



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 286 474**

(51) Int. Cl.:

C07D 295/155 (2006.01)

C07D 333/20 (2006.01)

C07D 307/52 (2006.01)

C07D 277/28 (2006.01)

A61K 31/495 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **03770197 .6**

(86) Fecha de presentación : **05.11.2003**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1562923**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **17.08.2005**

(54) Título: **Derivados de 4-(finilpiperazinilmetil)benzamida y su uso para el tratamiento de dolor o trastornos gastrointestinales.**

(30) Prioridad: **07.11.2002 SE 0203302**

(73) Titular/es: **AstraZeneca AB.
151 85 Södertälje, SE**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.12.2007

(72) Inventor/es: **Brown, William y
Griffen, Andrew**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.12.2007

(74) Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

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

Derivados de 4-(fenilpiperazinilmetil)benzamida y su uso para el tratamiento de dolor o trastornos gastrointestinales.

5 Antecedentes de la invención

1. Campo de la invención

10 La presente invención se dirige a nuevos compuestos, a un procedimiento para su preparación, a su uso y a composiciones farmacéuticas que comprenden los nuevos compuestos. Los nuevos compuestos son útiles en terapia, y en particular para el tratamiento de dolor, ansiedad y trastornos gastrointestinales funcionales.

15 2. Discusión de la técnica pertinente

Se ha identificado al receptor δ por tener un papel en muchas funciones corporales tales como los sistemas circulatorio y del dolor. Los ligandos para el receptor δ pueden encontrar por consiguiente uso potencial como analgésicos, y/o como agentes antihipertensivos. Los ligandos para el receptor δ también han demostrado que poseen actividades inmunomoduladoras.

20 La identificación de al menos tres poblaciones diferentes de receptores de opioides (μ , δ , y κ) está actualmente bien reconocida, y los tres se aprecian claramente en los sistemas nerviosos tanto central como periférico de muchas especies, incluyendo el hombre. Se ha observado analgesia en diversos modelos de animales cuando se ha activado uno o más de estos receptores.

25 Con pocas excepciones, los ligandos δ selectivos de opioides actualmente disponibles son de naturaleza peptídica, y resultan inadecuados para administración por vías sistémicas. Un ejemplo de un agonista δ no peptídico es SNC80 (Bilsky E.J. *et al.*, Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 273(1), p. 359-366 (1995)).

30 Muchos compuestos agonistas de δ , que se han identificado en la técnica anterior, tienen muchas desventajas por cuanto sufren de una mala farmacocinética, y no son analgésicos cuando se administran mediante vías sistémicas. También, se ha documentado que muchos de estos compuestos agonistas de δ muestran efectos convulsivos significativos cuando se administran sistémicamente.

35 La patente U.S. nº 6.130.222, de Roberts *et al.*, describe algunos agonistas de δ . El documento WO 93/15062 describe compuestos que se unen a receptores tales como los receptores δ .

Sin embargo, aún existe la necesidad de agonistas de δ mejorados.

40 Descripción detallada de la invención

Definiciones

Excepto que se especifique de otro modo en esta memoria descriptiva, la nomenclatura usada en esta memoria descriptiva sigue generalmente los ejemplos y reglas establecidas en *Nomenclature of Organic Chemistry, Sections A, B, C, D, E, F, y H*, Pergamon Press, Oxford, 1979, que se incorpora como referencia aquí por sus nombres de las estructuras químicas ejemplares y por las reglas a la hora de nombrar las estructuras químicas.

50 El término “ C_{m-n} ” o “grupo C_{m-n} ”, usado solo o como un prefijo, se refiere a cualquier grupo que tiene m hasta n átomos de carbono.

El término “hidrocarbonado”, usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a cualquier estructura que comprende sólo átomos de carbono e hidrógeno, hasta 14 átomos de carbono.

55 La expresión “radical hidrocarbonado” o “hidrocarbilo”, usada sola o como un sufijo o prefijo, se refiere a cualquier estructura como resultado de eliminar uno o más hidrógenos de un hidrocarburo.

60 El término “alquilo”, usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a radicales hidrocarbonados monovalentes de cadena lineal o ramificada, que comprenden 1 hasta alrededor de 12 átomos de carbono. Un “alquilo” puede contener opcionalmente uno o más enlaces carbono-carbono insaturados.

65 El término “alquieno”, usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a radicales hidrocarbonados divalentes de cadena lineal o ramificada, que comprenden 1 hasta alrededor de 12 átomos de carbono, que sirven para enlazar juntas dos estructuras.

El término “alquenilo”, usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente de cadena lineal o ramificada, que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono, y que comprende al menos 2 hasta alrededor de 12 átomos de carbono.

ES 2 286 474 T3

El término “alquinilo”, usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente de cadena lineal o ramificada, que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono, y que comprende al menos 2 hasta alrededor de 12 átomos de carbono.

5 El término “cicloalquilo”, usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente que contiene un anillo, y que comprende al menos 3 hasta alrededor de 12 átomos de carbono.

El término “cicloalquenilo”, usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente que contiene un anillo, que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono, y que comprende al menos 3 hasta 10 alrededor de 12 átomos de carbono.

El término “cicloalquinilo”, usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente que contiene un anillo, y que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono, y que comprende alrededor de 7 hasta 15 alrededor de 12 átomos de carbono.

