2</sub>, CONR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, y NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>.

El término “heteroarilo” tal como se utiliza en el presente documento, salvo que se defina específicamente de otra manera; se pretende que defina lo siguiente: un heterocíclico aromático de cinco o seis miembros no sustituido, monosustituido, o di-sustituido que contiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo constituido por O, N 35 y S y en el que el sustituyente es halo, hidroxilo, alquilo, perfluoralquilo, alquenilo, alquinilo, alquilogoxilo, alquilo-S(O)<sub>n</sub>-, fenilo, fenoxilo, ciano, nitro, CO<sub>2</sub>H, alquilo CO, alquilo CO<sub>2</sub>, CONR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, o un grupo benzo o piridilo condensado. Los grupos heteroarilos dentro el ámbito de esta definición incluyen pero no están limitados a: acridinilo, 40 carbaolio, cinolinilo, quinoxalinilo, pirazolilo, indoilo, benzotriazolilo, furanilo, tienilo, benzotienilo, benzofuranilo, quinolinilo, isoquinolinilo, piracínilo, piradacínilo, piridinilo, pirimidinilo, y pirrol que son sustituidos o no sustituidos según se ha definido más arriba.

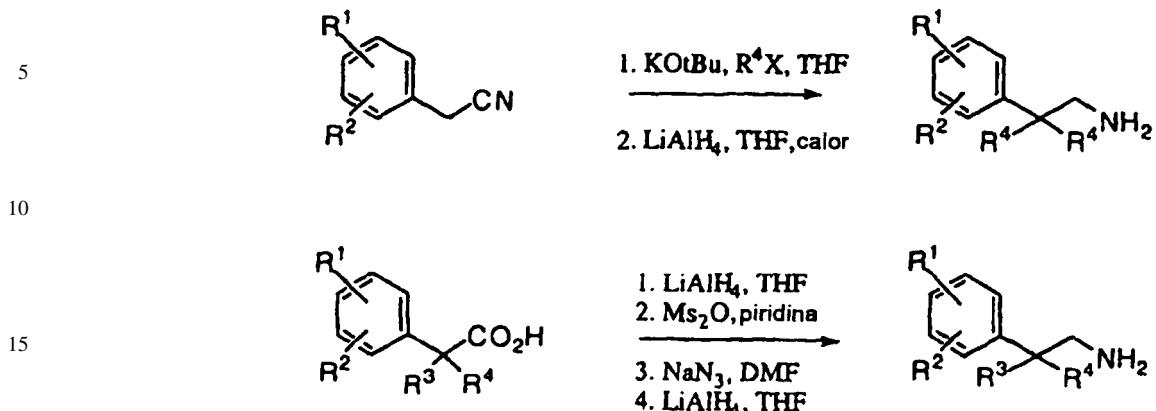
En los compuestos de fórmula I, los grupos heteroarilo o arilo se pueden sustituir opcionalmente con los sustituyentes relacionados más arriba en cualquier átomo de carbono o de nitrógeno (si está presente), pero los compuestos que soportan ciertos sustituyentes, directamente sustituyendo sobre un nitrógeno, pueden ser relativamente inestables 45 y no son preferidos. El heteroarilo también puede condensarse con un segundo anillo de 5-, 6-, 7- miembros que contiene uno o más oxígenos, tales como: dioxaanilo, dihidrofuranilo, dihidropiranilo, y dioxoanilo. Los grupos arilo disustituidos pueden ser orto, para o meta, y los tres son posibles salvo que se defina específicamente de otra manera. El “heterocíclico” se define como un sustituyente cíclico no aromático de 3 a 7 átomos que contiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo constituido por O, N y S, que es no sustituido o sustituido con uno, dos o tres 50 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por halo, hidroxilo, alquilo, perfluoralquilo, alquenilo, alquinilo, alquilogoxilo, alquilo-S(O)<sub>n</sub>-, fenilo, fenoxilo, ciano, nitro, alquilo CO<sub>2</sub>H, CO, alquilo CO<sub>2</sub>, CONR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, alquilo NR<sup>8</sup>CO, o xo, grupo benzo condensado, y grupo piridilo condensado.

Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen tanto las sales metálicas (inorgánicas) como las sales orgánicas; 55 una lista de estas se proporciona en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17<sup>th</sup> Edition, págs 1418 (1985). Es bien conocido por alguien experto en la técnica que se elige la forma apropiada de una sal basándose en su estabilidad física y química, fluidez, higroscopidad y solubilidad. Como entenderán los expertos en la técnica, las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no están limitadas a ácidos inorgánicos como clorhidratos, sulfatos, fosfatos, difosfatos, bromhidratos, y nitratos o sales de un ácido orgánico como malato, maleato, fumarato, tartrato, succinato, 60 citrato, acetato, lactato, metanosulfonato, p-toluenosulfonato o palmoato, salicilato y estearato. Los cationes farmacéuticamente aceptables similares incluyen, pero no están limitados a sodio, potasio, calcio, aluminio, litio y amonio (especialmente sales de amonio con aminas secundarias). Las sales preferidas de esta invención, por las razones citadas anteriormente, incluyen las sales de potasio, sodio, calcio y amonio. También se encuentran dentro del ámbito de esta invención las formas cristalinas, hidratos y solvatos de los compuestos de fórmula I.

65 Los procedimientos para preparar los compuestos de esta invención se representan en los siguientes esquemas y ejemplos. Otras rutas de síntesis serán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica.

ES 2 281 207 T3

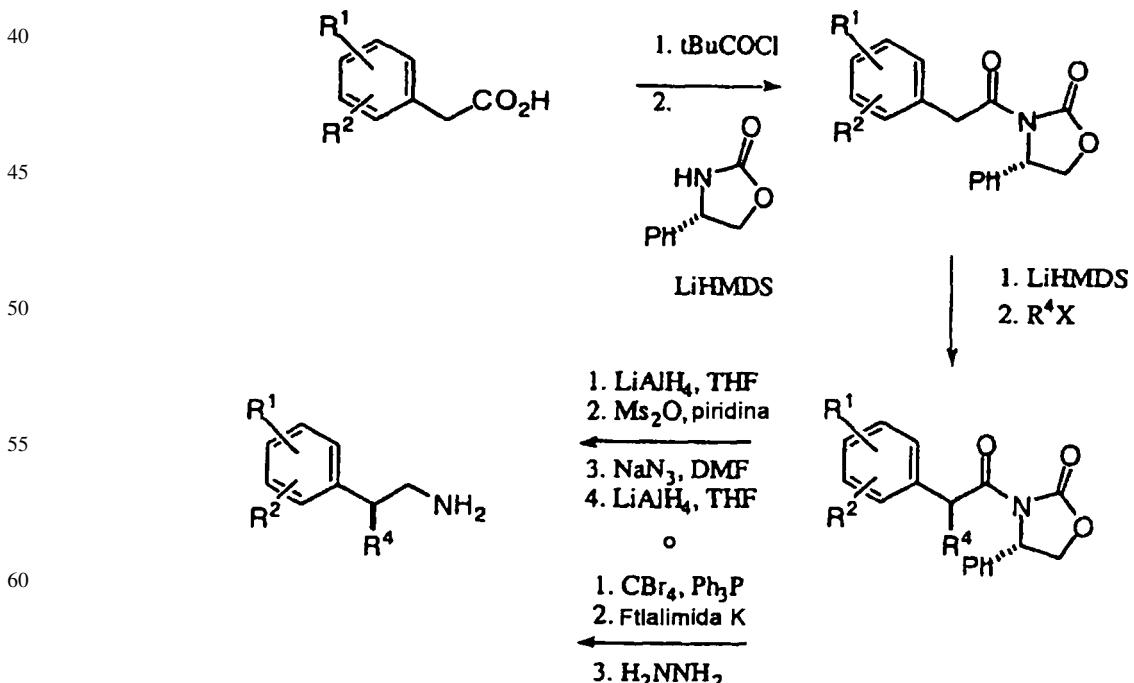
Esquema de reacción A



Existen muchos procedimientos disponibles para preparar los precursores de la amina que sirven como materiales de partida de los compuestos de esta invención. Los sustratos de fenilacetonitrilo sustituidos o no sustituidos mostrados en el esquema A están disponibles comercialmente o pueden ser preparados por procedimientos bien conocidos en la técnica. Tal como se muestra en el Esquema A, los precursores de fenilacetonitrilo se desprotonan con bases tales como el t-butóxido de potasio (KOtBu) o hidruro sódico (NaH) en un solvente aprótico tal como el THF y se alquilan con haluros de alquilo. Esto conduce a una bis-alquilación primaria. Los arilacetonitrilos resultantes se reducen a continuación a aminas mediante agentes reductores apropiados, tales como hidruro de aluminio y litio (LiAlH<sub>4</sub>) en exceso en un solvente aprótico tal como THF, preferentemente a elevadas temperaturas.

Los compuestos de amina intermedios también se preparan a partir de precursores de ácidos fenilacético sustituido, muchos de los cuales están disponibles comercialmente en forma quiral o racémica. El sustrato ácido se reduce con LiAlH<sub>4</sub> en THF para dar el alcohol. El grupo hidroxilo se deriva a metanosulfonato con cloruro de metasulfonilo en piridina o en THF o con diclorometano con trietilamina o piridina. Este intermedio se hace reaccionar a continuación con azida sódica en un solvente polar aprótico tal como dimetilformamida. Alternativamente, se puede emplear azida de litio en THF. Finalmente, la azida se reduce al grupo amino correspondiente mediante hidrogenación utilizando un catalizador de paladio. Este y otros procedimientos se describen March, J.; Advanced Organic Chemistry, 4th ed. John Wiley & Sons, Nueva York, págs 428 y 1219 (1992).

Esquema de reacción B



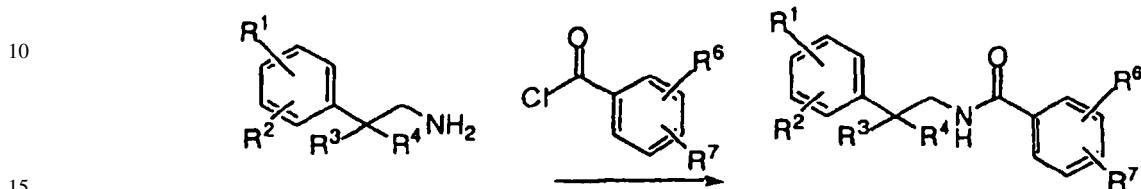
En el esquema de reacción B, los grupos R<sup>4</sup> se agregan por alquilación asimétrica de imidas fenilacetiloazolidinonas tal como fue revisado por Evans, Asymmetric Synthesis, vol. 3, Academic Press Inc., Nueva York, pág., 2-101 (1984). De esta forma, la alquilación que usa la (R)-(-)-4fenil-2-oxazolidinona proporciona el sustituyente R<sup>4</sup>

## ES 2 281 207 T3

en la configuración (S). El (S)-(-)-4fenil-2-oxazolidinona da R<sup>4</sup> en la configuración (R). El grupo oxazolidinona se elimina con LiAlH<sub>4</sub> para dar el intermedio de hidroxilo, que se convierte a continuación según la reacción descrita en el esquema de reacción A.

5

Esquema de reacción C

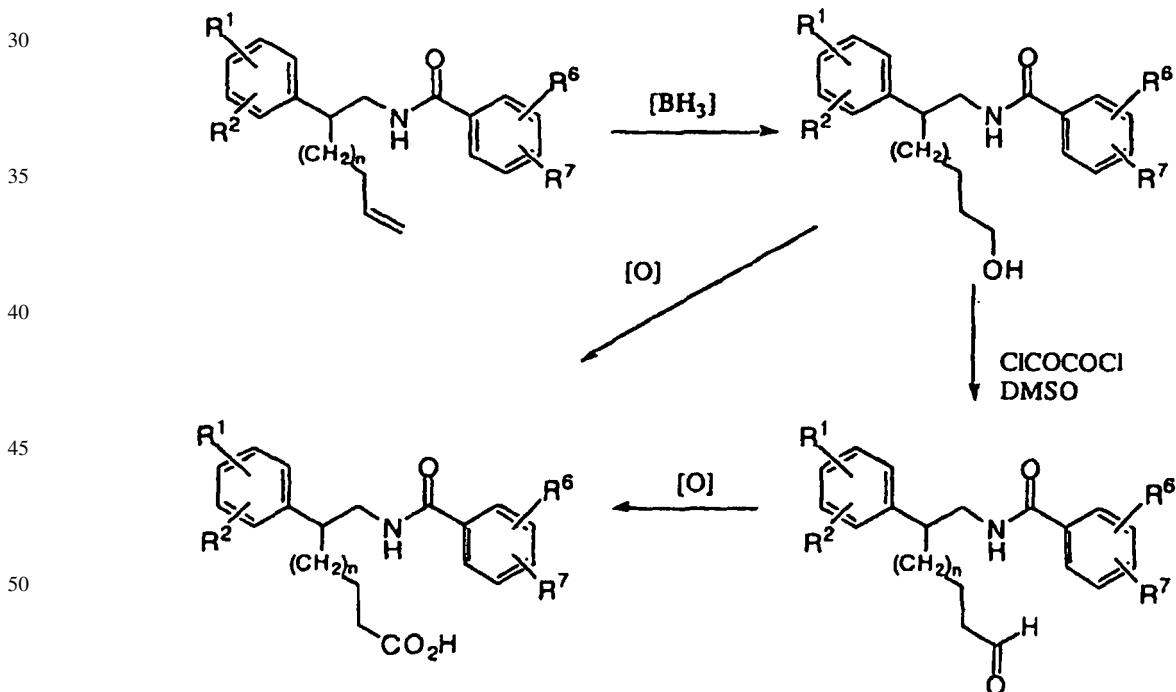


10  
15

Tal como se muestra en el esquema C, los intermedios de amina se acilan a continuación con cloruros en solventes  
20 apróticos tales como THF y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> con una base tal como trietilamina para dar las correspondientes benzamidas.  
Los cloruros de ácido, cuando no se compran, se preparan mediante agitación de los ácidos carboxílicos en reactivos  
25 del tipo cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo. Alternativamente, las amidas se pueden preparar por reacción de los  
ácidos benzoicos con la amina empleando las condiciones de acoplamiento estándar, tal como se describen March,  
J.; Advanced John Wiley & Sons, págs. 417-424 (1992). Un reactivo de acoplamiento de este tipo es el dicitclohexil  
carbodiimida tal como se revisa en Bodanski, The Practice of Peptide Synthesis, Springer, Nueva York, (1984).

25

Esquema de reacción D



30  
35  
40  
45  
50  
55

Tal como se muestra en el esquema D, en una forma de realización de esta invención, los derivados que contienen  
60 olefinas se hidroboran para dar los alcoholes primarios, tal como se revisó en March, J.; Advanced Organic Chemistry,  
4th ed., John Wiley & Sons, Nueva York, págs 783-789 (1992). Para una selectividad óptima, es preferible un reactivo  
de borano sustituido tal como el 9-bora-biciclo(3.3.1)nonano (9-BBN). La ruptura del intermedio de borano con  
peróxido de hidrógeno proporciona el alcohol.

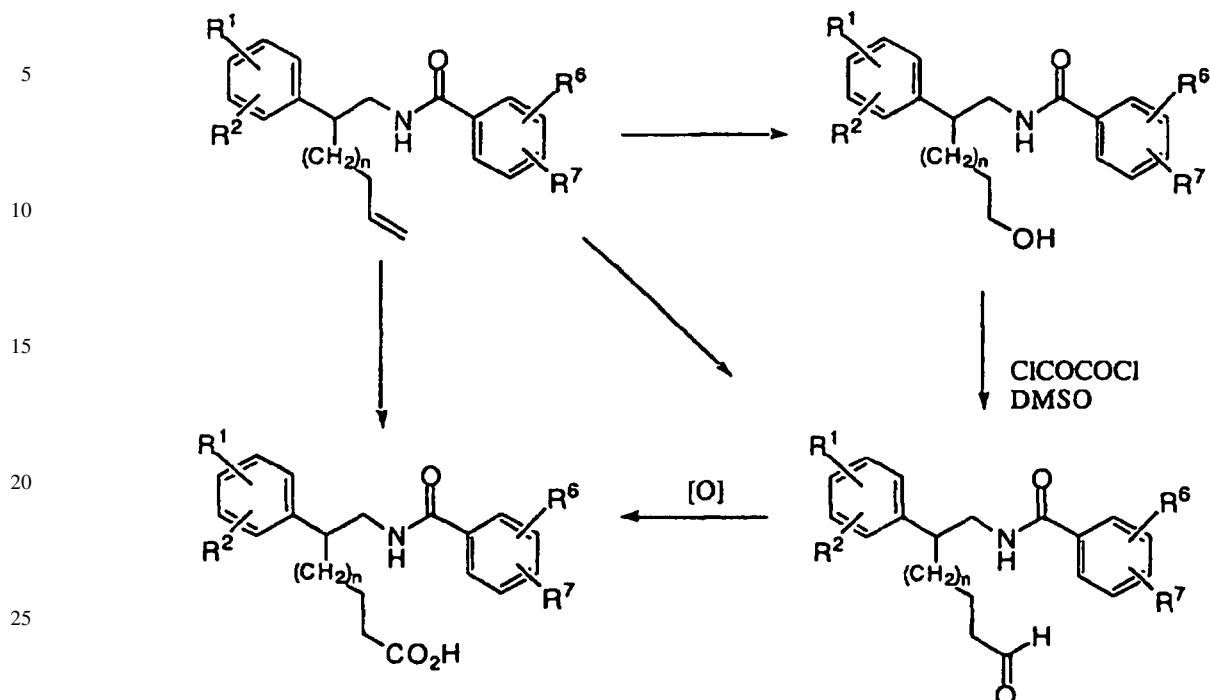
65

El alcohol primario se convierte a continuación a un aldehído mediante una oxidación de Swern con cloruro de  
oxalilo en DMSO, tal como se revisó en Mancuso y Swern, Síntesis, 165-185 (1981).

El alcohol primario o el aldehído se convierten ácido carboxílico mediante diferentes rutas de oxidación, tal como  
se trata en Larock, Comprehensive Organic Transformation, VCH, Nueva York, págs 93-97 (1989).

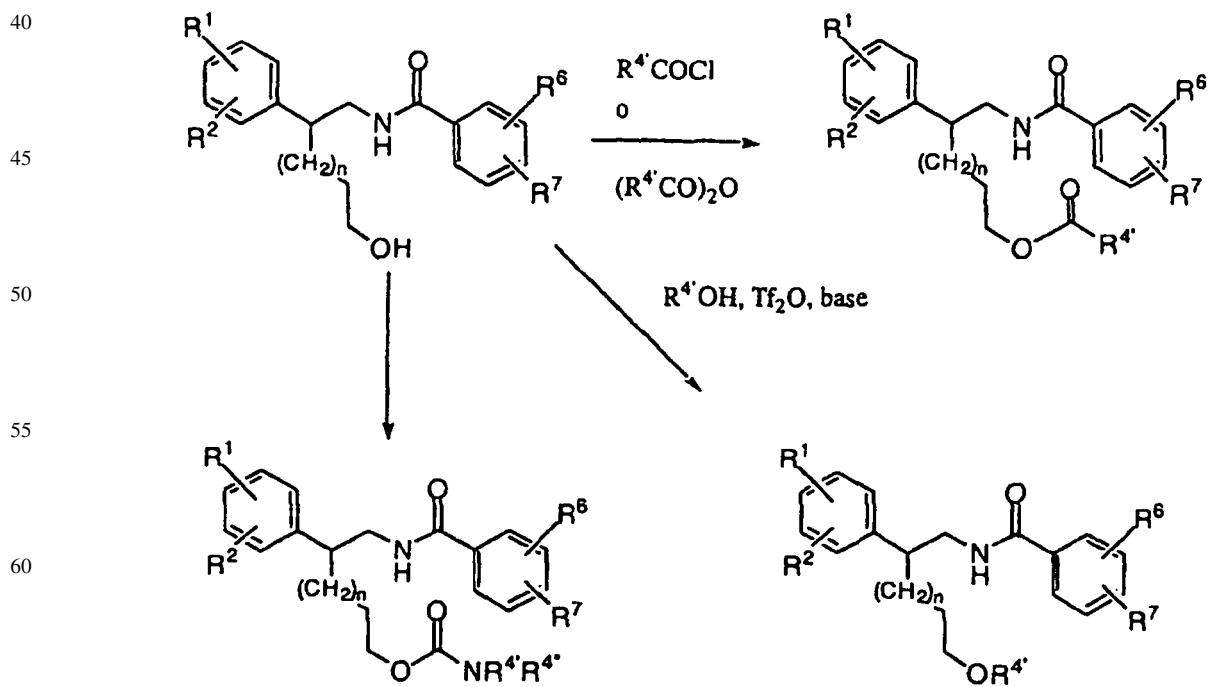
ES 2 281 207 T3

Esquema de reacción E



En el esquema de reacción E, el grupo olefínico se puede romper por medio de la oxidación con ozono. El ozónido se puede reducir con borohidruro de sodio para dar el correspondiente alcohol, o se puede descomponer al correspondiente aldehído tal como se describe en March, J.; Advanced Organic Chemistry, 4th ed., John Wiley & Sons, Nueva York, págs. 1177-1181 (1992). Alternativamente, el aldehído se prepara por separación con tetróxido de osmio catalítico y peryodato. El aldehído se convierte a continuación al correspondiente ácido tal como se describe en el Esquema de Reacción D. La olefina se puede romper directamente para dar el ácido carboxílico con tetróxido de rutenio y peryodato.

Esquema de reacción F



Según se representa en el Esquema de Reacción F, los ésteres se pueden preparar por reacción de un cloruro de ácido con el grupo hidroxilo en un solvente básico tal como la piridina. Debe entenderse que se emplea  $R^{4'}$  para

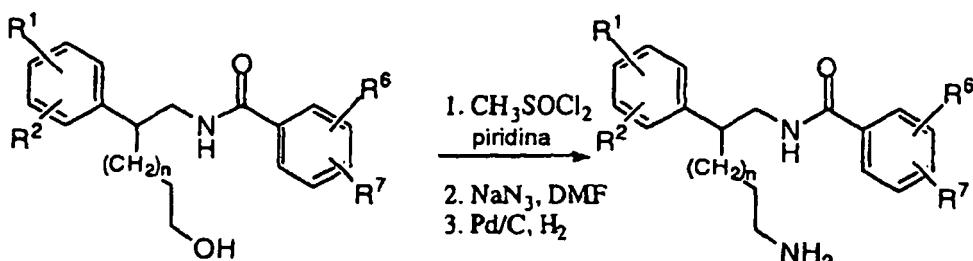
## ES 2 281 207 T3

representar una parte de la definición de R<sup>4</sup>. Los cloruros de ácido, cuando no se compran, se preparan mediante agitación del ácido carboxílico en reactivos tales como el cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo. Los ésteres también se pueden preparar mediante reacción del cloruro de ácido y el grupo hidroxilo con cianuro de plata (AgCN) en un solvente aprótico tal como el HMPA. Los derivados C1 sulfonatos se preparan de manera similar mediante reacción 5 con cloruros de sulfonylo.

Los derivados de carbonato y carbamato se preparan haciendo reaccionar en primer lugar el derivado de alcohol con carbonildiimidazol (CDI) para obtener un intermedio de imidazol-carbonilo, que reacciona a continuación con un alcohol (R'<sup>4</sup>OH) o una amina (R'<sup>4</sup>R'<sup>4''</sup>NH) para dar el correspondiente derivado de carbonato o carbamato. Por una ruta 10 alternativa, la reacción del grupo hidroxilo con 4-nitrocloroformato proporciona el 4-nitrofenilcarbonato, que puede reaccionar a continuación con las aminas para dar carbamatos, o con alcoholes para dar derivados de carbonato. El derivado de carbamato también se prepara con cloruros o isocianatos de carbamoilo disponibles comercialmente.

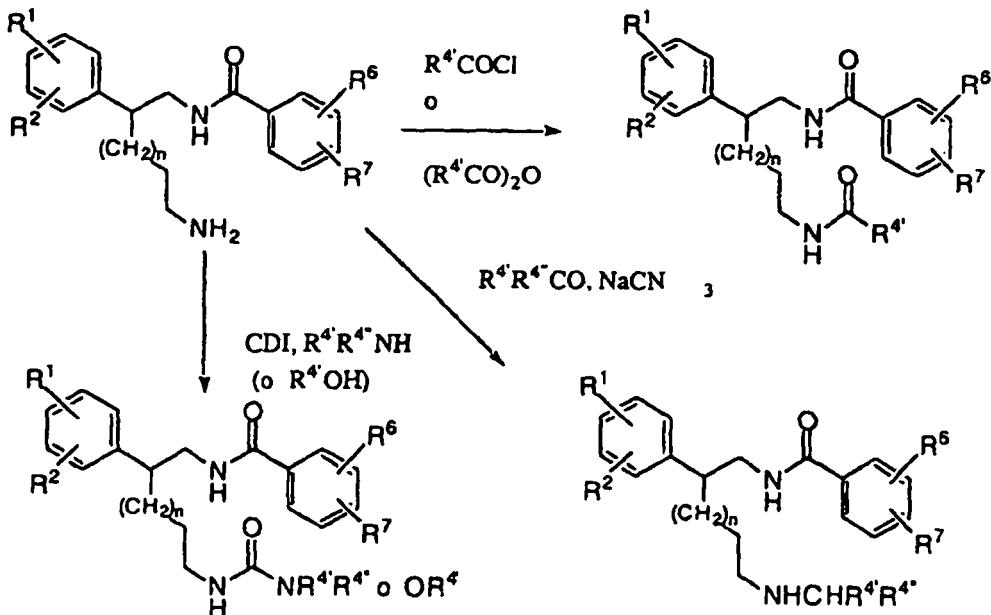
También se pueden preparar derivados de éter. Un procedimiento especialmente práctico implica la reacción de 15 un alcohol con anhídrido sulfónico trifluorometano (Tf<sub>2</sub>O, anhídrido trílico) en diclorometano a baja temperatura, preferiblemente -78°C, para obtener el triflato preformado. El alcohol se añade a esta solución, y la mezcla de reacción se calienta hasta temperatura ambiente, manteniendo la agitación hasta que se completa la reacción. Los éteres también se pueden preparar mediante calentamiento de una mezcla de alcohol, el halogenuro de alquilo apropiado y un exceso 20 de óxido de plata (Ag<sub>2</sub>O) en un solvente aprótico invertido tal como el THF.

Esquema de reacción G



En el esquema de reacción G, el grupo hidroxilo se convierte en el grupo amino correspondiente mediante procedimientos bien conocidos. El grupo hidroxilo se deriva en primer lugar a metasulfonato con cloruro de metasulfonilo 35 en piridina o en THF o con diclorometano con trietilamina o piridina. Este intermedio se hace reaccionar a continuación con azida de sodio en un solvente polar aprótico como dimetilformamida. Alternativamente, se puede emplear la azida de litio en THF. El desplazamiento de la azida se produce con inversión, de manera que el grupo beta-hidroxilo da el derivado alfa-azida y viceversa. Finalmente, la azida se reduce al correspondiente grupo amino mediante nitro-40 genación empleando un catalizador de paladio. Este y otros procedimientos se describen March, J.; Advanced Organic Chemistry, 4th Ed., John Wiley & Sons, Nueva York, págs 428 y 1219 (1992).

Esquema de reacción H



# ES 2 281 207 T3

Tal como se representa en el Esquema de Reacción H, las amidas se preparan por reacción del cloruro de ácido con el grupo amino en un solvente básico como la piridina. Los cloruros de ácido, cuando no se compran, se preparan mediante agitación de los ácidos carboxílicos en reactivos tales como el cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo. Las amidas también se pueden preparar a partir de los ácidos carboxílicos utilizando reactivos de acoplamiento tales como 5 diciclohexil carbodiimida, tal como fue revisado por Bodanski, *The Practice of Peptide Synthesis*, Springer, Nueva York, (1984). Los derivados C1 sulfonamidas se preparan de manera similar mediante la reacción con cloruros de sulfonilo.

Los derivados de la urea se preparan haciendo reaccionar en primer lugar el derivado C4 amino con carbonildiimidazol (CDI) para obtener el intermedio de imidazolcarbonilo, que reacciona a continuación con una amina ( $R^4'R^{4''}NH$ ) para dar el correspondiente derivado de urea. Según una ruta alternativa, la reacción del grupo amino con 4-nitrocloroformato da el carbamato de 4-nitrofenilo que puede reaccionar a continuación con aminas para dar los derivados de la urea. Los derivados de urea también se preparan con cloruros o isocianatos de carbamilo comercialmente disponibles.

15 Los derivados de carbamato se preparan de manera similar. La reacción de los derivados C4 amino con carbonildiimidazol (CDI) da el intermedio de imidazolcarboniol que se hace reaccionar a continuación con un alcohol para dar los correspondientes derivados de carbamato. Según una ruta alternativa, la reacción del grupo amino con 4-nitrocloroformato da el 4-nitrofenilcarbamato que puede reaccionar a continuación con alcoholes. Los derivados carbamato también se preparan con cloroformiatos. Por ejemplo, la reacción del etilcloroformiato dará el derivado de etilcarbamato.

20 20 El grupo amino se puede alquilar mediante procedimientos de aminación reductiva. Por ejemplo, el grupo amino se hace reaccionar con aldehído o cetona en presencia de cianoborohidruro de sodio o triacetoborohidruro de sodio. Esta transformación también se puede lograr con hidrógeno y un catalizador.

## 25 Utilidad

La presente invención está relacionada con los compuestos de fórmula I, que son útiles en un sujeto mamífero para el tratamiento y prevención de enfermedades inmunomediadas y arritmias cardíacas.

30 Utilizando las metodologías descritas a continuación, los compuestos representativos de la invención fueron evaluados, y se encontró que presentaban actividad, demostrando de esta manera la utilidad de los compuestos de la invención como los inhibidores  $K_v$  1.3/- $K_v$  1.5 y, en consecuencia, como inmunosupresores y antiarrítmicos.

## 35 Ensayos

### Ensayo de células T IL-2

Las células mononucleares periféricas de la sangre (CMN) procedentes de donantes sanos fueron separadas por centrifugación por densidades con Ficoll-Hyphaque (LSM, Organon Teknika Durham, NC), seguida por roseteado con 40 glóbulos rojos de carnero tratados con neuraminidasa. Después de otra centrifugación con un medio de separación de leucocitos (MSL), las SRBM de las células T en roseta fueron disueltas a continuación con un tampón de lisis de cloruro de amonio (GIBCO, Grand Island, NY). Estas células T purificadas se resuspendieron a  $3 \times 10^6/ml$  en medio de cultivo RPMI 1640 (GIBCO) suplementado con suero fetal bovino al 10% (Sigma., St. Louis, MO), glutamina 100 mM, piruvato sódico 1 mM, de aminoácidos no esenciales 0,1 mM, y de penn-strep al 1% (GIBCO). La suspensión celular se distribuyó inmediatamente en placas de microcultivo de 96 pocillos de fondo redondo (Costar) a 200  $\mu l$ /pocillo. Las distintas disoluciones de los compuestos de prueba se añadieron a continuación en pocillos triplicados a 25  $\mu l$ /pocillo, se incubaron durante 30 min. a 37°C. Se añadieron a continuación ionomicina (125 ng/ml) y PMA (1 ó 5 ng/ml), en los correspondientes pocillos. Las placas de cultivo se incubaron a continuación a 37°C en una atmósfera húmeda con un 5% de CO<sub>2</sub> - 95% de aire durante 18-24 horas. El sobrenadante fue separado, y se ensayaron respecto 45 de su IL-2 con una captura IL-2 ELISA, utilizando anticuerpos monoclonales de anti IL-2 y anticuerpos biotimilados de cabra anti IL-2 (los anticuerpos conjugados se compraron en R&D System, Minneapolis, MN). El ELISA se reveló con una peroxidasa conjugada de estreptavidina (Zymed, San Francisco, CA) y sustrato de peroxidasa (Sigma). Se calcularon el OD medio y las unidades de IL-2 de los pocillos replicados a partir de la curva patrón, creadas con 50 IL-2 recombinante (Collaborative Biomedical Products, Bedford, MA), y los resultados se expresaron en forma de concentración necesaria del compuesto para inhibir la producción de células T en un 50%.

### Ensayo de proliferación de células T

Se separaron las células mononucleares periféricas de la sangre (CMN) procedentes de donantes sanos mediante 60 centrifugación por densidades en Ficoll-Hyphaque (LSM, Organon Teknika, Dirham, NC). Después del lavado de las CMN con un medio completo (RMPI 1640 con al suero fetal bovino 5%, glutamina 100 mM, piruvato sódico 1 mM, aminoácidos no esenciales 0,1 mM, y penn-estrep al 1%, obtenido de GIBCO, Grand Island, NY), se irradió a 7500 RADS, y fue resuspendido a  $4-4,5 \times 10^6$  células/ml en el medio completo. Se roseteo otra alícuota de CMN con neuroamidasa tratada SRBC. Después de otra centrifugación con MSL, los glóbulos rojos de oveja (SRBM) de estas células T 65 en roseta se lisaron a continuación con un tampón de lisis de cloruro de amonio (GIBCO, Grand Island, NY). Después del lavado 2X con medio completo, estas células T purificadas se resuspendieron también a  $2-2,5 \times 10^6$  células/ml en medio completo. Las distintas disoluciones del compuesto se añadieron por triplicado a 50 ml/pocillos en una placa de microcultivo de 96 pocillos de fondo plano (Costar, Cambridge, MA). La suspensión de célula T se distribuyó

## ES 2 281 207 T3

inmediatamente a continuación en pocillos a 100  $\mu$ l/pocillo. Después de incubar las células con el compuesto durante 30 min. a 37°C en una atmósfera húmeda de 5% de CO<sub>2</sub> - 95% de aire, se añadieron 20  $\mu$ A/pocillo de anti CD3 (Ortho Diagnostic, NJ) a una concentración final de 0,3 ng/ml, seguida por 50  $\mu$ A de CMN irradiadas. Las placas de cultivo se incubaron a continuación a 37°C en una atmósfera húmeda de 5% CO<sub>2</sub> - 95% aire durante 72 horas. La proliferación de linfocitos T se analizó mediante el cálculo de la incorporación de timidina tritiada. Durante las últimas 18-24 horas de cultivo, las células fueron marcadas a pulsos con 2  $\mu$  Ci/pocillo de timidina tritiada (NEN, Cambridge, MA). Los cultivos fueron recogidos en filtros de fibra de vidrio utilizando un recolector de muestra múltiple (MACH-II, Wallac, Gaithersburg, MD). La radioactividad de los filtros de disco correspondiente a pocillos individuales se midió mediante procedimientos estándar de detección por centelleo en medio líquido (Betaplate Scint Counter, Wallac). Se calcularon las medias del conteo por minuto de pocillos replicados, y los resultados se expresaron en forma de concentración de compuesto necesaria para inhibir en un 50% la captación de timidina tritiada por las células T.