15 El término “arilo”, usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente que tiene uno o más anillos de carbono poliinsaturados que tienen carácter aromático (*por ejemplo*, $4n + 2$ electrones deslocalizados), y que comprende 5 hasta alrededor de 14 átomos de carbono.

20 El término “arileno”, usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a un radical hidrocarbonado divalente que tiene uno o más anillos de carbono poliinsaturados que tienen carácter aromático (*por ejemplo*, $4n + 2$ electrones deslocalizados), y que comprenden 5 hasta alrededor de 14 átomos de carbono, que sirve para enlazar juntas dos estructuras.

25 El término “heterociclo”, usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a una estructura o molécula que contiene un anillo, que tiene uno o más heteroátomos multivalentes, seleccionados independientemente de N, O, P y S, como parte de la estructura del anillo, e incluye al menos 3 y hasta alrededor de 20 átomos de carbono en el anillo o anillos. El heterociclo puede ser saturado o insaturado, conteniendo uno o más dobles enlaces, y el heterociclo puede 30 contener más de un anillo. Cuando un heterociclo contiene más de un anillo, los anillos pueden estar condensados o no condensados. Los anillos condensados generalmente se refieren a al menos dos anillos que comparten entre ellos dos átomos. El heterociclo puede tener carácter aromático, o puede no tener carácter aromático.

35 El término “heteroaromático”, usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a una estructura o molécula que contiene un anillo, que tiene uno o más heteroátomos multivalentes, seleccionados independientemente de N, O, P y S, como parte de la estructura anular, e incluye al menos 3 y hasta alrededor de 20 átomos de carbono en el anillo o anillos, en el que la estructura o molécula que contiene un anillo tiene un carácter aromático (*por ejemplo*, $4n + 2$ electrones deslocalizados).

40 La expresión “grupo heterocíclico”, “resto heterocíclico”, “heterocílico” o “heterociclo”, usada sola o como un sufijo o prefijo, se refiere a un radical derivado de un heterociclo eliminando del mismo uno o más hidrógenos.

El término “heterociclilo”, usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a un radical monovalente derivado de un heterociclo eliminando del mismo un hidrógeno.

45 El término “heterociclileno”, usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a un radical divalente derivado de un heterociclo eliminando del mismo dos hidrógenos, que sirve para enlazar juntas dos estructuras.

El término “heteroarilo”, usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a un heterociclilo que tiene carácter 50 aromático.

El término “heterocicloalquilo”, usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a un heterociclilo que no tiene carácter aromático.

55 El término “heteroarileno”, usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a un heterociclileno que tiene carácter aromático.

El término “heterocicloalquileno”, usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a un heterociclileno que no tiene carácter aromático.

60 La expresión “de seis miembros”, usada como prefijo, se refiere a un grupo que tiene un anillo que contiene seis átomos anulares.

La expresión “de cinco miembros”, usada como prefijo, se refiere a un grupo que tiene un anillo que contiene cinco átomos anulares.

65 Un heteroarilo anular de cinco miembros es un heteroarilo con un anillo que tiene cinco átomos anulares, en el que 1, 2 ó 3 átomos anulares se seleccionan independientemente de N, O y S.

ES 2 286 474 T3

Los heteroarilos anulares de cinco miembros ejemplares son tienilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-triazolilo, tetrazolilo, 1,2,3-тиадиазолило, 1,2,3-оксиадиазолило, 1,2,4-тиазолило, 1,2,4-тиадиазолило, 1,2,4-оксиадиазолило, 1,3,4-тиазолило, 1,3,4-тиадиазолило, y 1,3,4-оксиадиазолило.

- 5 Un heteroarilo anular de seis miembros es un heteroarilo con un anillo que tiene seis átomos anulares, en el que 1, 2 ó 3 átomos anulares se seleccionan independientemente de N, O y S.

Los heteroarilos anulares de seis miembros ejemplares son piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazinilo y piridazinilo.

- 10 El término “sustituido”, usado como prefijo, se refiere a una estructura, molécula o grupo, en los que uno o más hidrógenos se sustituyen por uno o más grupos hidrocarbonados de C₁₋₆, o por uno o más grupos químicos que contienen uno o más heteroátomos seleccionados de N, O, S, F, Cl, Br, I, y P. Los grupos químicos ejemplares que contienen uno o más heteroátomos incluyen heterociclico, -NO₂, -OR, -Cl, -Br, -I, -F, -CF₃, -C(=O)R, -C(=O)OH, -NH₂, -SH, -NHR, -NR₂, -SR, -SO₃H, -SO₂R, -S(=O)R, -CN, -OH, -C(=O)OR, -C(=O)NR₂, -NRC(=O)R, oxo (=O), imino (=NR), tio (=S), y oximino (=N-OR), en los que cada “R” es un hidrocarbilo de C₁₋₆. Por ejemplo, fenilo sustituido se puede referir a nitrofenilo, metoxifenilo, clorofenilo, aminofenilo, etc., en los que los grupos nitro, metoxi, cloro y amino pueden sustituir cualquier hidrógeno adecuado sobre el anillo fenílico.

- 20 El término “sustituido”, usado como sufijo de una primera estructura, molécula o grupo, seguido de uno o más nombres de grupos químicos, se refiere a una segunda estructura, molécula o grupo, que es el resultado de sustituir uno o más hidrógenos de la primera estructura, molécula o grupo por el uno o más grupos químicos nombrados. Por ejemplo, un “fenilo sustituido con nitró” se refiere a nitrofenilo.