### Ensayo de salida Kv 1.3-rubidio

Las células CHO transfectadas con canales del Kv 1.3 a densidades locales de aproximadamente 40.000 emplazamientos/célula se plaquearon en placas de cultivo de 96 pocillos y se mantienen medio de Iscove modificado de Dulbecco (IMDM, con L-glutamina y HEPES, JRH, Biosciences). Las células se incubaron durante toda la noche con <sup>86</sup>Rb<sup>+</sup> (3  $\mu$ Ci/ml, Dupont-NEN) en IMDM complementado con glutamina. Después de la aspiración del medio, se añadieron 100  $\mu$ l de tampón Bajo en K (en mM, 6,5 KCl, 125 NaCl, 1 CaCl<sub>2</sub>, 2 MgCl<sub>2</sub>, 10 HEPES, pH ajustado a 7,2 con NaOH) a cada pocillo seguido por 100  $\mu$ g/ml de muestras de ensayo en tampón Bajo en K, conteniendo además BSA al 0,2% y vaben 2 mM. Las muestras se ensayaron tanto a 1  $\mu$ g/ml, para un análisis rutinario, como a una variedad de concentraciones que abarcan al menos de 1/10 a 10 veces la supuesta CI<sub>50</sub> del compuesto de prueba para determinar la potencia. Después de un tiempo de preincubación fijo, que es normalmente de 10 min., las muestras se aspiraron. Los canales del Kv 1.3 se abren por despolarización de las células con tampón Alto en K (concentraciones finales, en mM, 63,25 KCl, 68,25 NaCl, 1 CaCl<sub>2</sub>, 2 MgCl<sub>2</sub>, 10 HEPES, pH ajustado a 7,2 con NaOH) conteniendo también compuestos de ensayo. Para medir la salida de <sup>86</sup>Rb<sup>+</sup> a través de los canales, se tomaron alícuotas de 100  $\mu$ l de cada pocillo después de un tiempo dado, y se añadieron a placas que contienen 100  $\mu$ l MicroScint-40 (Packard) para su conteo mediante técnicas de medición por centelleo en medio líquido. El MicroScint se añade a continuación a cada pocillo de la placa de células para determinar la actividad remanente de <sup>86</sup>Rb<sup>+</sup>. Los conteos eferentes se normalizan respecto de la cantidad total de <sup>86</sup>Rb<sup>+</sup> que se encontraba en las celdas mediante la adición de los conteos eferente a los conteos de la placa de células. La actividad se determina por la inhibición porcentual de la ventana eferente que se establece utilizando una concentración de saturación de margatoxina (MgTX), un péptido de aminoácido que es un potente bloqueante de los canales del Kv 1.3 (CI<sub>50</sub> = 100 pM).

### Ensayo de salida Kv 1.5-rubidio

El análisis de salida del Kv1.5 <sup>86</sup>Rb<sup>+</sup> (un sucedáneo del ión potasio) utiliza células HEK 293 diseñadas por ingeniería para el expresar de manera estable el canal humano Kv1.5 de potasio. Las células se sembraron hasta una densidad de 25.000 células/pocillo en una placa de 96 pocillos recubiertos con poli-D-lisina Packard CulturPlates uno o dos días antes del análisis y se cargaron con <sup>86</sup>Rb<sup>+</sup> (0,05 microcurios/pocillo) el día anterior al análisis. El día del análisis, las placas se lavaron tres veces empleando un lavador de placas de 96 pocillos Skatron y se añadieron a cada pocillo doscientos microlitros de un tampón bajo en KCl (NaCl 125 mM, KCl 6,5 mM, CaCl<sub>2</sub> 1 mM, MgCl<sub>2</sub> 2 mM, albúmina de suero bovino al 0,02%, HEPES 10 mM, pH 7,2), con o sin inhibidor. Después de diez minutos a temperatura ambiente, las placas se lavaron una vez con tampón bajo en KCl y se añadieron a los correspondientes pocillos doscientos microlitros de tampón Alto en KCl (igual que el tampón KCl Bajo, excepto que el KCl es 60 mM y el NaCl es 65 mM), con o sin inhibidor, para activar el canal del Kv1.5. Las placas se incubaron a continuación durante otros diez minutos a temperatura ambiente, momento en el que cien microlitros de cada sobrenadante se transfieren a una placa de 96 pocillos Packard OptPlate. Las placas de células se lavaron inmediatamente una vez con tampón bajo en KCl seguido por la adición de cien microlitros de tampón bajo en KCl a cada pocillo. Cien microlitros de una mezcla de centelleo Microscint se añadió a cada pocillo determinándose la radioactividad del sobrenadante y de las placas celulares en un contador de centelleo Packard TopCount. La reducción del <sup>86</sup>Rb<sup>+</sup> en el sobrenadante se usa para cuantificar el grado de inhibición del canal del potasio Kv1.5.

### Ensayo de enlace del correolide Di-tritio (DiTC)

La actividad de los compuestos se puede evaluar mediante la determinación de sus efectos sobre el enlace de DiTc a canales tanto Kv1.3 como Kv1.5 que se expresan en las células del riñón embrionarias humanas (HEK). Los canales Kv1.3 y Kv1.5 empleados son canales humanos clonados. El DiTc se conoce también como L-765.910, y es un análogo de un producto natural que se une específicamente a canales del Kv1.x, como Kv1.3 y Kv1.5. En general, los compuestos se incuban a concentraciones dadas, en presencia de DiTC 20 nM (se emplean 10  $\mu$ M de ligando frío para definir una unión no específica) y tanto membranas tanto REH/Kv1.3 como REH/Kv1.5, en una disolución tampón que contiene NaCl 135 mM, KCl 4,6 mM, Tris 20 mM, pH = 7,4 (tris[hidroximetil]aminometano), y albúmina de suero bovino (ASB) al 0,02%. Se permite que la unión alcance el equilibrio por incubación de las muestras a temperatura ambiente durante 24 horas. La separación de los enlaces del ligante libre se logra mediante filtración con filtros GF/C y lavado con un tampón enfriado en hielo que contiene NaCl 100 mM, Tris 20 mM (pH = 7,4), y ASB al 0,04%. El fluido de centelleo se añade a las muestras, y se determina la radioactividad asociada a los filtros mediante técnicas de centelleo en medio líquido. El enlace DiTC específico es la diferencia entre el enlace total y el no específico. La actividad de un compuesto dado se analiza en relación a un control no tratado.

## ES 2 281 207 T3

Las células HEK que expresan los canales humanos tanto del KvI.3 como KvI.5 fueron cultivadas por Analytical Biological Services en biorreactores que contenían MEM suplementados con FBS, penicilina, estreptomicina, y genetincina. Se descongelaron siete tubos de células congeladas (25 L de células) y se añadieron 20 ml de tampón de homogeneización a cada tubo. Los contenidos de los tubos se reunieron en un tanque homogeneizador de 50 ml de vidrio/teflón. Las células se homogeneizaron en 10 tandas (500 rpm) y fueron transferidas a tubos de 50 ml. Los tubos fueron entonces centrifugados a 1.000 rpm durante 5 min. a 4°C (253 xg, Beckman, GPR). El sobrenadante se recogió y se puso con hielo. Los sedimentos se resuspendieron en un total de 40 ml de tampón de lisis, se homogeneizaron tal como se describió anteriormente, centrifugando el homogeneizado tal como se describió anteriormente. El sobrenadante se añadió al sobrenadante retirado anteriormente. La mezcla de sobrenadantes se centrifugó entonces a 4.000 rpm durante 45 min. a 4°C (186.000 xg, Beckman 45 TI). El sedimento se resuspendió en 70 ml de tampón de almacenamiento mediante homogenización tal como se describió anteriormente. Las alícuotas se enfriaron súbitamente utilizando nitrógeno líquido en el que almacenadas a -70°C. (Tampón Homogeneizador: sacarosa 250 mM, MgCl<sub>2</sub> 5 mM, Tris 20 mM, pH = 7,4; tampón de almacenamiento: NaCl 100 mM, HEPES 20 mM, pH = 7,4).

### 15 *Formas de dosificación*

Como inmunosupresivo, estos compuestos son útiles para el tratamiento de enfermedades del sistema autoinmune, la prevención al rechazo de transplantes de órganos y/o enfermedades relacionadas, anomalías y dolencias.

20 Los compuestos de esta invención se pueden administrar para el tratamiento de enfermedades del sistema autoinmune, la prevención al rechazo del transplante de órganos ajenos y/o afecciones, enfermedades y dolencias relacionadas de acuerdo a la invención por cualquiera de las vías por las que actúa el componente cuando entra en contacto en el punto de actuación en el cuerpo de un animal de sangre caliente. La administración, por ejemplo, puede ser, oral, tópica, incluyendo transdérmica, ocular, bucal, intranasal, inhalación, intravaginal, rectal, intracisternal y parenteral. El término "parenteral" se utiliza en el presente documento para referirse a un modo de administración que incluye subcutánea, intravenosa, intramuscular, inyección o infusión intrarticular, intraesternal e intraperitoneal.

30 Los compuestos se pueden administrar mediante cualquiera de los procedimientos convencionales disponibles para uso en conjunción con medicamentos, tanto como agentes terapéuticos individuales o en combinación con otros agentes terapéuticos. Se pueden administrar solos, pero generalmente se administran con un vehículo farmacéutico seleccionado basándose en la ruta de administración elegida y en la práctica farmacéutica estándar.

A efectos de esta descripción, un animal de sangre caliente es un miembro del reino animal poseedor de un mecanismo homeostático, e incluye mamíferos y pájaros.

35 La dosis administrada dependerá de la edad, salud y peso del receptor, la extensión de la enfermedad, tipo de tratamiento concurrente, y si es necesario, frecuencia de tratamiento y naturaleza del efecto deseado. Normalmente, una dosificación diaria de un compuesto ingrediente activo abarcará 1-1.500 miligramos por día. Ordinariamente, es efectiva una administración de 10 a 100 miligramos por día, en una o más aplicaciones, para obtener los resultados deseados. Estas dosificaciones representan las cantidades efectivas para el tratamiento de enfermedades del sistema autoinmune, la prevención al rechazo de órganos transplantados y/o afecciones relacionadas, enfermedades y dolencias.

40 El ingrediente activo se puede administrar por vía oral en formas de dosificación sólidas, tales como cápsulas, comprimidos, comprimidos gruesos, grageas, gránulos y polvos, o en formas de dosificación líquidas, como elixires, jarabes, emulsiones, dispersiones, y suspensiones. El ingrediente activo se puede administrar también parenteralmente, en formas de dosificación con líquidos estériles, como dispersiones, suspensiones o soluciones. Existen otras formas de dosificación que también se pueden emplear para administrar el ingrediente activo en forma de pomadas, crema, gotas, parches o polvos para administración tópica, en forma de solución o suspensión oftalmológica, por ejemplo, gotas para ojos, para administración ocular, como un aerosol o en composición en polvo para inhalación o administración intranasal, o como una crema, pomada, pulverización o suppositorio para administración rectal o vaginal.

45 Las cápsulas de gelatina contienen el ingrediente activo y los vehículos en polvo, como lactosa, almidón, derivados de celulosa, estearato de magnesio, ácido estérico, y similares. Se pueden emplear diluyentes similares para elaborar comprimidos comprimidos. Tanto los comprimidos como las cápsulas se pueden elaborar en forma de productos de liberación continua para proporcionar una continua liberación del medicamento durante un periodo de varias horas. Los comprimidos comprimidos se pueden recubrir con azúcar o con una membrana para enmascarar un sabor desgradable y para proteger la tableta de la atmósfera, o con un recubrimiento entérico para su desintegración selectiva en el tracto gastrointestinal.

50 60 Las formas de dosificación líquida para administración oral pueden contener colorantes o saborizantes para incrementar la aceptación por el paciente.

En general, agua, un aceite adecuado, suero salinos, dextrosa acuosa (glucosa), y las soluciones relacionadas con azúcar, y glicoles tales como propilenglicol o polietilenglicol son portadores adecuados para soluciones parenterales. Las soluciones para la administración parenteral contienen preferentemente sales solubles en agua del ingrediente activo, agentes estabilizantes adecuados, y si es necesario, sustancias tampón. Los agentes antioxidantes como bisulfito sódico, sulfito sódico, o ácido ascórbico, tanto solos como combinados, son agentes estabilizantes adecuados.

## ES 2 281 207 T3

También se emplean ácido cítrico y sus sales y EDTA sódico. Además, las soluciones parenterales pueden contener conservantes, como cloruro de benzalconio, metil o propil parabeno, y clorobutanol.

En *Remington's Pharmaceutical Sciences*, A. Osol, que es un texto de referencia estándar en este campo, se describen vehículos farmacéuticos adecuados.

Para la administración e inhalación, los compuestos de la presente invención deben ser transportados según una presentación en forma de un rociador aerosol envases presurizados o nebulizadores. Los compuestos también se pueden transportar como polvos que se pueden formular, pudiendo inhalarse la composición en polvos con la ayuda de un equipo de insuflación para inhalación de polvos. El sistema preferido para la inhalación es un aerosol medidor de dosis de inhalación (MDI), que se puede diseñar como una suspensión o solución de un compuesto de fórmula I en un propelente adecuado, como fluorcarburo o hidrocarburos.

Para la administración ocular, se puede formular una preparación oftalmológica con un porcentaje en peso apropiado de solución o suspensión de los compuestos de Fórmula I en un vehículo oftalmológico adecuado, de manera que el compuesto se mantenga en contacto con la superficie ocular durante un periodo de tiempo suficiente como para penetrar en la cornea y en las regiones internas del ojo.

Las formas de dosificación farmacéutica útiles para la administración de los compuestos de esta invención se pueden ilustrar como sigue:

### *Cápsulas*

Se prepararon un gran número de cápsulas mediante llenado de dos piezas de cápsula de gelatina dura estándar, cada una con 100 miligramos de ingrediente activo en polvo, 150 miligramos de lactosa, 50 miligramos de celulosa, y 6 miligramos de estearato de magnesio.

### *Cápsulas de gelatina blandas*

Se preparó una mezcla del ingrediente activo en un aceite digestible tal en forma de un aceite de soja, aceite de semilla de algodón o aceite de oliva y se inyectó mediante una bomba de desplazamiento positiva en gelatina para formar cápsulas blandas de gelatina que contienen 100 miligramos del compuesto activo. Las cápsulas se lavan y secan.

Se preparan un gran número de comprimidos mediante los procedimientos convencionales, de manera que las unidades de dosificación son de 100 miligramos de componente activo, 0,2 miligramos de dióxido de silicio coloidal, 5 miligramos de estearato de magnesio, 275 miligramos de celulosa microcristalina, 11 miligramos de almidón y 98,8 miligramos de lactosa. Los recubrimientos apropiados se pueden aplicar para incrementar su buen sabor o para retrasar la absorción.

### *Inyectable*

Una composición parenteral útil para su administración por inyección se prepara por agitación de un 1,5% en peso de ingrediente activo en propilenglicol al 10% en volumen. La solución se completa hasta su volumen con agua para inyección y se esteriliza.

### *Suspensión*

Se preparó una suspensión acuosa para administración oral de manera que 5 mililitros contienen 100 miligramos de ingrediente activo finamente dividido, 100 miligramos de carboximetilcelulosa de sodio, 5 miligramos de benzoato sódico, 1,0 gramos de solución de sorbitol, U.S.P., y 0,025 mililitros de vainillina.

Las mismas formas de dosificación se pueden emplear generalmente cuando los compuestos de esta invención se administran por etapas o en conjunción con otro agente terapéutico. Cuando los medicamentos se administran en combinación física, la forma de dosificación y la ruta de administración se deberían seleccionar dependiendo de la compatibilidad de los fármacos combinados. De esta forma, el término coadministración se entiende que incluye la administración de dos agentes en concomitancia o secuencialmente, o alternativamente en forma de una combinación fija de dosis de dos componentes activos.

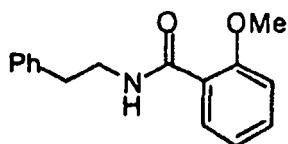
Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de compuestos de fórmula I.

# ES 2 281 207 T3

Ejemplo 1

*1-(2-fenil-metoxi)-1-oxo-2-aza-4-fenilbutano*

5



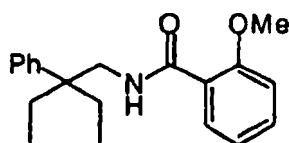
10

A una solución de 0,5 g de fenetilamina (4,12 mmol) en 5 ml de diclorometano y 0,989 ml de piridina (8,2 mmol) a 0°C se añadieron 1,39 g de cloruro de 2-metoxibenzoilo (1,14 ml, 8,2 mmol). La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró, se añadieron 5 ml de heptano y la mezcla se evaporó hasta sequedad, repitiendo esto una vez más. El residuo se purificó mediante HPLC (RCM SepPak, sílice 25 x 100, CH<sub>3</sub>CN al 3,6%, tBuOCH<sub>3</sub> al 14,4%, hexano al 82%) para dar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 2,95 (m, 2H), 3,8 (s, m, 5H), 6,95 (d, 1H), 7,1 (t, 1H), 7,4 (m, 6H), 7,9 (br s, 1H), 8,2 (dd, 1H), Espectro de Masas m/e 256 (M<sup>+</sup>1).

20 Ejemplo 2

*1-(2-metiloxofenil)-1-oxo-2-aza-4,4-dietil-4-fenilbutano*

25



30 Etapa 1

*3,3-dietil-3-fenetilamina*

A una solución de 0,25 g de 2,2-dietilfenilacetonitrilo (1,44 mmol, comprado a Sigma-Aldrich Rare Chemicals) en 10 ml de THF a temperatura ambiente, se añadieron 7,22 ml de una solución 1M de hidruro de aluminio y litio (HLA) en THF (7,22 mmol). Después de agitar durante 12 horas, la reacción se detuvo mediante la adición sucesiva de 1 ml de agua, 1 ml de una solución NaOH al 15% y 1 ml de agua. Se eliminaron las sales de aluminio por filtración, y se lavaron con 100 ml de acetato de etilo. El filtrado se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y concentró. El compuesto del título se utilizó sin purificación adicional.

40 Etapa 2

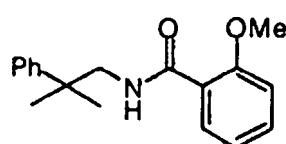
*1-(2-metoxifenil)-1-oxo-2-aza-4,4-dietil-4-fenilbutano*

A una solución de 3,3-dietil-3-fenetilamina (etapa 1) en 5 ml de diclorometano a temperatura ambiente se añadieron 0,405 ml de cloruro de 2-metoxibenzoilo (2,7 mmol), 0,164 ml de piridina (2,02 mmol) y 10 mg de 4,4-dimetilaminopiridina (DMAP). Después de agitar 12 horas, se concentró la mezcla de reacción a vacío y se purificó por cromatografía (sílice, hexanos: acetato de etilo 2:1). El residuo se repurificó mediante HPLC (RCM SepPak, sílice 25 x 100, CH<sub>3</sub>CN al 2,6%, tBuOCH<sub>3</sub> al 0,6%, hexano al 86,8%) para dar como resultado el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 0,8 (t, 6H), 1,8 (m, 4H), 1,8 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,8 (d, 2H), 6,85 (d, 1H), 7,05 (t, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,4 (m, 5H), 7,65 (br s, 1H), 8,2 (dd, 1H), Espectro de Masas m/e 312 (M<sup>+</sup>1).

Ejemplo 3

*1-(2-metoxifenil)-1-oxo-2-aza-4,4-dimetil-4-fenilbutano*

60



Etapa 1

*2,2-dimetilfenilacetonitrilo*

A una solución de 1 g de fenilacetonitrilo (8,5 mmol) en 10 ml de DMSO anhidro, a 0°C, se añadieron 0,043 g de NaH (17,1 mmol). Después de agitar durante 0,5 horas, 1,2 ml de yoduro de metilo (19,6 mmol) se añadió lentamente

## ES 2 281 207 T3

a la mezcla de reacción. Después de 6 horas, el TLC indicó que la reacción se había completado. La reacción se enfrió con H<sub>2</sub>O. La fase acuosa se extrajo 3 veces con éter. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron a través de una capa fina de gel de silicio y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título que se utilizó sin purificación adicional.

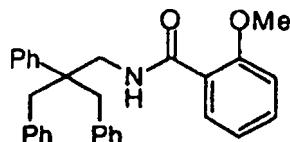
5

El 2,2-dimetilfenilacetonitrilo se convirtió en el compuesto del título de acuerdo a los procedimientos descritos en el Ejemplo 2. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,4 (s, 6H), 3,55 (s, 3H), 3,75 (d, 2H), 6,85 (d, 1H), 7,05 (t, 1H), 7,3 (m, 1H), 7,4 (m, 5H), 7,65 (br s, 1H), 8,2 (dd, 1H), Espectro de Masas m/e 284 (M<sup>+</sup>1).

10 Ejemplo 4

*1-(2-metoxifenil)-1-oxo-2-aza-4,4-dibencil-4-fenilbutano*

15



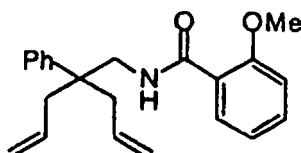
20

El compuesto del título se preparó a partir de 2,2-dibencil acetonitrilo (Sigma-Aldrich Rare Chemicals) de acuerdo a los procedimientos descritos en el Ejemplo 2. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 3,15 (s, 4H), 3,55 (s, 3H), 3,8 (d, 2H), 6,9 (m, 5H), 7,1 (m, 1H), 7,15 (m, 5H), 7,35 (m, 5H), 7,4 (m, 1H), 8,0 (br s, 1H), 8,2 (dd 1H), Espectro de Masas m/e (M<sup>+</sup>1).

25 Ejemplo 5

*1-(2-metoxifenil)-1-oxo-2-aza-4,4-dialil-4-fenilbutano*

30



35

Etapa 1

*2,2-dialilfenilacetonitrilo*

40

El compuesto del título se preparó a partir de fenilacetonitrilo, cloruro de alilo y NaH tal como se ha descrito en el Ejemplo 3.

Etapa 2

*1-(2-metoxifenil)-1-oxo-2-aza-4,4-dialil-4-fenilbutano*

45

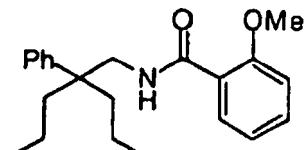
El compuesto del título se preparó a partir de 2,2 dialilfenil acetonitrilo, tal como se ha descrito en el Ejemplo 2. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 0,8 2,55 (m, 4H), 3,6 (s, 3H), 3,8 (d, 2H), 5,1 (m, 4H), 5,7 (m, 2H), 6,85 (d, 1H), 7,05 (t, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,4 (m, 5H), 7 (br 70s, 1H), 8,2 (dd, 1H), Espectro de Masas m/e 336 (M<sup>+</sup>1).

50

Ejemplo 6

*1-(2-metoxifenil)-1-oxo—2-aza-4,4-di-n-propil-4-fenilbutano*

55



60

Una mezcla de 0,2 g de 1-(2-metiloxofenil)-1-oxo-2-aza-4,4-dialil-4-fenilbutano (Ejemplo 5) en 10 ml de metanol y 0,025 g de 5% Pd/C se hidrogenó a 40 psi (2,76 x 10<sup>6</sup> N/m<sup>2</sup>) (Parr Apparatus). Después de 12 horas, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho fino de sílice y se concentró a vacío para dar como resultado el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 0,85 (t, 6H), 1,15 (m, 2H), 1,3 (m, 2H), 1,7 (m, 4H), 3,55 (s, 2H), 6,85 (d, 1H), 7,05 (t, 1H), 7,3 (m, 1H), 7,4 (m, 5H), 7,65 (br s, 1H), 8,2 (dd, 1H), Espectro de Masas m/e 340 (M<sup>+</sup>1).

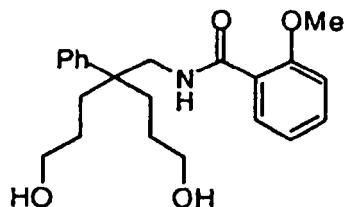
# ES 2 281 207 T3

## Ejemplo 7

*1-(2-metoxifenil)-1-oxo-2-aza-4,4-di-(3-hidroxipropil)-4-fenilbutano*

5

10



15

A 0,512 g de 1-(2-metoxifenil)-1-oxo-2-aza-4,4-dialil-4-fenilbutano (Ejemplo 5, 1,5 mmol) en atmósfera de nitrógeno, se añadieron 12 ml de una solución de 9-borabiciclo(3.3.1)nonato (9-BBN) en 0,5 M hexanos, y la mezcla de reacción se agitó a 35°C. Después de 4 horas, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C, se añadieron 5 ml de solución de NaOH al 15%, 2 ml de solución de peróxido de hidrógeno (30% en agua) y 3 ml de THF. Después de 3 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con HCl 1 N y NaHCO<sub>3</sub> sat., se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron. El residuo fue purificado por cromatografía (sílice, acetato de etilo; hexanos 4:1) para dar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,4 (m, 2H), 1,6 (m, 2H), 1,8 (m, 4H), 2,2 (br s, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,6 (m, 4H), 3,8 (d, 2H), 6,85 (d, 1H), 7,05 (t, 1H), 7,3 (m, 1H), 7,4 (m, 5H), 7,65 (br s, 1H), 8,2 (dd, 1H). Espectro de Masas m/e 372 (M<sup>+</sup>1).

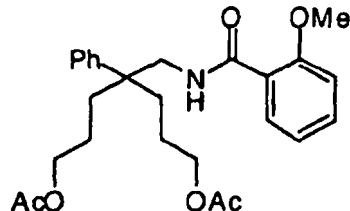
20

## Ejemplo 8

*1-(2-metoxifenil)-1-oxo-2-aza-4,4-di-(3-acetoxipropil)-4-fenilbutano*

30

35



40

Una solución de 0,085 g de 1-(2-metoxifenil)-1-oxo-2-aza-4,4-di-(3-hidroxipropil)-4-fenilbutano (Ejemplo 7, 0,23 mmol), 0,082 ml de anhídrido acético (0,69 mmol) y 0,056 ml de piridina (0,69 mmol) en 2 ml de DMF se agitó durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró, se añadieron 5 ml de heptano y la mezcla se evaporó hasta sequedad, y esto se repitió una vez más. El residuo se purificó por HPLC (RCM, SepPak, sílice 25 x 100, CH<sub>3</sub>CN al 5%, tBuOCH<sub>3</sub> al 20%, hexano al 75%) para dar el compuesto del título, <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,5 (m, 2H), 1,6 (m, 2H), 1,8 (m, 4H), 2,0 (s, 6H), 3,55 (s, 3H), 3,8 (d, 2H), 4,0 (t, 4H), 6,85 (d, 1H), 7,05 (t, 1H), 7,3 (m, 1H), 7,4 (m, 5H), 7,65 (br s, 1H), 8,2 (dd, 1H); Espectro de Masas m/e 456 (M<sup>+</sup>1).

45

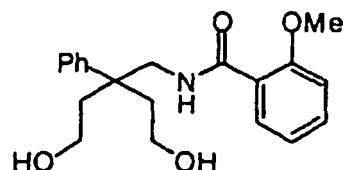
## Ejemplo 9

50

*1-(2-metoxifenil)-1-oxo-2-aza-4,4-di-(2-hidroxietil)-4-fenilbutano*

55

60



Una solución de 500 mg de 1-(2-metoxifenil)-1-oxo-2-aza-4,4-dialil-4-fenilbutano (1,5 mmol) en 5 ml de metanol y 5 ml de cloruro de metileno se enfrió hasta -78°C. Se hizo burbujeante ozono a través de la mezcla de reacción durante 20 min., hasta que el TLC (sílice, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:CH<sub>3</sub>OH 9:1) no mostró más material de partida. Se añadieron a continuación a la mezcla de reacción 0,5 g de NaBH<sub>4</sub>, y se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Después de 0,5 horas se añadieron cuidadosamente 20 ml de solución acuosa de HCl 1 N, y la muestra se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y

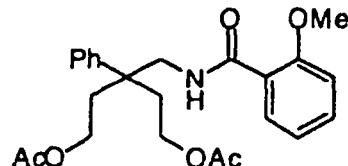
# ES 2 281 207 T3

concentraron. El residuo se purificó por cromatografía (sílice, acetato de etilo : hexanos 9:1) para dar el compuesto del título.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,0 (t, 4H), 3,55 (m, 4H), 3,7 (s, 3H), 3,9 (s, 2H), 4,0 (t, 4H), 7,0 (m, 2H), 7,3 (m, 1H), 7,4 (m, 6H), 8,0 (dd, 1H), Espectro de Masas m/e 344 ( $M^+$ 1).

5 Ejemplo 10

*1-(2-metoxifenil)-1-oxo-2-aza-4,4-di-(2-acetoxietil)-4-fenilbutano*

10



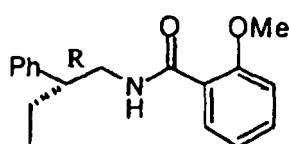
15

20 El compuesto del título se preparó a partir de 1-(2-metoxifenil)-1-oxo-2-aza-4,4-di-(2-hidroxietil)-4-fenilbutano (Ejemplo 9) de acuerdo a los procedimientos descritos en el Ejemplo 8.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,0 (s, 6H), 2,2 (t, 4H), 3,6 (s, 3H), 3,9 (d, 2H), 4,1 (m, 4H), 6,85 (d, 1H), 7,05 (t, 1H), 7,3 (m, 1H), 7,4 (m, 5H), 7,65 (br s, 1H), 8,2 (dd, 1H), Espectro de Masas m/e 428 ( $M^+$ 1).

25 Ejemplo 11

*1-(2-metoxifenil)-1-oxo-2-aza-(R)-etil-4-fenilbutano*

30



35

Etapa 1

40 *(R)-(-)-2-fenilbutanol*

A una suspensión de 2,3 g de LAH (60,6 mmol) en 70 ml de THF se añadió lentamente una solución de 5 g de ácido (R)-(-)-2-fenilbutírico (30,45 mmol, Aldrich) en 30 ml de THF. La mezcla de reacción se calentó hasta 60°C durante 3 horas. La reacción se enfrió a 0°C y se añadieron sucesivamente 2 ml de agua, 2 ml de KOH 1 N y 2 ml de agua. Las sales de aluminio se eliminaron por filtración y se lavaron con 100 ml de acetato de etilo. El filtrado se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y concentró para dar el compuesto del título que se utilizó sin purificación.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,9 (t, 3H), 1,6 (m, 2H), 1,8 (m, 2H), 2,2 (be s, 1H), 2,7 (m, 1H), 3,75 (m, 2H), 7,3 (m, 5H).

50

Etapa 2  
*(R)-(-)-2-fenilbutil amina*

A una solución de 4,7 g de (R)-(-)-2-fenilbutanol (31,78 mmol) y 7,6 ml de piridina (95 mmol) en 40 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se añadieron 10 g de anhídrido metanosulfónico (64 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 5 horas, 55 se añadieron 100 ml de agua, y la muestra se extrajo tres veces con éter. Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con HCl 1 N, y disoluciones saturadas de  $\text{NaHCO}_3$  y NaCl. Las fracciones orgánicas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron sobre una capa fina de sílice y se concentraron a vacío. El metanosulfonato se empleó sin purificación posterior.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,85 (t, 3H), 1,65 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 2,75 (s, 3), 2,9 (m, 1H), 4,35 (d, 2H), 7,3 (m, 5H). Una disolución del metanosulfonato, 10 g de azida sódica (154 mmol) y trazas de yoduro sódico en 50 ml de 60 DMF se agitó a 80°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió a continuación, y se añadieron 200 ml de éter. La mezcla se lavó 3 veces con agua, y luego con disolución sat. de NaCl, se filtró y se concentró. A una disolución de la azida en 20 ml de THF se añadieron 50 ml de una disolución de LAH 1 M en THF, y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Despues de 2 horas, se detuvo la reacción mediante adiciones sucesivas de 5 ml de agua, 5 ml de KOH al 10% y 5 ml de agua. Las sales de aluminio se eliminaron por filtración y se lavaron con 200 ml de 65 acetato de etilo. El filtrado se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por destilación a vacío en un equipo Kugelrohr (pe 145°C, 0,2 Torr (26,67 N/m<sup>2</sup>)) para dar el compuesto del título en forma de un líquido clarificado.

# ES 2 281 207 T3

## Etapa 3

### *1-(2-metoxifenil)-1-oxo-2-aza-4-(R)-etil-4-fenil-butano*

5 El compuesto del título se preparó a partir de 0,2 g de (R)-(-)-2-fenilbutil amina y 2 ml de cloruro 4-metoxibenzoilo de acuerdo a los procedimientos descritos en el Ejemplo 2.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,87 (t, 3H), 1,66 (m, 1H), 1,8 (m, 1H), 2,8 (m, 1H), 3,4 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 4,05 (m, 1H), 6,87 (d, 1H), 7,03 (t, 1H), 7,3 (m, 6H), 7,75 (br s, 1H), 8,2 (dd, 1H). Espectro de Masas m/e 284 ( $M^+1$ ),  $\alpha_D$  ( $\text{CHCl}_3$ ) = +30,2.

## 10 Ejemplo 12

### *1-(2-metoxifenil)-1-oxo-2-aza-4-(S)-etil-4-fenilbutano*



20 El compuesto del título se preparó a partir de ácido (S)-(+)-2-fenil butírico de acuerdo a los procedimientos descritos en el Ejemplo 11.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) igual que en el ejemplo 11, etapa 3: Espectro de Masas m/e 284 ( $M^+1$ ),  $\alpha_D$  ( $\text{CHCl}_3$ ) = -29,7.

## Ejemplo 13

### *1-(2-metoxifenil)-1-oxo-2-aza-4-(R)-metil-4-fenilbutano*



35 El compuesto del título se preparó a partir de ácido (R)-(-)-2-fenil propiónico de acuerdo a los procedimientos descritos en el Ejemplo 11.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,4 (d, 3H), 3,1 (m, 1H), 3,5 (m, 1H), 3,6 (s, 3H), 3,95 (m, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,05 (t, 1H), 7,35 (m, 6H), 7,8 (br s, 1H), 8,2 (dd, 1H). Espectro de Masas m/e 270 ( $M^+1$ ),  $\alpha_D$  ( $\text{CHCl}_3$ ) = +34,25.

## Ejemplo 14

### *1-1-(2-metoxifenil)-1-oxo-2-aza-4-(S)-metil-4-fenilbutanol*



45 El compuesto del título se preparó a partir de ácido (S)-(+)-2-fenil propiónico de acuerdo a los procedimientos descritos en el Ejemplo 11.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) igual que en el Ejemplo 13. Espectro de Masas m/e 270 ( $M^+1$ ),  $\alpha_D$  ( $\text{CHCl}_3$ ) = -35,05.

## Ejemplo 15

### *1-(2-metoxifenil)-1-oxo-2-aza-(S)-4-1-propil-4-fenilbutano*



55 El compuesto del título se preparó a partir de ácido (S)-(+)-2-fenil-3-metilbutírico (Aldrich) de acuerdo a procedimientos descritos en el Ejemplo 11.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,75 (d, 3H), 1,0 (d, 3H), 1,0 (d, 3H), 1,85 (m, 1H), 2,5 (m, 1H), 3,35 (m, 4H), 4,2 (m, 1H), 6,7 (d, 1H), 6,95 (t, 1H), 7,2 (m, 6H), 7,6 (br s, 1H), 8,14 (dd, 1H). Espectro de Masas m/e 298 ( $M^+1$ ),  $\alpha_D$  ( $\text{CHCl}_3$ ) = -19,8.