- 25 Heterociclo incluye, por ejemplo, heterociclos monocíclicos tales como: aziridina, oxirano, tiirano, azetidina, oxetano, tietano, pirrolidina, pirrolina, imidazolidina, pirazolidina, pirazolina, dioxolano, sulfolano, 2,3-dihidrofurano, 2,5-dihidrofurano, tetrahidrofurano, tiofano, piperidina, 1,2,3,6-tetrahidropiridina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, pirano, tiopirano, 2,3-dihidropirano, tetrahidropirano, 1,4-dihidropiridina, 1,4-dioxano, 1,3-dioxano, dioxano, homopiperidina, 2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepina, homopiperazina, 1,3-dioxepano, 4,7-dihidro-1,3-dioxepina, y óxido de hexametileno.

- 30 Además, heterociclo incluye heterociclos aromáticos, por ejemplo, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, tiofeno, furano, furazano, pirrol, imidazol, tiazol, oxazol, pirazol, isotiazol, isoxazol, 1,2,3-triazol, tetrazol, 1,2,3-тиадиазол, 1,2,3-оксиадиазол, 1,2,4-тиазол, 1,2,4-тиадиазол, 1,2,4-оксиадиазол, 1,3,4-тиазол, 1,3,4-тиадиазол, y 1,3,4-оксиадиазол.

- 35 Adicionalmente, heterociclo engloba heterociclos policíclicos, por ejemplo, indol, indolina, isoindolina, quinolina, tetrahidroquinolina, isoquinolina, tetrahidroisoquinolina, 1,4-benzodioxano, cumarina, dihidrocumarina, benzofurano, 2,3-dihidrobenzofurano, isobenzofurano, cromeno, cromano, isocromano, xanteno, fenoxatiino, tianreno, indolizina, isoindol, indazol, purina, ftalazina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, pteridina, fenantridina, perimidina, fenantrolina, fenazina, fenotiazina, fenoxazina, 1,2-bencisoxazol, benzotiofeno, benzoxazol, benzotiazol, bencimidazol, benzotriazol, tioxantina, carbazol, carbolina, acridina, pirolizidina, y quinolizidina.

- 45 Además de los heterociclos policíclicos descritos anteriormente, heterociclo incluye heterociclos policíclicos en los que la condensación anular entre dos o más anillos incluye más de un enlace común a ambos anillos, y más de dos átomos comunes a ambos anillos. Los ejemplos de tales heterociclos con puentes incluyen quinuclidina, diazabiciclo [2.2.1]heptano y 7-oxabiciclo[2.2.1]heptano.

- 50 Heterociclico incluye, por ejemplo, heterociclicos monocíclicos, tales como: aziridinilo, oxiranilo, tiiranilo, azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, dioxolanilo, sulfolanilo, 2,3-dihidrofuraniilo, 2,5-dihidrofuraniilo, tetrahidrofuraniilo, tiofanilo, piperidinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 55 piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piranilo, tiopirano, 2,3-dihidropirano, tetrahidropirano, 1,4-dihidropiridinilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxanilo, dioxanilo, homopiperidinilo, 2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepinilo, homopiperazinilo, 1,3-dioxepanilo, 4,7-dihidro-1,3-dioxepinilo, y hexametilenoxidilo.

- 60 Además, heterociclico incluye heterociclicos aromáticos o heteroarilo, por ejemplo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tienilo, furilo, furazanilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-triazolilo, tetrazolilo, 1,2,3-тиадиазолilo, 1,2,3-оксиадиазолilo, 1,2,4-тиазолilo, 1,2,4-тиадиазолilo, 1,2,4-оксиадиазолilo, 1,3,4-тиазолilo, 1,3,4-тиадиазолilo, y 1,3,4-оксиадиазолilo.

- 65 Adicionalmente, heterociclico incluye heterociclicos policíclicos (incluyendo tanto los aromáticos como los no aromáticos), por ejemplo, indolilo, indolimilo, isoindolinilo, quinolinilo, tetrahidroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, 1,4-benzodioxanilo, cumarinilo, dihidrocumarinilo, benzofuranilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, isobenzofuranilo, cromenilo, cromanilo, isocromanilo, xantenilo, fenoxatiinilo, tianreno, indolizinilo, isoindolilo, indazolilo, purinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, pteridinilo, fenantridinilo, perimidinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, 1,2-bencisoxazolilo, benzotiofeno, benzoxazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, benztriazolilo, tioxantinilo, carbazolilo, carbolinilo, acridinilo, pirolizidinilo, y quinolizidinilo.

- Además de los heterociclicos policíclicos descritos anteriormente, heterociclico incluye heterociclicos policíclicos en los que la condensación anular entre dos o más anillos incluye más de un enlace común a ambos anillos, y más de dos

átomos comunes a ambos anillos. Los ejemplos de tales heterociclos puenteados incluyen quinuclidinilo, diazabiciclo[2.2.1]heptilo, y 7-oxabiciclo[2.2.1]heptilo.

El término “alcoxi”, usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a radicales de la fórmula general -O-R, en la 5 que R se selecciona de un radical hidrocarbonado. Los alcoxi ejemplares incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, t-butoxi, isobutoxi, ciclopamilmetoxi, aliloxi, y propargiloxi.