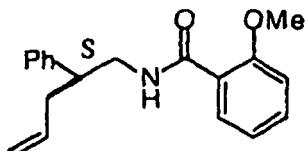
# ES 2 281 207 T3

Ejemplo 16

*1-(2-metoxifenil)-1-oxo-2-aza-4-(S)-alil-4-fenilbutano*

5

10



15 Etapa 1

*3-fenilacetil-4-(S)-bencil-2-oxazolidinona*

20 Un solucion de 10 g de ácido fenilacético (73 mmol) y 12 ml de triethylamina (87,6 mmol) en 200 ml de THF se enfrió hasta -78°C. A esta solución se añadieron 9,8 ml de cloruro de trimetilacilo (80 mmol) y la reacción se calentó hasta 0°C y se agitó durante 1 h. Esta solución se volvió a enfriar hasta -78°C (Solución nº 1). Mientras tanto, a una solución de 14,2 g de (S)-(-)-4-bencil-2-oxazolidinona en 200 ml de THF a -78°C se añadieron 50 ml de una solución de n-butil litio 1,6 M en THF (80 mmol) durante 20 min. (Solución nº 2) Despues de agitar durante 20 min., esta solución (nº 2) se vehiculó lentamente en la solución (nº 1) que contiene la mezcla anhídrido a -78°C. Esta mezcla de reacción se llevó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La reacción se enfrió con una solución de NH<sub>4</sub>Cl saturado y se extrajo con acetato de etilo. Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con agua, solución sat. de NaHCO<sub>3</sub>, solución sat. de NaCl, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía (sílice, hexanos : etil; acetato = 4 : 1) para dar el compuesto del título.

30 Etapa 2

*3-(2-fenil-2-(S)-alilacetil)-4-(S)-bencil-2-oxazolidinona*

35 A una solución de 15,5 g de 3-fenilacetil-4-(S)-bencil-2-oxazolidinona (52 mmol) en 100 ml de THF a -78°C en una atmósfera de nitrógeno se añadieron 63 ml gota a gota de una solución de azida de bis(trimetilsilil)litio (63 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 0°C durante un periodo de 1 hora y a continuación se volvió a enfriar a -78°C. Se añadieron 5,3 ml de yoduro de alilo (57 mmol). La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas. La reacción se enfrió con una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con soluciones saturadas de NaHCO<sub>3</sub> y NaCl, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó por cromatografía (sílice, 2:1 hexanos:acetato de etilo) para dar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 2,5 (m, 1H), 2,8 (ABq, 1H), 3,00 (m, 1H), 3,55 (d, 1H), 4,1 (m, 2H), 5,1 (d, 1H), 5,15 (d, 1H), 5,2 (t, 1H), 5,8 (m, 1H), 7,3 (m, 10H).

45 Etapa 3

*2-(S)-alil-2-fenetanol*

50 A una suspensión de 4,57 g de LAH (115 mmol) en 150 ml de THF a 0°C se añadió una solución de 19,2 g de 3-(2-fenil-2-(S)-alilacetil)-4-(S)-bencil-2-oxazolidinona (57 mmol) en 100 ml de THF. La mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. La reacción se enfrió con 10 ml de agua, y el pH se bajó hasta pH = 1 con una solución de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 2 N. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El compuesto del título se utilizó sin purificación posterior. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,4 (br s, 1H), 2,45 (m, 2H), 2,9 (m, 1H), 3,8 (m, 2H), 5,0 (d, 1H), 5,05 (d, 1H), 5,75 (m, 1H), 7,3 (m, 5H).

55 Etapa 4

*Bromuro 2-(S)-alil-2-fenetil*

60 A una solución de 18,5 g de trimetilfosfina (70,6 mmol) en 200 ml de éter anhidro a temperatura ambiente se añadieron 23,3 g de tetrabromuro de carbono (70,6 mmol). Despues de agitar durante 30 min. se añadió una solución de 6,76 de 3-(2-fenil-2-(S)-aliletanol) (44,1 mmol) en 50 ml de éter, gota a gotas y la reacción se agitó durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró y la torta de filtrado se lavó con éter. Las fracciones de éter combinadas se lavaron con soluciones saturadas de NaHCO<sub>3</sub> y NaCl, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía (sílice, hexanos:acetato de etilo 4:1) para dar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 2,5 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 3,6 (m, 2H), 5,0 (d, 1H), 5,05 (d, 1H), 5,65 (m, 1H), 7,3 (m, 5H).

# ES 2 281 207 T3

## Etapa 5

### *2-(S)-alil-2-fenetil amina*

5 A una solución de 8,6 g de bromuro de 2-(S)-alil-2-fenetilo (37 mmol) en 60 ml de DMF se añadieron 13,7 g de ftalimida potásica (74 mmol, Aldrich) y la mezcla de reacción se calentó hasta 78°C durante 12 horas. La reacción se enfrió con agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con soluciones saturadas de NaHCO<sub>3</sub> y NaCl, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía (sílice, hexanos: etil acetato 9:1) para dar 4,77 del intermedio de ftalimida. Una solución de ftalimida y 2,2 ml de hidracina hidratada (70,5 mmol) en 50 ml de etanol se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se acidificó con HCl y se lavó con acetato de etilo. La fase acuosa se basificó con una solución 1 N de KOH y se extrajo con éter. Las fracciones éter combinadas se lavaron con soluciones de NaHCO<sub>3</sub> saturadas y NaCl, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título, que se empleó sin purificación posterior. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,9 (br s, 2H), 2,4 (m, 2H), 2,7 (m, 1H), 2,8 (m, 1H), 3,0 (m, 1H), 4,95 (d, 1H), 5,0 (d, 1H), 5,7 (m, 1H), 7,3 (m, 5H).

## Etapa 5

### *1-(2-metoxifenil)-1-oxo—2-aza-(S)-alil-4-fenilbutano*

20 El compuesto del título se preparó a partir de 2-(S)-alil-2-fenetil amina y cloruro de metoxibenzoilo de acuerdo a los procedimientos descritos en el Ejemplo 2. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 2,45 (m, 2H), 3,0 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 4,05 (m, 1H), 4,95 (d, 1H), 5,05 (d, 1H), 5,7 (m, 1H), 6,8 (d, 1H), 7,0 (t, 1H), 7,3 (m, 6H), 7,8 (br s, 1H), 8,2 (dd, 1H), Espectro de Masas m/e 296 (M<sup>+</sup>1)  $\alpha_D$  (CHCl<sub>3</sub>) = -14,3.

25 Ejemplo 17

### *1-(2-metoxifenil)-1-oxo-2-aza-4-(R)-alil-4-fenilbutano*



El compuesto del título se preparó de acuerdo a los procedimientos descritos en el Ejemplo 16, con la excepción de que el (R)-(-)-4 bencil-2-oxazolidinona se utilizó como el quiral auxiliar. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) igual que para el ejemplo 16, etapa 5: Espectro de Masas m/e 296 (M<sup>+</sup>1),  $\alpha_D$  (CHCl<sub>3</sub>) = +14,27.

40 Ejemplo 18

### *1-(2-metoxifenil)-1-oxo-2-aza-(S)-4-1-butil-4-fenilbutano*



## Etapa 1

### *2-(S)-1-butil-2-fenetanol*

55 El compuesto del título se preparó de acuerdo a los procedimientos descritos en el Ejemplo 16, etapas 1-3.

## Etapa 2

### *1-(2-metoxifenil)-1-oxo-2-aza-4-(S)-1-butil-4-fenilbutano*

60 En 2-(S)-1-butil-2-fenetanol se convirtió en el compuesto del título de acuerdo a los procedimientos descritos en el Ejemplo 11, etapas 2 y 3. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 0,9 (t, 6H), 1,5 (m, 3H), 1,65 (m, 2H), 3,0 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 6,8 (d, 1H), 7,0 (t, 1H), 7,3 (m, 6H), 7,8 (br s, 1H), 8,2 (dd, 1H). Espectro de Masas m/e 312 (M<sup>+</sup>1),  $\alpha_D$  (CHCl<sub>3</sub>) = -21,4.

## Ejemplo 19

*1-(2-metoxifenil)-1-oxo-2-aza-4-(S)-n-propil-4-fenilbutano*

5

10

El compuesto del título se preparó a partir de 1-(2-metoxifenil)-1-oxo-2-aza-3-(S)-alil-4-fenilbutano de acuerdo a los procedimientos descritos en el Ejemplo 6.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,9 (t, 3H), 1,3 (m, 2H), 1,7 (m, 3H), 2,9 (m, 1H), 3,4 (m, 1H), 3,6 (s, 3H), 4,05 (m, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,05 (t, 1H), 7,35 (m, 6H), 7,8 (br s, 1H), (dd, 1H). Espectro de Masas m/e 298 ( $M^+1$ ),  $\alpha_D$  ( $\text{CHCl}_3$ ) = -22,4.

## Ejemplo 20

*1-(2-metoxifenil)-1-oxo-2-aza-4-(S)-(3-hidroxipropil)-4-fenilbutano*

20

25

30

El compuesto del título se preparó a partir de 1-(2-metoxifenil)-1-oxo-2-aza-4-(S)-alil-4-fenilbutano de acuerdo a procedimientos descritos en el Ejemplo 7.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,5 (m, 2H), 1,6 (Br s, 1H), 1,85 (m, 2H), 2,9 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,6 (s, m, 5H), 4,00 (m, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,05 (t, 1H), 7,35 (m, 6H), 7,8 (br s, 1H), 8,2 (dd, 1H). Espectro de Masas m/e 314 ( $M^+1$ ),  $\alpha_D$  ( $\text{CHCl}_3$ ) = -19,6.

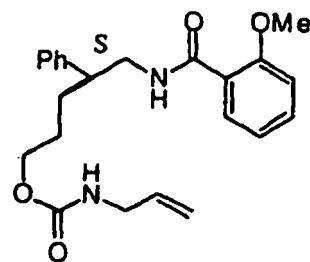
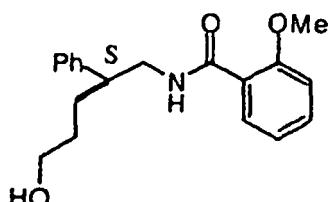
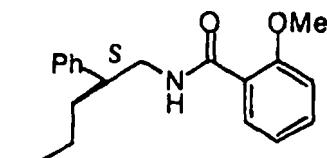
## Ejemplo 21

*1-(2-metoxifenil)-oxo-2-aza-4-(S)-((3-alilcarbamooloxipropil))-4-fenilbutano*

40

45

50



A una solución de 0,2 g de 1-(2-metoxifenil)-1-oxo-2-aza-4-(S)-(3-hidroxipropil)-4-fenilbutano (0,638 mmol) en 5 ml de diclorometano y 0,176 ml de trietilamina (1,27 mmol) y 0,116 g de DMAP (0,96 mmol) se añadieron 0,19 g de cloroformiato de 4-nitrofenilo, y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 3 horas, la mezcla de reacción se concentró y purificó por cromatografía (sílice, hexano : acetato de etilo = 1 : 1) para dar el intermedio de carbonato de 4-nitrofenilo. El carbonato se volvió a disolver en 2 ml de diclorometano, y se añadieron 0,18 ml de alilamina (2,4 mmol), y la reacción se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  saturado,  $\text{HCl}$  3 N y  $\text{NaCl}$ , se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (sílice, hexano : acetato de etilo = 1 : 1) para dar el compuesto del título.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) 5,1,6 (n, 2H), 1,7 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 2,9 (m, 1H), 3,4 (m, 1H), 3,6 (s, 3H), 3,8 (m, 1H), 4,1 (m, 4H), 4,95 (br s, 1H), 5,1 (d, 1H), 5,2 (d, 1H), 5,8 (br s, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,05 (t, 1H), 7,3 (m, 6H), 7,8 (br s, 1H), 8,2 (dd, 1H), Espectro de Masas m/e 397 ( $M^+1$ ),  $\alpha_D$  ( $\text{CHCl}_3$ ) = -21,4.

65

ES 2 281 207 T3

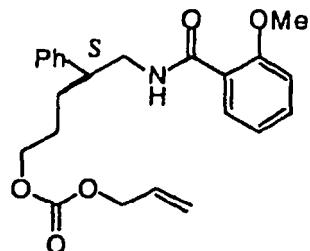
Ejemplo 22

*1-(2-metoxifenil)-1-oxo-2-aza-4-(S)-((3-aliloxicarboniloxi)propil)-4-fenilbutano*

5

10

15



El compuesto del título se preparó a partir de 1-(2-metoxifenil)-1-oxo-2-aza-4-(S)-(3-hidroxipropil)-4-fenilbutano de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 21 con la excepción de que se usó cloroformiato de alilo <sup>1</sup>H RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,6 (m, 1H); 1,65 (m, 1H), 1,7 (m, 1H), 1,9 (m, 1H), 2,9 (m, 1H), 3,4 (m, 1H), 3,6 (s, 3H), 4,0 (m, 1H), 4,1 (m, 2H); 4,6 (d, 2H); 5,25 (d, 1H), 5,35 (d, 1H), 5,9 (m, 1H); 6,85 (d, 1H), 7,05 (t, 1H), 7,3 (m, 6H), 7,8 (br s, 1H), 8,2 (dd, 1H), Espectro de Masas m/e 398 ( $M^+1$ ),  $\alpha_D$  ( $\text{CHCl}_3$ ) = -12,6.

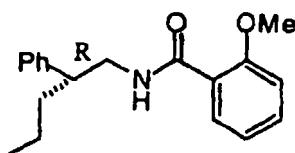
Ejemplo 23

*1-(2-metoxifenil)-1-oxo-2-aza-4-(R)-n-propil-4-fenilbutano*

25

30

35



40

El compuesto del título se preparó a partir de 1-(2-metoxifenil)-1-oxo-2-aza-4-(R)-alil-4-fenilbutano (Ejemplo 17) de acuerdo a los procedimientos descritos en el Ejemplo 6. <sup>1</sup>H RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,9 (t, 3H), 1,3 (m, 2H), 1,7 (m, 3H), 2,9 (m, 1H), 3,4 (m, 1H), 3,6 (s, 3H), 4,05 (m, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,05 (t, 1H), 7,35 (m, 6H), 7,8 (br s, 1H), 8,2 (dd, 1H), Espectro de Masas m/e 298 ( $M^+1$ ),  $\alpha_D$  ( $\text{CHCl}_3$ ) = +22,7.

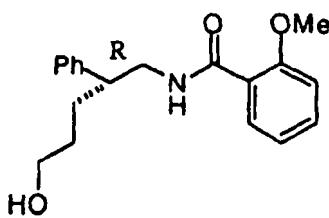
Ejemplo 24

*1-(2-metoxifenil)-1-oxo-2-aza-4-(R)-(3-hidroxipropil)-4-fenilbutano*

45

50

55



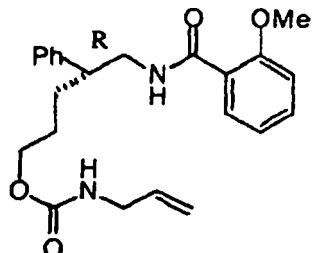
El compuesto del título se preparó a partir de 1-(2-metoxifenil)-1-oxo-2-aza-4-(R)-alil-4-fenilbutano de acuerdo a los procedimientos descritos en el Ejemplo 7. <sup>1</sup>H RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,5 (m, 2H), 1,6 (Br s, 1H), 1,85 (m, 2H), 2,9 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,6 (s, m, 5H), 4,00 (m, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,05 (t, 1H), 7,35 (m, 6H), 7,8 (br s, 1H), 8,2 (dd, 1H), Espectro de Masas m/e 314 ( $M^+1$ ),  $\alpha_D$  ( $\text{CHCl}_3$ ) = 18,2.

65

## Ejemplo 25

*1-(2-metoxifenil)-1-oxo-2-aza-3-(R)-(3-alilcarbamoxi)-4-fenilbutano*

5



10

15

El compuesto del título se preparó a partir de 1-(2-metoxifenil)-1-oxo-2-aza-4-(R)-(3-hidroxipropil)-4-fenilbutano de acuerdo a los procedimientos descritos en el Ejemplo 21.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,6 (m, 2H), 1,7 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 2,9 (m, 1H), 3,4 (m, 1H), 3,6 (s, 3H), 3,8 (m, 1H), 4,1 (m, 4H), 4,95 (br s, 1H), 5,1 (d, 1H), 5,2 (d, 1H), 5,8 (br s, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,05 (t, 1H), 7,3 (m, 6H), 7,8 (br s, 1H), 8,2 (dd, 1H), Espectro de Masas m/e 397 ( $M^+1$ ),  $\alpha_D$  ( $\text{CHCl}_3$ ) = +19,8.

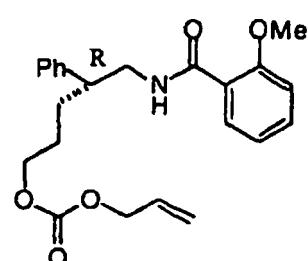
20

## Ejemplo 26

*1-(2-metoxifenil)-1-oxo-2-aza-4-(R)-((3-aliloxicarboniloxi)propil)-4-fenilbutano*

25

30



35

El compuesto del título se preparó a partir de 1-(2-metoxifenil)-1-oxo-2-aza-4-(R)-(3-hidroxipropil)-4-fenilbutano de acuerdo a los procedimientos descritos en el Ejemplo 21, con la excepción de que se utilizó cloroformiato de alilo.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,6 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,7 (m, 1H), 1,9 (m, 1H), 2,9 (m, 1H), 3,4 (m, 1H), 3,6 (s, 3H), 4,0 (m, 1H), 4,1 (m, 2H), 4,6 (d, 2H), 5,25 (d, 1H), 5,35 (d, 1H), 5,9 (m, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,05 (t, 1H), 7,3 (m, 6H), 7,8 (br s, 1H), 8,2 (dd, 1H), Espectro de Masas m/e 398 ( $M^+1$ ),  $\alpha_D$  ( $\text{CHCl}_3$ ) = +12,6.

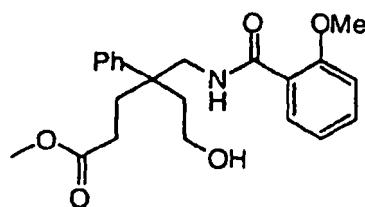
40

## Ejemplo 27

*1-(2-metoxifenil)-1-oxo-2-aza-4-hidroxietil-4-(4-oxi-3-oxo-pentanil)-4-fenilbutano*

45

50



55

## Etapa 1

*Cetal de 4-ciano-4-fenilciclohexano etilenglicol*

Una solución de 20 g de 4-ciano-4-fenilciclohexano (Aldrich, 100,5 mmol), 60 ml de etilenglicol y 1,10 g de TsOH en 65 ml de tolueno se mantuvo a reflujo durante 12 horas. El agua formada durante la reacción se eliminó mediante un embudo de destilación Dean-Stark. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para separar el solvente, y el residuo se vertió sobre 200 ml de éter. Éste se lavó con agua (20 ml x 3) se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró. El residuo se purificó por recristalización en hexanos: éter para dar como resultado el compuesto del título en forma de un sólido blanco.

65

# ES 2 281 207 T3

## Etapa 2

### *Cetal de 4-aminometil-4-fenilciclohexano etilenglicol*

5 A una suspensión de 10,00 g (41,1) mmol de cetal de 4-ciano-4-fenilciclohexanona etilenglicol en 50 ml de THF seco se añadieron lentamente 61,65 ml de hidruro de aluminio y litio (1,0 M en THF, 61,65 mmol) y la mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante 3 horas. Cuando el TLC no mostró material de partida, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se detuvo con 4 ml de NaOH 4 N a 0°C. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

10

## Etapa 3

### *4-fenil-4-(3-(2-metoxifenil)-3-oxo-2-azaprop-1-il) ciclohexanona*

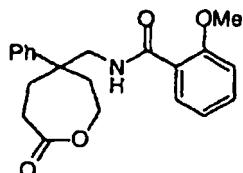
15 A una solución de 6,06 g (24,5 mmol) de 4-aminometil-4-fenilciclohexanona etilenglicol cetal y 6,50 ml de trietilamina (49,0 mmol) en 60 ml de cloruro de metileno se añadieron 5,44 g (31,9 mmol) de cloruro de o-anisoilo a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas y se vertió en 200 ml de éter. Se lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac., se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentró. Se añadieron a continuación 150 ml de THF y 50 ml de HCl 2 N al residuo. La mezcla reactiva se agitó durante 3 horas a 40°C. Se vertió entonces en 200 ml de éter. La fase orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub>, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (sílice, hexanos : acetato de etilo, 1 : 1) para dar como resultado el compuesto en forma sólida.

20

## Etapa 4

### *5-fenil-4-(3-(2-metoxifenil)3-oxo-2-aza-propil)-1-oxi-2-oxociclopentano*

30



35

Una solución de 0,044 g de 4-fenil-4-(3-(2-metoxifenil)3-oxo-2-aza-propil)-ciclohexano (Lancaster Chemical Co., 0,13 mmol) y 0,15 g de ácido 3-cloro peroxibenzoico (0,87 mmol) en 10 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas y se filtró a través de un lecho de gel de sílice. El residuo se purificó por HPLC (Waters RCM 25x10, con CH<sub>3</sub>CN:tBuOMe:Hexano (1:4:5)/Hexano = 6,75/6,0 ml/min.) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,16 (d de d, 1H, J = 1,3, 7,7 Hz); 7,63 (t, 1H, J = 5,5 Hz), 7,47 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 7,41 (t de d, 1H = J = 1,1, 8,2 Hz), 7,34-7,39 (m, 3H), 4,36 (d de d, 1H, J = 7,1, 13,3 z), 4,13 (d de d, 1H, J = 9,1, 13,2 Hz), 3,64 3,73 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 2,72 (d de d, 1H, J = 9,1, 14,2 Hz, 2,54 - 2,61 (m, 2H), 2,45 (d de d, 1H, J = 14,2, 8,9 Hz), 2,11 (d de d, 1H, J = 9,1, 16 Hz), 2,02 (d de d, 1H, J = 11,6, 14,4 Hz); Espectro de Masas (Cl) m/e 354 (M<sup>+</sup>1).

40

45

## Etapa 5

### *1-(2-metoxifenil)-1-oxo-2-aza-4-hidroetyl-4-(4-oxi-3-oxo-pentanil)-4-fenilbutano*

50

Una solución de 0,081 g de 5-fenil-4-(3-(2 metoxifenil)3-oxo-2-aza-propil)-1-oxi-2-oxocicloheptano (0,023 mmol) y 0,0065 g de carbonato potásico (0,047 mmol) en 4 ml de metanol se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas, y el solvente se eliminó. El residuo se disolvió en EtOAc y se filtró a través de un lecho de gel de sílice para dar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,19 (d de d, 1H, J = 1,7, 7,8 Hz); 7,99 (bs 1H), 7,37 - 7,45 (m, 5H), 7,27 - 7,29 (m, 1H), 7,07 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 6,90 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 4,05 (d de d, 1H, J = 7,1, 13,8 Hz), 3,80 (d de d, 1H, J = 5,5, 14,0 Hz), 3,60 - 3,73 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 1,98 - 2,25 (m, 7H); Espectro de Masas (Cl) m/e 386 (M<sup>+</sup>1).

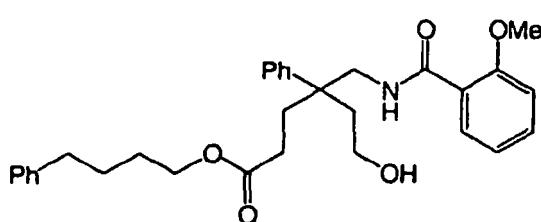
55

## Ejemplo 28

### *1-(2 metoxifenil)-1-oxo-2-aza-4-hidroxietil-4-(8-fenil-4-oxi-3-oxo-octanil)-4-fenilbutano*

60

65

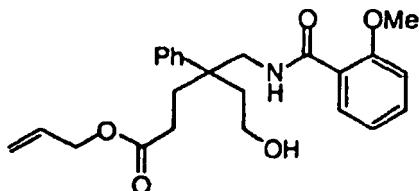


## ES 2 281 207 T3

Una solución de 0,01 g de 5-fenil-4-(3-(2-metoxifenil)-3-oxi-2-aza-propil)-1-oxi-2-oxociclopentano (0,028 mmol), 0,005 mg de carbonato potásico (0,036 mmol) y (0,042 g, 0,28 mmol) de 4-fenil-1-butanol en 1,0 ml de DMF se calentó a 80°C durante 14 horas, y se eliminó el solvente. El residuo se disolvió en EtOAc y se filtró a través de un lecho de gel de sílice. Se purificó por HPLC (Waters RCM 25x10, con CH<sub>3</sub>CN:tBuOMe:Hexano (1:4:5)/Hexano = 6,75/6,0 ml/min.) para dar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,19 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 8,01 (t, 1H, J = 5,8 Hz), 7,16 - 7,44 (m, 11H), 7,06 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 6,89 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 4,01 - 4,04 (m, 3H), 3,80 (d de d, 1H, J = 5,5, 13,8 Hz), 3,62 - 3,75 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,79 (bs, 1H), 2,63 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 1,98 - 2-25 (m, 6H), 1,63 - 1,67 (m, 4H); Espectro de Masas (Cl) m/e 504 (M<sup>+1</sup>).

### 10 Ejemplo 29

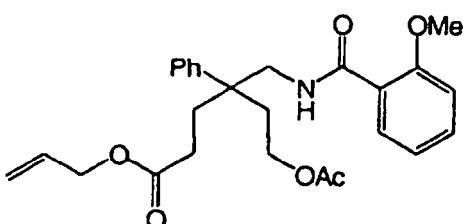
*1-(2-metoxifenil)-1-oxo-2-aza-4-hidroxietil-4-(4-oxi-3-oxo-hept-6-enil)-4-fenilbutano*



El compuesto del título se preparó a partir de 30,6 mg 5-fenil-4-(3-(2-metoxifenil)3-oxo-azopropil)-1-oxi-2-oxocicloheptano como en el Ejemplo 28 con la excepción de que se empleó alcohol alílico y la reacción se agitó a 40°C durante 14 horas. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,16 (d de d, 1H, J = 1,4, 7,8 Hz); 8,01 (t, 1H, J = 5,5 Hz), 7,37 - 7,42 (m, 5H), 25 7,25 - 7,28 (m, 1H), 7,03 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 6,87 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 5,85 (m, 1H), 5,28 (d de d, 1H, J = 1,3, 17,2 Hz), 5,19 (d, 1H, J = 11,4 Hz), 4,50 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 4,01 (d de d, 1H, J = 6,8, 13,7 Hz), 3,77 (d de d, 1H, J = 5,5, 13,7 Hz), 3,59 - 3,72 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 2,96 (bs, 1H), 1,97 - 2,27 (m, 6H); Espectro de Masas (Cl) m/e 412 (M<sup>+1</sup>).

### 30 Ejemplo 30

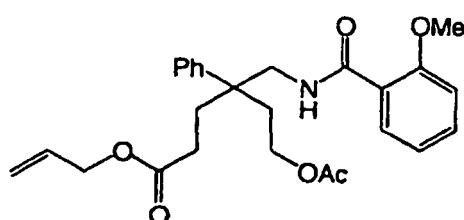
*1(2-metoxifenil)-1-oxo-2-aza-4-acetoxietil-4-(4-oxi-3-oxo-hept-6-enil)-4-fenilbutano*



Una solución de 0,0095 g de 1-(2-metoxifenil)-1-oxo-2-aza-4-hidroxietil-4-(4-oxi-3-oxo-hept-6-enil)-4-fenilbutano (0,023 mmol), 0,0018 g de DMAP, 0,05 ml de Ac<sub>2</sub>O y 0,1 ml de piridina en 2,0 ml de THF se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas, y los volátiles se separaron a vacío. El residuo se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se filtró a través de un lecho de gel de sílice, se purificó por HPLC (Waters RCM 25x10, con CH<sub>3</sub>CN:tBuOMe:Hexano (1:4:5)/Hexano = 6,75/6,0 ml/min.) para dar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,18 (d de d, 1H, J = 1,8, 7,8 Hz), 7,80 (t, 1H, J = 5,3 Hz), 7,39 - 7,42 (m, 5H), 7,27 - 7,32 (m, 1H), 7,05 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 6,88 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 5,83 - 5,90 (m, 1H), 5,27 (d, 1H, J = 15,2 Hz), 5,20 (d, 1H, J = 10,3 Hz), 4,52 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 4,07 (t, 2H, J = 7,1 Hz), 3,91 (d de d, 1H, J = 6,0, 13,8 Hz), 3,83 (d de d, 1H, J = 5,5, 13,7 Hz), 3,63 (s, 3H), 2,29 - 2,38 (m, 2H), 2,11 - 2,18 (m, 4H), 1,96 (s, 3H); Espectro de Masas (Cl) m/e 454 (M<sup>+1</sup>).

### 50 Ejemplo 31

*1-(2-metoxifenil)-1-oxo-2-aza-4-hidroxietil-4-4-aza-3-oxo-pentanil)-4-fenilbutano*



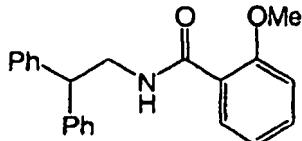
65 El compuesto del título se preparó (a partir de 27,1 mg de 5-fenil-4-(3-(2-metoxifenil)3-oxo-2-aza-propil)-1-oxi-2-oxociclopentano (0,077 mmol) de acuerdo a los procedimientos descritos en el Ejemplo 28, con la excepción de que la reacción se llevó a cabo en una solución de metilamina 2M en THF. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,25 (t, 1H, J = 5,7 Hz),

# ES 2 281 207 T3

8,12 (d, 1H,  $J = 6,8$  Hz); 7,42 (t, 1H,  $J = 7,0$  Hz), 7,32 - 7,36 (m, 4H), 7,21 - 7,23 (m, 1H), 7,04 (t, 1H,  $J = 7,3$  Hz), 6,89 (d, 1H,  $J = 8,2$  Hz), 6,60 (q, 1H,  $J = 4,1$  Hz), 3,89 (d, 2H,  $J = 6,2$  Hz), 3,68 (s, 3H), 3,58 - 3,62 (m, 1H), 3,41 - 3,46 (m, 1H), 3,25 (bs, 1H), 2,66 (d, 4,8 Hz), 1,89 - 2,18 (m, 6); Espectro de Masas (Cl) m/e 385 ( $M^+1$ ).

5 Ejemplo 32

*1-(2-metoxifenil)-1-oxo-2-aza-4,4-difenilbutano*

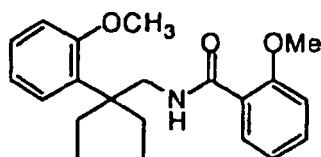


15 A una solución de 0,106 g (0,58 mmol) de 1-amino difenilmetano en 5 ml de diclorometano y 0,1 ml de piridina (1,16 mmol) a 0°C se añadieron 0,198 g de cloruro de 2-metoxibenzoilo (0,172 ml, 1,16 mmol). La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró, se añadieron 5 ml de heptano y la mezcla se evaporó hasta sequedad, repitiéndose una vez más. El residuo se purificó por HPLC (RCM SepPak, sílice 25 x 100, 1,25%  $\text{CH}_3\text{CN}$ , 5% tBuOCH<sub>3</sub>, 93,75% hexano) para dar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) δ 3,95 (s, 3H), 6,58 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,06 (t, 1H), 7,25 - 7,50 (m, 9H), 8,2 (d, 1H), 8,7 (d, 1H); <sup>13</sup>C RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) δ 55,82, 57,15, 164,16; Espectro de Masas m/e 318 ( $M^+1$ ).

Los siguientes ejemplos, 33 a 37, se prepararon tal como se ha descrito en los Ejemplos 3 y 2.

25 Ejemplo 33

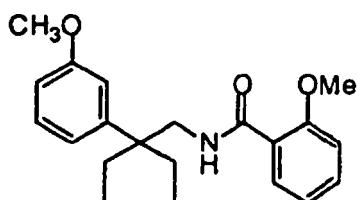
*1-(2-metoxifenil)-1-oxo-2-aza-4,4-dietil-4-(2-metoxifenil)-butano*



35 <sup>1</sup>H RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) δ 0,8 (t, 6H), 1,8 (m, 2H), 2,0 m, 2H), 3,5 (s, 3H), 4,0 (d, 2H), 6,83 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,98 (t, 1H), 7,04 (t, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,6 (br s, 1H), 8,2 (dd, 1H), Espectro de Masas m/e 342 ( $M^+1$ ).

40 Ejemplo 34

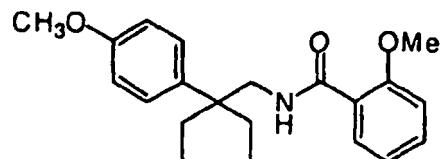
*1-(2-metoxifenil)-1-oxo-2-aza-4,4-dietil-4-(3-metoxifenil)-butano*



50 <sup>1</sup>H RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) δ 0,8 (t, 6H), 1,78 (m, 4H), 3,6 (s, 3H), 3,76 (d, 2H), 3,83 (t, 3H), 6,8 (dd, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,97 (t, 1H), 7,02 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,66 (br s, 1H), Espectro de Masas m/e 342 ( $M^+1$ ).

55 Ejemplo 35

*1-(2-metoxifenil)-1-oxo-2-aza-4,4-dietil-4-(4-metoxifenil)-butano*



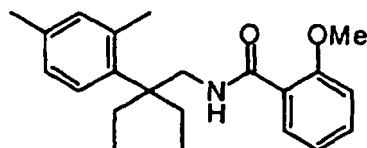
65 <sup>1</sup>H RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) δ 0,8 (t, 6H), 1,76 (m, 4H), 3,6 (s, 3H), 3,77 (d, 2H), 3,83 (t, 3H), 6,88 (d, 1H), 6,94 (m, 2H), 7,05 (t, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,4 (m, 1H), 7,65 (br s, 1H), 8,2 (dd, 1H); Espectro de Masas m/e 342 ( $M^+1$ ).

## Ejemplo 36

*1-(2-metoxifenil)-1-oxo-2-aza-4,4-dietil-4-(2,4-dimetilfenil)-butano*

5

10



15       $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,8 (t, 6H), 2,2 (m, 4H), 3,4 (s, 3H), 4,2 (d, 2H), 6,78 (d, 1H), 7,02 (t, 1H), 7,36 (dt, 1H), 7,5 (m, 3H), 7,56 (d, 1H), 7,7 (br s, 1H), 7,8 (d, 1H), 7,92 (dd, 1H), 8,2 (dd, 1H), 8,55 (s, 1H), Espectro de Masas m/e 340 (M<sup>+</sup>1).

## Ejemplo 37

*1-(2-metoxifenil)-1-oxo-2-aza-4,4-dietil-4-(naft-1-il)-butano*

25

30

15       $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,8 (t, 6H), 1,76 (m, 4H), 2,3 (s, 3H), 2,5 (s, 3H), 3,5 (s, 3H), 3,9 (d, 2H), 6,84 (d, 1H), 7,02 (m, 1H), 7,05 (t, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,7 (br s, 1H), 8,22 (dd, 1H), Espectro de Masas m/e 362 (M<sup>+</sup>1).