El término “amina” o “amino”, usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a radicales de la fórmula general 10 -NRR', en la que R y R' se seleccionan independientemente de hidrógeno o de un radical hidrocarbonado.

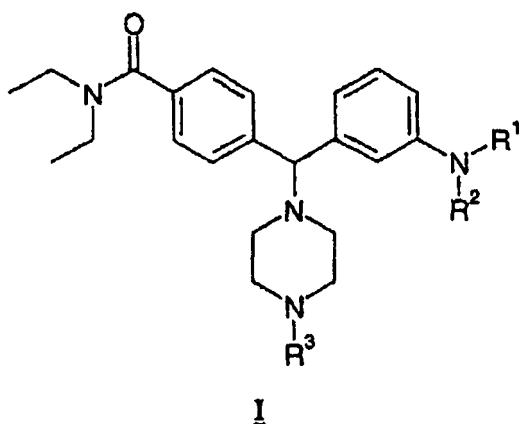
Halógeno incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

“Halogenado”, usado como prefijo de un grupo, significa que uno o más hidrógenos en el grupo se sustituyen por uno o más halógenos.

“RT” o “rt” significa temperatura ambiente.

Descripción de realizaciones

En un aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula I, enantiómeros del mismo, diastereómeros del mismo, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo:



en la que

R¹ se selecciona de alquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo C₂₋₉, aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄, heteroaril C₂₋₉-alquilo C₁₋₄, 45 cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄, R⁸-C(=O)-, R⁸-S(=O)₂-, R⁸-S(=O)-, R⁸-NHC(=O)-, R⁸-C(=S)- y R⁸-NH-C(=S)-, en los que R⁸ se selecciona de alquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo C₂₋₉, aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄, heteroaril C₂₋₉-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀, y cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄, en el que dichos alquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo C₂₋₉, aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄, heteroaril C₂₋₉-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀, y cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄ usados para definir R¹ y R⁸ están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de -R, -NO₂, -OR, -Cl, -Br, -I, -F, -CF₃, -C(=O)R, -C(=O)OH, -NH₂, -SH, -NHR, -NR₂, -SR, -SO₃H, -SO₂R, -S(=O)R, -CN, -OH, -C(=O)OR, -C(=O)NR₂, -NRC(=O)R, y -NRC(=O)-OR, en los que R se selecciona, independientemente, de -H, alquilo C₁₋₆ y fenilo;

R² se selecciona de -H y alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de -CF₃, -OH, alcoxi C₁₋₃, y halógeno; y

R³ se selecciona de -H, alquil C₁₋₆-O-C(=O)-, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, y cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, en el que dichos alquil C₁₋₆-O-C(=O)-, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, y cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄ están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halogenado, -NO₂, -CF₃, alcoxi C₁₋₆ y halógeno.

En una realización, los compuestos de la presente invención se representan mediante la fórmula I, en la que

R¹ se selecciona de alquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo C₂₋₆, aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄, heteroaril C₂₋₆-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄, en el que dichos alquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo C₂₋₆, aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄, heteroaril C₂₋₆-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄ están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de alquilo C₁₋₄, -CF₃, -OH, alcoxi C₁₋₃, fenoxi, y halógeno;

ES 2 286 474 T3

R² se selecciona de -H y alquilo C₁₋₃; y

R³ se selecciona de -H y alquil C₁₋₆-O-C(=O)-.

5 En otra realización, los compuestos de la presente invención se representan mediante la fórmula I, en la que

R¹ es R⁹-CH₂-, en el que R⁹ se selecciona de fenilo, piridilo, tienilo, furilo, imidazolilo, triazolilo, pirrolilo, tiazolilo, N-óxido-piridilo, bencilo, piridilmetilo, tienilmelito, furilmelito, imidazolilmelito, triazolilmelito, pirrolilmelito, tiazolilmelito y N-óxido-piridilmelito, opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de alquilo C₁₋₄, -CF₃, -OH, alcoxi C₁₋₃, fenoxi y halógeno; y

R² y R³ son hidrógeno.

15 En otra realización, los compuestos de la presente invención se representan mediante la fórmula I,

en la que R¹ es R⁹-CH₂-, en el que R⁹ se selecciona de bencilo, fenilo, piridilo, tienilo, furilo, imidazolilo, pirrolilo y tiazolilo, opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de alquilo C₁₋₄, -CF₃, -OH, alcoxi C₁₋₃, fenoxi, y halógeno; y

R² y R³ son hidrógeno.

25 En otra realización, los compuestos de la presente invención se representan mediante la fórmula I, en la que

R¹ es R⁹-CH₂-, en el que R⁹ se selecciona de bencilo, fenilo, piridilo, tienilo, furilo, imidazolilo, pirrolilo y tiazolilo; y

R² y R³ son hidrógeno.

En otra realización, los compuestos de la presente invención se representan mediante la fórmula I, en la que

35 R¹ se selecciona de alquilo C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, y cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄,

en el que dichos alquilo C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, y cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄ están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de alquilo C₁₋₄, -CF₃, -OH, alcoxi C₁₋₃, fenoxi, y halógeno;

40 R² es -H o alquilo C₁₋₃; y

R³ es -H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, y cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, en el que dichos alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄ están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de alquilo C₁₋₄, -CF₃, -OH, alcoxi C₁₋₃, fenoxi, y halógeno.