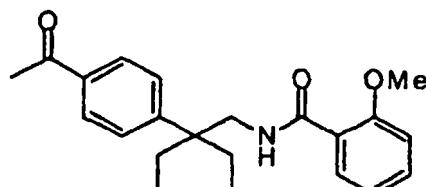
## Ejemplo 38

35

*1-(2-metoxifenil)-1-oxo-2-aza-4,4-dietil-4-(4-acetilfenil)-butano*

40

45

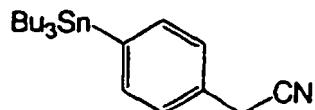


## Etapa 1

50

*2-(4-tributilestañofenil)acetonitrilo*

55



60

65

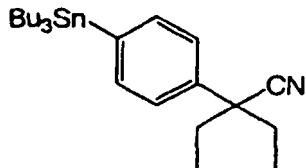
A una solución de 10 g de 4-bromofenilacetonitrilo (50 mmol) en 400 ml de THF a -90°C se añadieron 100 ml de t-butil litio (1M en hexanos 170 mmol). A ésta se añadió una solución de 19,5 g de cloruro de tributilestaño (60 mmol) en 10 ml de THF, y la mezcla de reacción se calentó hasta -70°C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min. y a continuación se vertió en 400 ml de agua. La mezcla de reacción se extrajo con 500 ml de éter-hexanos 1:1, y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (sílice, 30% éter-hexanos) para dar como resultado el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,80 (t, 9H), 1,06 (m, 6H), 1,32 (m, 6H), 1,52 (m, 6H), 3,73 (s, 2H), 7,28 (d, 2H), 7,47 (d, 2H).

## Etapa 2

*2-(4-tributilestañofenil)-2,2-dietilacetonitrilo*

5

10



15

A una solución de 10,1 g de 2-(4-tributilestañofenil) acetonitrilo (etapa 1:, 25 mmol) en 350 ml de tetrahidrofurano a -20°C se añadieron 75 ml de t-BuOK (1M en t-butanol, 75 mmol), y se agitó la mezcla de reacción durante 5 min. A la mezcla de reacción se añadieron 10,1 g de yoduro de etilo (65 mmol), y se agitó de manera continua durante 1 hora a medida que la temperatura subía hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre NHCl (sat.) y éter. La fracción orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O, salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (sílice, éter-hexano 5-15%) para dar como resultado el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.80 - 0.95 (m, 15H), 1,06 (m, 6H), 1,32 (m, 6H), 1,52 (m, 6H), 1,82 - 2,05 (m, 4H), 7,28 (m, 2H), 7,47 (m, 2H).

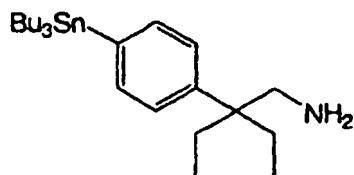
25

## Etapa 3

*2-(4-tributilestañofenil)-(2,2-dietil)etilamina*

30

35



40

A una solución de 0,3 g de 2-(4-tributilestañofenil)-2,2-dietilacetonitrilo (etapa 2:, 1,1 mmol) en 5 ml de MeOH y 0,5 ml de THF se añadieron 0,1 g (0,78 mmol) de CoCl<sub>2</sub>. Después de agitar durante 5 min., se añadieron en porciones 0,065 de NaBH<sub>4</sub> (1,75 mmol) durante 3 horas. Cuando la reacción se completó (TLC 90:10:1 CHCl<sub>3</sub>-MeOH-NH<sub>4</sub>OH), se repartió entre NH<sub>4</sub>Cl (sat.) y éter. La fracción orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se utilizó sin purificación posterior.

45

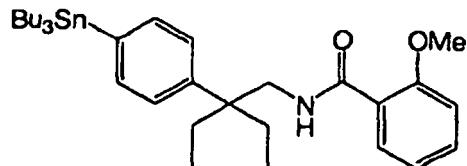
## Etapa 4

50

*1-(2-metoxifenil)-1-oxo-2-aza-4,4-dietil-4-(4-tributilestañofenil)-butano*

55

60



A una solución de 2-(4-tributilestañofenil)-(2,2-dietil)tilamina (~1 mmol) en 5 ml, se añadieron 0,12 ml de piridina (3 mmol), 0,024 g de DMAP (0,2 mmol) y 0,34 g de cloruro de o-anisoil (2 mmol). Después de agitar durante 1 hora, la mezcla de reacción se repartió entre éter etílico y agua. La fracción orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (sílice, éter-hexano 20-25%) para dar como resultado el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 0,82 (t, 6H), 0,91 (t, 9H), 1,07 (t, 6H), 1,36 (m, 6H), 1,56 (m, 6H), 1,79 (q, 4H), 3,62 (s, 3H), 3,77 (d, 2H), 6,84 (d, 1H), 7,04 (t, 1H), 7,35 - 7,40 (m, 3H), 7,49 (d, 2H), 7,68 (br s, 1H), 8,21 (dd, 1H).

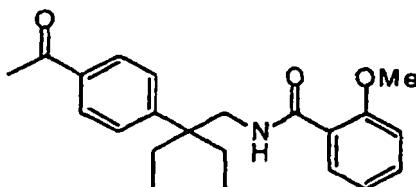
# ES 2 281 207 T3

## Etapa 5

### *1-(2-metoxifenil)-1-oxo-2-aza-4,4-dietil-4-(4-acetilfenil)-butano*

5

10



15 A una solución de 0,24 g de 1-(2-metoxifenil)-1-oxo-2-aza-4,4-dietil-4-(4-tributilestañofenil)butano (0,04 mmol) en 1 ml de diclorometano se añadieron 4 mg de trietilamina (0,04 mmol), 0,01 g de  $K_2CO_3$ , 0,002 g,  $Pd_2(dba)_3\cdot CHCl_3$  (5% mol) y 0,004 g de cloruro de acetilo (0,05 mmol), la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre agua y éter y la fracción orgánica se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC (Waters RCM, Nova-Pak sílice, 8 mm x 10 cm, empleando una mezcla de (hexano-metil *terc*-butil éter -acetonitrilo 6:3:1:hexano) 2:1 para dar como resultado el compuesto del título.  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ )  $\delta$  0,82 (t, 6H), 1,83 (m, 4H), 2,63 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,84 (d, 2H), 6,86 (d, 1H), 7,06 (t, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,65 (m, 1H), 7,99 (m, 2H), 8,22 (dd, 1H), Espectro de Masas (Cl) m/e 354 ( $M^+1$ ).

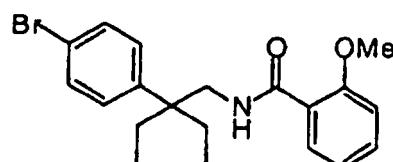
## Ejemplo 39

25

### *1-(2-metoxifenil)-1-oxo-2-aza-4,4-dietil-4-(4-bromofenil)-butano*

30

35



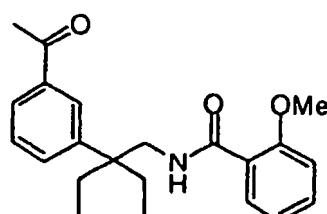
45

## Ejemplo 40

### *1-(2-metoxifenil)-1-oxo-2-aza-4,4-dietil-4-(3-acetilfenil)butano*

50

55



60

El compuesto del título se preparó a partir de 3-bromofenil acetonitrilo de acuerdo a los procedimientos descritos en el Ejemplo 38.  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ )  $\delta$  0,81 (y, 6H), 1,85 (m, 4H), 2,63 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,84 (d, 2H), 6,86 (d, 1H), 7,06 (t, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,86 (m, 1H), 8,03 (m, 1H), 8,22 (dd, 1H); Espectro de Masas (Cl) m/e 354 ( $M^+1$ ).

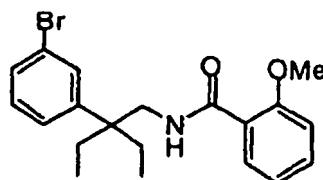
65

## Ejemplo 41

1-(2-metoxifenil)-1-oxo-2-aza-4-dietil-4-(3-bromofenil)-butano

5

10



El compuesto del título se preparó a partir de 1-(2-metoxifenil)-1-oxo-2-aza-4,4-dietil-4-(3-tributilestañofenil)-butano de acuerdo a los procedimientos descritos en el Ejemplo 39.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,82 (t, 6H), 1,78 (m, 4H), 3,65 (s, 3H), 3,77 (d, 2H), 6,88 (d, 1H), 7,06 (t, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,35 - 7,45 (m, 3H), 7,55 m, 1H), 7,63 (br s, 1H), 8,22 (dd, 1H). Espectro de Masas (Cl) m/e 390,392 ( $M^+$ 1).

## Ejemplo 42

20 1-(2-metoxifenil)-1-oxo-2-aza-4,4-dietil-4-(3-bromofenil)butano

25

30

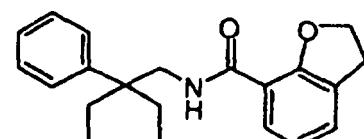
A una solución de 0,024 g de 1-(2-metoxifenil)-1-oxo-2-aza-4,4-dietil-4-(3-tributilestañofenil)-butano (0,04 mmol) en 1 ml de diclorometano se añadieron 0,008 g de trietilamina (0,08 mmol) y 1,2 ml de una solución 1M de bromo en diclorometano. Después de agitar durante 45 min. la mezcla de reacción se repartió entre agua y una gota de  $\text{NaHSO}_3$  sat.. La fracción orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC (Waters RCM, Nova-Pak sílice, 8 mm x 10 cm) empleando una mezcla de (hexano-metil terc-butíl éter-acetonitrilo 6:3:1:hexano) 2:1 para dar como resultado el compuesto del título.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,82 (t, 6H), 1,77 (m, 4H), 3,63 (s, 3H), 3,75 (d, 2H), 6,77 (d, 1H), 7,28 (t, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,50-7,56 (br m, 2H), 8,32 (dd, 1H). d Espectro de Masas (CD m/e).

## Ejemplo 43

1-(2,3-dihidrobenzofurano-7-il)-1-oxo-2-aza-4,4-dietil-4-(fenil)-butano

45

50

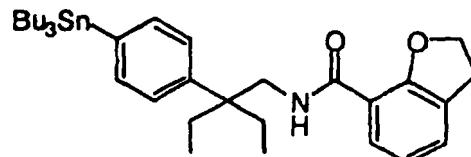


Etapa 1

1-(2,3-dihidrobenzofurano-7-il)-1-oxo-2-aza-4,4-dietil-4-(4-tributilestañofenil)-butano

55

60



A una solución de 2-(4-tributilestañofenil)-(2,2-dietil) etilamina (Ejemplo 38, etapa 3, ~1 mmol) en 5 ml diclorometano se añadieron 0,12 ml de piridina (3 mmol), 0,024 g de DMAP (0,2 mmol) y 0,36 g de cloruro de 7-dihidrobenzofuranilo (2 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. La mezcla se repartió entre éter etílico y agua, y la fracción orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre  $\text{NaSO}_4$ , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (sílice, éter-hexano 20-25%) para dar como resultado el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,82 (t, 6H), 0,91 (t, 9H), 1,07 (t, 6H), 1,36 (m, 6H), 1,56 (m, 6H), 1,79 (q, 4H), 3,17 (d, 2H), 3,77 (d, 2H), 4,43 (t, 2H), 6,92 (t, 1H), 7,32-7,40 (m, 3H), 7,50 (d, 2H), 7,69 (br s, 1H), 7,91 (dd, 1H).

# ES 2 281 207 T3

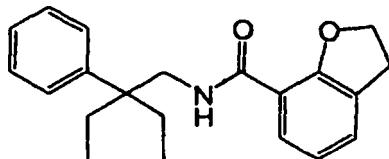
## Etapa 2

### *1-(2,3-dihidrobenzofurano-7-il)-1-oxo-2-aza-4,4-dietil-4-(fenil)-butano*

5 Una solución de 0,025 g de 1-(2,3-dihidrobenzofurano-7-il)-1-oxo-2-aza-4,4-dietil-4-(4-tributilestañofenilo)-butano (0,04 mmol) en 1 ml diclorometano y 0,11 ml de HCl 1M en éter se agitó durante 15 min. La mezcla de reacción se repartió entre 5 ml de éter y 2 ml de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> sat. y se lavó la fracción orgánica con agua y salmuera, se secó sobre NaSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC (Waters RCM, Nova-Pak sílice, 8 mm x 10 cm) empleando una mezcla de (hexano-metil terbutil éter-acetonitrilo 6:3:1:hexano) 2:1 para dar como resultado el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 0,81 (t, 6H), 1,80 (m, 4H), 3,17 (t, 2H), 3,76 (d, 2H), 4,44 (t, 2H), 6,93 (t, 1H), 7,26 (m, H), 7,32-7,42 (m, 5H), 7,9 (d, 1H). d Espectro de Masas (Cl) m/e 324 (M<sup>+1</sup>).

#### Ejemplo 44

### 15 *1-(2,3-dihidrobenzofurano-7-il)-1-oxo-2-aza-4,4-dietil-4-(fenil)-butano*



20

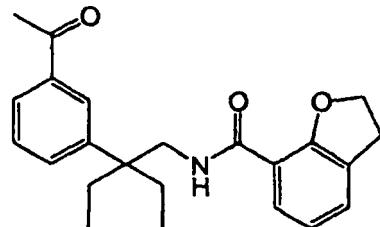
Una solución de 0,12 g de 1-(2,3-dihidrobenzofurano-7-il)-1-oxo-2-aza-4,4-dietil-4-(fenil)-butano (0,02 mmol) en 25 n-propanol y 5% Pd/C se agitó a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC (Waters RCM, Nova-Pak sílice, 8 mm x 10 cm) empleando una mezcla de (hexano-metil terc-butil éter-acetonitrilo 6:3:1:hexano) 2:1 para dar como resultado el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 0,85 (t, 6H), 1,86 (m, 4H), 3,17 (t, 2H), 3,86 (d, 2H), 6,79 (d, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,32 - 7,42 (m, 5H), 7,9 (d, 1H). Espectro de Masas (Cl) m/e 326 (M<sup>+1</sup>).

30

#### Ejemplo 45

### *1-(2,3-dihidrobenzofurano-7-il)-1-oxo-2-aza-4,4-dietil-4-(3-acetilfenil)-butano*

35



40

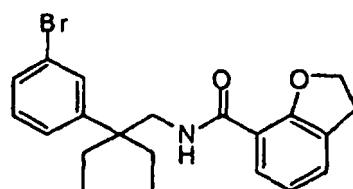
El compuesto del título se preparó a partir de 1-(2,3-dihidrobenzofurano-7-il)-1-oxo-2-aza-4,4-dietil-4-(3-tributilestaño-45 fenil)-butano de acuerdo a los procedimientos descritos en los Ejemplos 38 y 40. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 0,81 (t, 6H), 1,85 (m, 4H), 2,63 (s, H), 3,19 (t, 2H), 3,80 (d, 2H), 4,42 (t, 2H), 6,93 (d, 1H), 7,24-7,36 (m, 3H), 7,48 (t, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,86 (dd, 1H), 8,02 (m, 1H). Espectro de Masas (Cl) m/e 366 (M<sup>+1</sup>).

50

#### Ejemplo 46

### *1-(2,3-dihidrobenzofurano-7-il)-1-oxo-2-aza-4,4-dietil-4-(3-bromofenil)-butano*

55



60

El compuesto del título se preparó a partir de 1-(2,3-dihidrofuran-7-il)-1-oxo-2-aza-4,4-dietil-4-(3-tributilestaño-fenil)-butano de acuerdo a los procedimientos descritos en el Ejemplo 41. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 0,81 (t, 6H), 1,79 (m, 4H), 3,20 (t, 2H), 3,73 (d, 2H), 4,56 (t, 2H), 6,93 (t, 1H), 7,24-7,42 (m, 5H), 7,53 (m, 1H), 7,9 (d, 1H). Espectro de Masas (Cl) m/e 401,403 (M<sup>+1</sup>).