45 En otra realización, los compuestos de la presente invención se representan mediante la fórmula I, en la que

R¹ se selecciona de 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, t-butilo, 2-metil-1-propilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, y ciclononilo;

50 R² se selecciona de -H, metilo, etilo, 1-propilo y 2-propilo; y

R³ se selecciona de -H, metilo, etilo, alilo, 3,3-dimetil-alilo, ciclopropilmetilo, 2-metoxi-etilo, y 3-metoxi-1-propilo.

55 En otra realización, los compuestos de la presente invención se representan mediante la fórmula I, en la que

R¹ se selecciona de R⁸-C(=O)-, R⁸-S(=O)₂-, R⁸-S(=O)-, R⁸-NHC(=O)-, R⁸-C(=S)- y R⁸-NH-C(=S)-, en los que R⁸ se selecciona de alquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo C₂₋₆, aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄, heteroaril C₂₋₆-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀, y cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄; en el que dichos alquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo C₂₋₆, aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄, heteroaril C₂₋₆-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀, y cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄ están opcionalmente sustituidos con alquilo C₁₋₄, -CF₃, -OH, alcoxi C₁₋₃, fenoxi, y halógeno;

65 R² es -H; y

R³ se selecciona de -H y alquil C₁₋₆-O-C(=O)-.

ES 2 286 474 T3

En una realización adicional, los compuestos de la presente invención se representan mediante la fórmula I, en la que

5 R¹ se selecciona de R⁸-C(=O)-, R⁸-S(=O)₂-, R⁸-S(=O)-, R⁸-NHC(=O)-, R⁸-C(=S)- y R⁸-NH-C(=S)-, en los que R⁸ se selecciona de fenilo, bencilo, fenetilo y ciclohexilo, en el que dichos fenilo, bencilo, fenetilo y ciclohexilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de metilo, metoxi y halógeno;

R² es -H; y

10 R³ se selecciona de -H y alquil C₁₋₆-O-C(=O)-.

Se entenderá que, cuando los compuestos de la presente invención contienen uno o más centros quirales, los compuestos de la invención pueden existir en, o se pueden aislar como, formas enantiómeras o diastereómeras, o como una mezcla racémica. La presente invención incluye cualesquiera enantiómeros, diastereómeros, racematos o mezclas de los mismos posibles de un compuesto de Fórmula I. Las formas ópticamente activas del compuesto de la invención se pueden preparar, por ejemplo, mediante separación cromatográfica quiral de un racemato, mediante síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos, o mediante síntesis asimétrica basada en los procedimientos descritos más adelante.

20 También se apreciará que ciertos compuestos de la presente invención pueden existir como isómeros geométricos, por ejemplo isómeros E y Z de alquenos. La presente invención incluye cualquier isómero geométrico de un compuesto de Fórmula I. Se entenderá adicionalmente que la presente invención engloba tautómeros de los compuestos de la fórmula I.

25 También se entenderá que ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en formas solvatadas, por ejemplo hidratadas, así como en formas no solvatadas. Se entenderá adicionalmente que la presente invención engloba todas las citadas formas solvatadas de los compuestos de la fórmula I.

30 Dentro del alcance de la invención también se encuentran las sales de los compuestos de la fórmula I. Generalmente, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención se pueden obtener usando procedimientos estándares bien conocidos en la técnica, por ejemplo haciendo reaccionar un compuesto suficientemente básico, por ejemplo una alquilamina, con un ácido adecuado, por ejemplo HCl o ácido acético, para dar un anión fisiológicamente aceptable. También puede ser posible obtener una sal de metal alcalino (tal como sodio, potasio, o litio) o de metal alcalino-térreo (tal como calcio) correspondiente, tratando un compuesto de la presente invención, que tiene un protón adecuadamente ácido, tal como un ácido carboxílico o un fenol, con un equivalente de un hidróxido o alcóxido de metal alcalino o de metal alcalino-térreo (tal como el etóxido o metóxido), o una amina orgánica adecuadamente básica (tal como colina o meglumina), en un medio acuoso, seguido de técnicas de purificación convencionales.

40 En una realización, el compuesto de fórmula I anterior se puede convertir en una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, particularmente una sal de adición de ácidos, tal como un hidrocloruro, hidrobromuro, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartrato, citrato, metanosulfonato o p-toluenosulfonato.

45 Los nuevos compuestos de la presente invención son útiles en terapia, especialmente para el tratamiento de diversos estados de dolor, tales como dolor crónico, dolor neuropático, dolor agudo, dolor por cáncer, dolor provocado por artritis reumatoide, migraña, dolor visceral, etc. Sin embargo, esta lista no se debe de interpretar como exhaustiva.

50 Los compuestos de la invención son útiles como inmunomoduladores, especialmente para enfermedades autoinmunitarias, tales como artritis, para injertos de piel, transplantes de órganos y necesidades quirúrgicas similares, para enfermedades de colágeno, diversas alergias, para uso como agentes antitumorales y agentes antiviricos.

55 Los compuestos de la invención son útiles en estados mórbidos en los que está presente o implicada la degeneración o disfunción de los receptores opioides. Esto puede implicar el uso de versiones marcadas isotópicamente de los compuestos de la invención en técnicas de diagnóstico y aplicaciones de formación de imágenes tales como tomografía de emisión positrónica (PET).