65

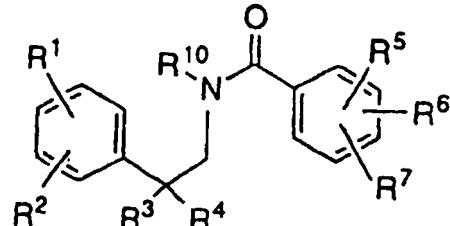
## REIVINDICACIONES

1. El uso de un compuesto de fórmula estructural I:

5

10

15



I

20

o una sal, forma cristalina, o hidrato farmacéuticamente aceptable, en la que:

25 n es: 0, 1, 2 ó 3;

r es: 0 ó 1;

s es: 0 ó 1;

30

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>; R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son de forma independiente:

(1) halo, en el que halo es flúor, cloro, bromo o yodo,

35 (2) hidroxilo,

(3) alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),

40 (4) HO alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),

(5) perfluoralquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

(6) alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>),

45 (7) O[(C=O)O<sub>r</sub>]<sub>s</sub> alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en el que el alquilo puede ser cíclico o de cadena lineal,

(8) fenilo,

50 (9) CO alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),

(10) CO<sub>2</sub> alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)

(11) CONR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>,

55 (12) NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>,

(13) alqueniloxi (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>),

60 (14) benciloxi,

(15) hidrógeno,

(16) OCF<sub>3</sub>,

65 (17) R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> o R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> pueden tomarse conjuntamente cuando en carbonos adyacentes para formar un grupo benzofusionado, dihidrofuranilo, furanilo, pirolidilo, dihidropirolidilo o 1,3-dioxolano;

## ES 2 281 207 T3

$R^3$  y  $R^4$  son de forma independiente:

- (1) halo, en el que halo es flúor, cloro, bromo o yodo,
- 5 (2) hidroxilo,
- (3) HO alquiloxi ( $C_1-C_6$ ),
- 10 (4) perfluoralquilo ( $C_1-C_4$ ),
- (5) O(CO)CCl<sub>3</sub>,
- (6) -S(O)<sub>n</sub>-alquilo ( $C_1-C_6$ ),
- 15 (7) -S(O)<sub>n</sub>-fenilo-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>,
- (8) ciano,
- 20 (9) nitro,
- (10) CO<sub>2</sub>H,
- (11) CO alquilo ( $C_1-C_6$ ),
- 25 (12) CO<sub>2</sub>alquilo ( $C_1-C_6$ )
- (13) CONR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>,
- 30 (14) NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>,
- (15) O(CO)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>,
- (16) azido,
- 35 (17) NR<sup>8</sup>(CO)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>,
- (18) hidrógeno,
- 40 (19) alquilo ( $C_1-C_6$ ), en el que el alquilo incluye grupos cíclicos así como acíclicos y está no sustituido o sustituido por uno o dos de los sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por:
  - (a) halo, en el que halo es flúor, cloro, bromo o yodo,
  - 45 (b) hidroxilo,
  - (c) oxo,
  - (d) O[(C=O)O<sub>r</sub>]<sub>s</sub> alquilo ( $C_1-C_6$ ),
  - (e) aril-alquiloxilo( $C_1-C_6$ )-,
  - 50 (f) NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>,
  - (g) O(CO)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>,
  - (h) CHO,
  - 55 (i) CO<sub>2</sub>H,
  - (j) CO alquilo ( $C_1-C_6$ ),
  - (k) CO<sub>2</sub>alquilo ( $C_1-C_6$ ), en el que el alquilo puede ser sustituido por fenilo,
  - 60 (l) CO<sub>2</sub>alquenilo ( $C_1-C_6$ ),
  - (m) CONR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>,

## ES 2 281 207 T3

(n) arilo, en el que el arilo se define como un fenilo o naftilo, y está no sustituido o sustituido por un sustituyente seleccionado entre el grupo constituido por:

(a') halo, según se ha definido más arriba,

5 (b') hidroxilo

(c') alquilo ( $C_1-C_6$ )

10 (d') alquiloxi ( $C_1-C_6$ )

(e')  $-S(O)_n$ -alquil ( $C_1-C_6$ ),

15 (f') fenilo,

(g') fenoxilo,

(h') ciano,

20 (i')  $CO_2H$ ,

(j') CO alquilo ( $C_1-C_6$ ),

25 (k')  $CO_2$ alquilo ( $C_1-C_6$ ),

(l')  $CONR^8R^9$ ,

(m')  $NR^8R^9$ , y

30 (o) bencilo- $S(O)_n$ ,

(p)  $O[(C=O)O_r]_s$  alquenilo ( $C_2-C_6$ ),

35 (q) arilo  $O[(C=O)O_r]_s$ ,

(r) heteroarilo  $O[(C=O)O_r]_s$ ,

(s) heteroarilo  $O(CH_2)_n$ , o

40 (t) arilo  $O(CH_2)_n$ ;

(20) alquenilo ( $C_2-C_6$ ), en el que el alquenilo está no sustituido o sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo constituido por:

45 (a) halo, en el que halo es flúor, cloro, bromo o yodo,

(b) hidroxilo,

(c) oxo,

50 (d) fenil-alquiloxil-( $C_1-C_6$ ),

(e)  $NR^8R^9$ ,

55 (f)  $CHO$ ,

(g)  $CO_2H$ ,

(h) CO alquilo ( $C_1-C_6$ ),

60 (i)  $CO_2$ alquilo ( $C_1-C_6$ ),

(j)  $CONR^8R^9$ ,

65 (k) arilo, en el que el arilo es según se ha definido más arriba,

(l)  $O[(C=O)O_r]_s$  alquilo ( $C_1-C_6$ ), el alquilo según se ha definido más arriba,

# ES 2 281 207 T3

- (m) arilo O[(C=O)O<sub>r</sub>]<sub>s</sub>, el arilo según se ha definido más arriba,
- (n) heteroarilo O[(C=O)O<sub>r</sub>]<sub>s</sub>, en el que el heteroarilo se define como un heterocíclico aromático de cinco o seis miembros no sustituido, monosustituido, o di-sustituido, conteniendo entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo constituido por O, N y S y en el que los sustituyentes son miembros seleccionados entre el grupo constituido por:
- (a') halo, según se ha definido más arriba,
- (b') hidroxi
- (c') alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),
- (d') perfluoralquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),
- (e') alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>),
- (f') alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>),
- (g') alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)
- (h') -S(O)<sub>n</sub>-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),
- (i') fenilo,
- (j') fenoxilo,
- (k') ciano,
- (l') nitro,
- (m') CO<sub>2</sub>H,
- (n') CO alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),
- (o') CO<sub>2</sub>alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),
- (p') CONR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>,
- (q') NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, y
- (r') grupos benzo o piridilo condensados,
- (o) heteroarilo O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, heteroarilo según se ha definido más arriba, y
- (p) O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>arilo según se ha definido más arriba;
- (21) O[C=O]O<sub>r</sub>]<sub>s</sub> alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilo según se ha definido más arriba,
- (22) O[C=O]O<sub>r</sub>]<sub>s</sub> alquenilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), según se ha definido más arriba,
- (23) arilo O[C=O]O<sub>r</sub>]<sub>s</sub>, arilo según se ha definido más arriba,
- (24) heteroarilo O[C=O]O<sub>r</sub>]<sub>s</sub>, heteroarilo según se ha definido más arriba,
- (25) heteroarilo O(CH<sub>2</sub>), heteroarilo según se ha definido más arriba,
- (26) arilo, en el que el arilo es según se ha definido más arriba o
- (27) arilo O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, arilo según se ha definido más arriba;

R<sup>3</sup> puede también ser cualquiera de los siguientes cuando R<sup>4</sup> está ausente:

- (28) oxo,
- (29) =CH-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en el que el alquilo es según se ha definido más arriba,

## ES 2 281 207 T3

- (30) =CH-alquenilo ( $C_2-C_6$ ), en el que el alquenilo es según se ha definido más arriba,  
(31) arilo =CH, en el que el arilo es según se ha definido más arriba, o  
5 (32) =CH<sub>2</sub>;

$R^8$  y  $R^9$  se seleccionan de manera independiente entre el grupo constituido por:

- 10 (1) hidrógeno,  
(2) arilo [(C=O)O<sub>r</sub>], en el que el arilo es según se ha definido más arriba,  
(3) [(C=O)O<sub>r</sub>]<sub>s</sub> alquenilo ( $C_2-C_8$ ), en el que el alquenilo es según se ha definido más arriba, y  
15 (4) [(C=O)O<sub>r</sub>]<sub>s</sub> alquilo ( $C_1-C_6$ ), en el que el alquilo es según se ha definido más arriba, y

$R^{10}$  es:

- 20 (1) hidrógeno, o  
(2) [(C=O)O<sub>r</sub>]<sub>s</sub> alquilo ( $C_1-C_6$ ), en el que el alquilo es según se ha definido más arriba,

25 para la elaboración de un medicamento para el tratamiento o para prevenir la resistencia al trasplante de órganos o tejidos, enfermedades injerto versus huésped que aparecen por el trasplante de médula ósea, artritis reumática, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis de Hashimoto, esclerosis múltiple, miastenia gravis, diabetes uveítis de tipo I, diabetes mellitus juvenil o de inicio reciente, uveítis posterior, encefalomielitis crónica, glomerulonefritis, enfermedades infecciosas causadas por microorganismos patógenos, enfermedades inflamatorias o hiperproliferativas de la piel, soriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, dermatitis eczematosa, dermatitis seborreica, liquen plano, pemphigus, pemfigoide ampollosa, epidermolisis ampollosa, urticaria, angioedema, vasculitis, eritemas, eosinofilia cutánea, lupus eritematoso, acné, alopecia areata, queratoconjuntivitis, conjuntivitis vernal, uveítis asociada con la enfermedad de Behcet, queratitis, queratitis herpética, córnea cónica, distrofia epitelial de córnea, leucoma corneal, pemphigus ocular, úlcera de Mooren, escleritis, oftalmopatía de Graves, síndrome Vongt-Koyanagi-Harada, sarcoïdosis, alergias al polen, enfermedad de obstrucción reversible de vías respiratorias, asma bronquial, asma alérgica, asma intrínseca, asma extrínseca, asma por polvo, asma crónica o inveterada, asma tardía e hipersensibilidad de las vías respiratorias, bronquitis, úlcera gástrica, daño vascular causado por enfermedades isquémicas y trombosis, enfermedades de intestino isquémico, enfermedades de inflamación intestinal, enterocolitis necrosante, lesiones intestinales asociadas con quemaduras y enfermedades de leucotrieno mediadas por B<sub>4</sub>, enfermedades celíacas, proctitis, 40 gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, migrañas, rinitis, eczema, nefritis intestinal, síndrome de Goodpasture, síndrome hemolítico-urémico, neuropatía diabética, miosis múltiple, síndrome Guillain-Barre, enfermedad de Meniere, polineuritis, neuritis múltiple, mononeuritis, radiculopatía, hipertiroidismo, enfermedad de Basedow, aplasia de las células rojas, anemia aplásica, anemia hipoplásica, púrpura idiomática trombocitopénica, anemia hemolítica del sistema autoinmune, agranulocitosis, anemia perniciosa, anemia megaloblásica, 45 aneritroplasia, osteoporosis, sarcoidosis, fibroma pulmonar, neumonía intersticial idiopática, dermatomiositis, leucoderma común, ictiosis común, sensibilidad fitoalérgica, linfoma cutáneo de células T, arteriosclerosis, aterosclerosis, síndrome aortitis, poliarteritis nodosa, miocarditis, esclerodermia, granuloma de Wegener, síndrome de Sjogren, adiposis, fascitis eosinofílica, lesiones de encías, periodonto, hueso alveolar, sustancia ósea del diente, glomerulonefritis, 50 alopecia androgénica o alopecia senil mediante depilación preventiva o proporcionando la germinación del cabello y/o promoviendo la generación de cabello y su crecimiento, distrofia muscular; pioderma y síndrome de Sezary, enfermedad de Addison, daño isquemia-reperfusión de órganos que se produce durante su conservación, trasplante o enfermedad isquémica, shock endotóxico, colitis pseudomembranosa, colitis causada por medicamentos o radiación, insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal crónica, toxicosis causada por oxígeno-pulmonar o medicamentos, cáncer de pulmón, enfisema pulmonar, catarata siderosis, retinitis pigmentosa, degeneración macular senil, cicatriz del vítreo, quemaduras de la córnea por álcalis, dermatitis eritema multiforme, dermatitis bulliosa IgA lineal y dermatitis de contacto por cemento, gingivitis, periodontitis, sepsis, pancreatitis, enfermedades causadas por contaminación ambiental, envejecimiento, carcinogénesis, metástasis de carcinoma e hipobaropatía, enfermedades causadas por liberación de histamina o C<sub>4</sub>-leucotrieno, enfermedad de Behcet, hepatitis autoinmune, cirrosis biliar, colangitis esclerosante, refección hepática parcial, necrosis hepática aguda, necrosis causada por toxinas, hepatitis viral, shock, o 55 anoxia, hepatitis tipo B, hepatitis no A - no B, cirrosis, cirrosis alcohólica, fallo hepático, fallo hepático fulminante, fallo hepático tardío, fallo hepático “agudo y crónico”, aumento del efecto quimioterapéutico, infección por citomegalovirus, infección HCMV, SIDA, cáncer, demencia senil, traumatismos, infección bacteriana crónica, y arritmias cardíacas.

65 2. El uso de un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1, en el que:

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^7$  son de forma independiente:

## ES 2 281 207 T3

- (1) halo, en el que halo es flúor, cloro, bromo o yodo,  
(2) hidroxilo,  
5 (3) alquilo ( $C_1-C_3$ ),  
(4) alquenilo ( $C_2-C_3$ ),  
(5) O alquilo ( $C_1-C_4$ ), en el que el alquilo puede ser cíclico o de cadena lineal,  
10 (6)  $O(CO)CH_3$ ,  
(7) CO alquilo ( $C_1-C_3$ ),  
15 (8)  $CO_2$ alquilo ( $C_1-C_3$ )  
(9) hidrógeno,  
20 (10)  $R^1$  y  $R^2$  o  $R^6$  y  $R^7$  pueden tomarse conjuntamente cuando en carbonos adyacentes para formar un grupo benzofusionado, dihidrofuranilo, furanilo, pirolidilo, dihidropirolidilo o 1,3-dioxolano;

$R^3$  y  $R^4$  son de forma independiente:

- 25 (1) Hidrógeno,  
(2) alquilo ( $C_1-C_6$ ), en el que el alquilo incluye tanto grupos cíclicos como acíclicos y está no sustituido o sustituido por uno o dos de los sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por:  
30 (a) halo, en el que halo es flúor, cloro, bromo o yodo,  
(b) hidroxilo,  
(c) oxo,  
35 (d)  $O[(C=O)O_r]_s$  alquilo ( $C_1-C_6$ ), en el que r y s son de forma independiente 0 ó 1,  
(e)  $CO_2$ alquenilo ( $C_2-C_3$ ),  
40 (f)  $O[(C=O)O_r]_s$  alquenilo ( $C_1-C_6$ ), en el que r y s son de forma independiente 0 ó 1,  
(g)  $NR^8R^9$ ,  
45 (h)  $O(CO)NR^8R^9$ ,  
(i) CHO,  
(j)  $CO_2H$ ,  
50 (k) CO alquilo ( $C_1-C_6$ )  
(l)  $CO_2$ alquilo ( $C_1-C_6$ ), en el que el alquilo se puede sustituir con fenilo,  
55 (m)  $CONR^8R^9$ ,  
(n) arilo, en el que el arilo es un fenilo, no sustituido o sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo constituido por:  
60 (a') halo, como se define anteriormente,  
(b') hidroxilo,  
(c') alquilo ( $C_1-C_6$ ), y  
65 (d') alquiloxi ( $C_1-C_6$ ), y  
(o)  $O[(C=O)O_r]_s$  alquenilo ( $C_2-C_6$ ), en el que r y s son de forma independiente 0 ó 1

# ES 2 281 207 T3

- 5           (3) alquenilo ( $C_2-C_6$ ),  
          (4) arilo, en el que el arilo es según se ha definido más arriba o  
          (5) arilo  $O(CH_2)_n$ , en el que el arilo es según se ha definido más arriba;

$R^3$  puede ser también cualquiera de los siguientes cuando  $R^4$  está ausente:

- 10           (6)  $=CH$ -alquilo ( $C_1-C_6$ ), en el que el alquilo es según se ha definido más arriba,  
          (7) alquenilo  $=CH-(C_2-C_6)$ , en el que el alquenilo es según se ha definido más arriba,

15            $R^8$  y  $R^9$  se seleccionan de manera independiente entre el grupo constituido por:

- 20           (1) hidrógeno,  
          (2) arilo  $[(C=O)O_r]_s$ , en el que el arilo es según se ha definido más arriba y  $r$  y  $s$  son de forma independiente 0 ó 1,  
          (3) alquenilo ( $C_2-C_8$ ), en el que el alquenilo es según se ha definido más arriba, y  
          (4) alquilo ( $C_1-C_6$ ), en el que el alquilo es según se ha definido más arriba, y

25

$R^{10}$  es:

- 30           (1) hidrógeno, o  
          (2)  $(C=O)$  alquilo ( $C_1-C_3$ ), en el que el alquilo es según se ha definido más arriba.

35           3. El uso de un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 o a la reivindicación 2, que se selecciona entre el grupo constituido por:

35           1-(2-metoxifenil)-1-oxo-2-aza-(S)-4-1-butil-4-fenilbutano,

40           1-(2-metoxifenil)-1-oxo-2-aza-4-(S)-((3-alil-oxicarboniloxi)propil))-4-fenilbutano,

40           1-(2-metoxifenil)-1-oxo-2-aza-4,4-dietil-4-fenilbutano,

45           1-(2,3-dihidrobenzofurano-7-il)-1-oxo-2-aza-4,4-dietil-4-(fenil)-butano, y

45           1-(2-metoxifenil)-1-oxo-2-aza-4-(S)-(3-hidroxipropil)-4-fenilbutano,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50           4. El uso de un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal, forma cristalina o hidrato farmacéuticamente aceptable de los mismos, para la fabricación de un medicamento para prevenir o tratar la resistencia al transplante o rechazo al trasplante de órganos o tejidos o la supresión del sistema inmunológico o para prevenir o para tratar arritmias cardíacas.

55           5. Una combinación de un compuesto definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal, forma cristalina o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo y un segundo agente inmunosupresor para su administración por separado, simultánea o secuencial.

60           6. La combinación de la reivindicación 5, en la que el segundo agente inmunosupresor es azatioprina, brequinato de sodio, deoxispergualina, mizoribina, éster morfolino del ácido micofenólico, ciclosporina, FK-506 y rapamicina.

60           7. Un compuesto que se selecciona entre el grupo constituido por:

65           1-(2-metoxifenil)-1-oxo-2-aza-(S)-4-i-butil-4-fenilbutano,

65           1-(2-metoxifenil)-1-oxo-2-aza-4-(S)-((3-alil-oxicarboniloxi)propil))-4-fenilbutano,

65           1-(2-metoxifenil)-1-oxo-2-aza-4,4-dietil-4-fenilbutano,

ES 2 281 207 T3

1-(2,3-dihidrobenzofurano-7-il)-1-oxo-2-aza-4,4-dietil-4-(fenil)-butano, y

1-(2-metoxifenil)-1-oxo-2-aza-4-(S)-(3-hidroxipropil)-4-fenilbutano,

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65