60 Los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de la diarrea, depresión, ansiedad y trastornos relacionados con el estrés, tales como trastornos por estrés postraumático, trastornos de pánico, trastorno de ansiedad generalizada, fobia social y trastorno obsesivo-compulsivo, incontinencia urinaria, eyaculación precoz, diversas enfermedades mentales, tos, edema pulmonar, diversos trastornos gastrointestinales, por ejemplo estreñimiento, trastornos gastrointestinales funcionales tales como el Síndrome de Intestino Irritable y Dispepsia Funcional, enfermedad de Parkinson y otros trastornos motores, lesión cerebral traumática, apoplejía, cardioprotección después de un infarto miocárdico, lesión de la médula espinal y adicción a las drogas, incluyendo el tratamiento de abuso de alcohol, nicotina, opioides y otras drogas, y para trastornos del sistema nervioso simpático, por ejemplo la hipertensión.

65 Los compuestos de la invención son útiles como un agente analgésico para uso durante anestesia general y cuidado monitorizado de la anestesia. A menudo se usan combinaciones de agentes con diferentes propiedades para lograr un

ES 2 286 474 T3

equilibrio de efectos necesarios para mantener el estado anestésico (por ejemplo amnesia, analgesia, relajación muscular y sedación). Dentro de esta combinación están los anestésicos inhalados, hipnóticos, ansiolíticos, bloqueantes neuromusculares y opioides.

5 También está dentro del alcance de la invención el uso de cualquiera de los compuestos según la fórmula I anterior, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cualquiera de las afecciones expuestas anteriormente.

De este modo, la invención proporciona un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, como se define aquí anteriormente, para uso en terapia.

10 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, como se define aquí anteriormente, en la fabricación de un medicamento para uso en terapia.

15 En el contexto de la presente memoria descriptiva, el término "terapia" también incluye "profilaxis", excepto que existan indicaciones específicas de lo contrario. El término "terapéutico" y "terapéuticamente" se deben de interpretar en consecuencia. El término "terapia", dentro del contexto de la presente invención, engloba además la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención para mitigar un estado mórbido preexistente, una patología aguda o crónica o una patología recurrente. Esta definición también engloba terapias profilácticas para la 20 prevención de patologías recurrentes, y terapia continuada para trastornos crónicos.

Los compuestos de la presente invención son útiles en terapia, especialmente para la terapia de diversos estados de dolor, incluyendo, pero sin limitarse a: dolor crónico, dolor neuropático, dolor agudo, dolor de espalda, dolor debido a cáncer, y dolor visceral.

25 En uso para terapia en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano, el compuesto de la invención se puede administrar en forma de una composición farmacéutica convencional mediante cualquier vía, incluyendo la vía oral, intramuscular, subcutánea, tópica, intranasal, intraperitoneal, intratorácica, intravenosa, epidural, intratecal, intracerebroventricular y por inyección en las articulaciones.

30 En una realización de la invención, la vía de administración puede ser la oral, intravenosa o intramuscular.

La dosis dependerá de la vía de administración, de la gravedad de la enfermedad, de la edad y del peso del paciente y de otros factores normalmente tomados en cuenta por los médicos cuando determinan el régimen individual y el 35 nivel de dosis más apropiados para cada paciente particular.

Para preparar composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos de esta invención, los vehículos farmacéuticamente aceptables inertes pueden ser sólidos y líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, obleas y supositorios.

40 Un vehículo sólido puede ser una o más sustancias que también pueden actuar como diluyentes, agentes saborizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, o agentes disgregantes de comprimidos; también puede ser un material encapsulante.

45 En polvos, el vehículo es un sólido finamente dividido que está mezclado con el compuesto finamente dividido de la invención, o con el componente activo. En comprimidos, el componente activo se mezcla, en proporciones adecuadas, con el vehículo que tiene las propiedades aglutinantes necesarias, y se compacta en la forma y tamaño deseados.

50 Para preparar composiciones para supositorios, primero se funde una cera de bajo punto de fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos y manteca de cacao, y el ingrediente activo se dispersa allí, por ejemplo, por agitación. Posteriormente, la mezcla homogénea fundida se vacía en moldes de un tamaño conveniente, y se deja enfriar y solidificar.

55 Los vehículos adecuados son carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, lactosa, azúcar, pectina, dextrina, almidón, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao y similares.

60 El término composición también pretende incluir la formulación del componente activo con un material encapsulante como un vehículo que proporciona una cápsula en la que el componente activo (con o sin otros vehículos) está rodeado por un vehículo que está de este modo en asociación con el mismo. De forma similar, se incluyen obleas.

65 Los comprimidos, polvos, obleas y cápsulas se pueden usar como formas de dosificación sólidas, adecuadas para la administración oral.

Las composiciones en forma líquida incluyen disoluciones, suspensiones y emulsiones. Por ejemplo, las disoluciones estériles en agua o en agua/propilenglicol de los compuestos activos pueden ser preparaciones líquidas adecuadas para la administración parenteral. Las composiciones líquidas también se pueden formular en disolución en polietilen-glicol acuoso.

ES 2 286 474 T3

Las disoluciones acuosas para la administración oral se pueden preparar disolviendo el componente activo en agua, y añadiendo colorantes adecuados, agentes aromatizantes, estabilizantes, y agentes espesantes, según se deseé. Las suspensiones acuosas para uso oral se pueden obtener dispersando el componente activo finamente dividido en agua, junto con un material viscoso, tal como gomas sintéticas naturales, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, y otros agentes de suspensión conocidos por la técnica de formulación farmacéutica.

Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica incluirá preferiblemente de 0,05% a 99% p (por ciento en peso), más preferiblemente de 0,10 a 50% p, del compuesto de la invención, basándose todos los porcentajes en peso en la composición total.

Una cantidad terapéuticamente eficaz para la práctica de la presente invención se puede determinar, mediante el uso de criterios conocidos que incluyen la edad, peso y respuesta del paciente individual, e interpretar dentro del contexto de la enfermedad que se está tratando o que se previene, por una persona experta en la técnica.

Dentro del alcance de la invención se encuentra el uso de cualquier compuesto de fórmula I, como se define anteriormente, para la fabricación de un medicamento.

También está dentro del alcance de la invención el uso de cualquier compuesto de fórmula I para la fabricación de un medicamento para la terapia de dolor.

Se proporciona adicionalmente el uso de cualquier compuesto según la Fórmula I para la fabricación de un medicamento para la terapia de diversos estados de dolor que incluyen, pero no se limitan a: dolor crónico, dolor neuropático, dolor agudo, dolor de espalda, dolor debido a cáncer, y dolor visceral.

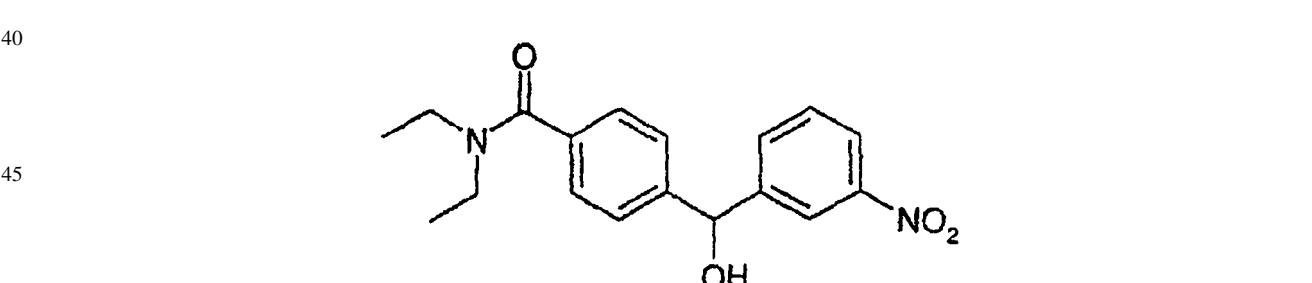
Adicionalmente, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Particularmente, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, para terapia, más particularmente para la terapia de dolor.

Además, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, para uso en cualquiera de los estados mencionados anteriormente.

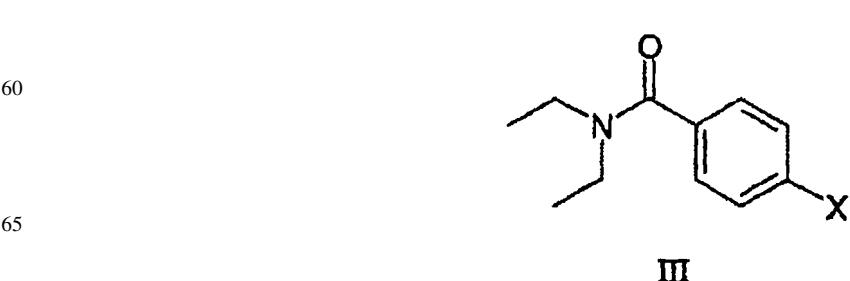
En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método para preparar un compuesto de fórmula I.

En una realización, la invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula II,



que comprende:

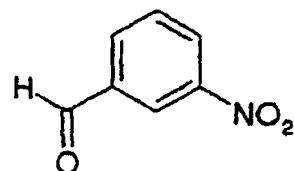
55 a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula III,



ES 2 286 474 T3

con un compuesto de fórmula IV

5



10

IV

en presencia de una base que tiene un pKa de más de 15

15

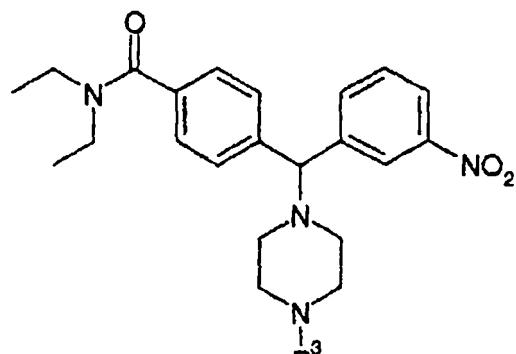
en la que

X es halógeno.

20

En otra realización, la invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula VI,

25

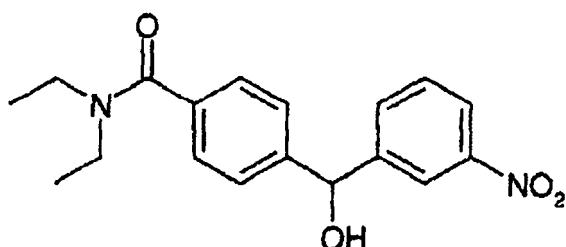


30

VI

que comprende: hacer reaccionar un compuesto de fórmula II

40

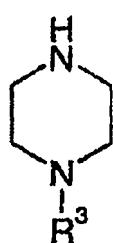


45

II

con un compuesto de fórmula VII

55



60

VII

ES 2 286 474 T3

en presencia de SO₂, para formar el compuesto de fórmula VI

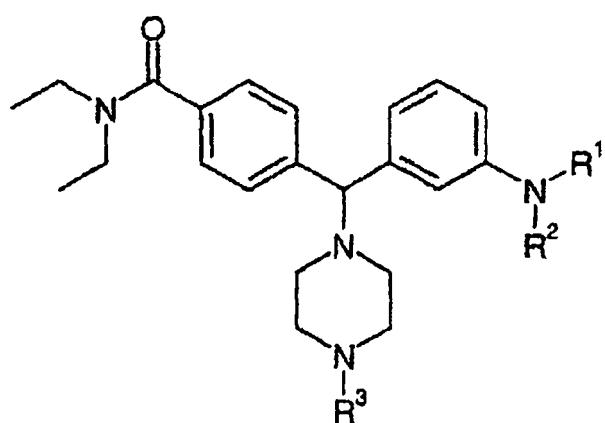
en la que

5 R³ se selecciona de -H, alquil C₁₋₆-O-C(=O)-, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, y cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, en el que dichos alquil C₁₋₆-O-C(=O)-, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, y cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄ están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halogenado, -NO₂, -CF₃, alcoxi C₁₋₆ y halógeno; y

10 X es halógeno.

En otra realización, la invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula I,

15

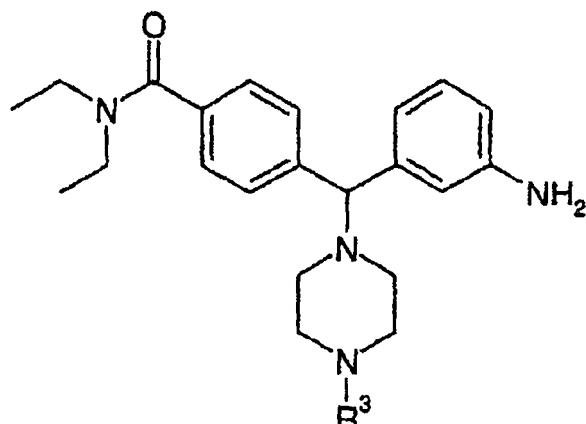


I

35

que comprende: hacer reaccionar un compuesto de fórmula VIII

40



VIII

50

con R⁹-CHO en presencia de un agente reductor, para formar el compuesto de fórmula I,

en la que

60

R¹ es R⁹-CH₂-, en el que R⁹ se selecciona de fenilo, piridilo, tienilo, furilo, imidazolilo, triazolilo, pirrolilo, tiazolilo, N-óxido-piridilo, bencilo, piridilmetilo, tienilmelito, furilmelito, imidazolilmelito, triazolilmelito, pirrolilmelito, tiazolilmelito y N-óxido-piridilmelito, opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de alquilo C₁₋₄, -CF₃, -OH, alcoxi C₁₋₃, fenoxi y halógeno;

65

R² es -H; y

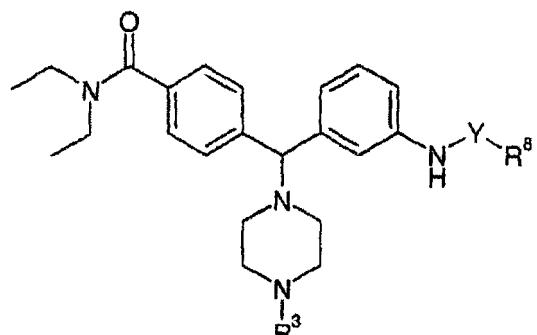
ES 2 286 474 T3

R³ se selecciona de alquil C₁₋₆-O-C(=O)-, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, y cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, en el que dichos alquil C₁₋₆-O-C(=O)-, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, y cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄ están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halogenado, -NO₂, -CF₃, alcoxi C₁₋₆ y halógeno.

5

En otra realización, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula IX,

10



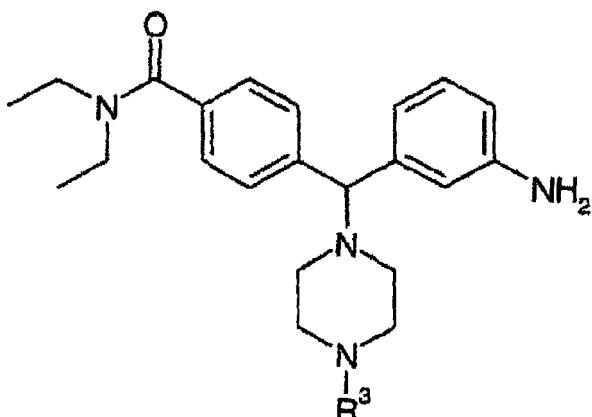
15

20

25

que comprende: hacer reaccionar un compuesto de fórmula VIII,

30



35

40

45

50

con R⁸-Y-X o R⁸-Y-O-Y-R⁸, para formar el compuesto de fórmula IX:

en la que

X es halógeno;

55

Y se selecciona de -C(=O)- y -S(=O)₂-;

60

R⁸ se selecciona de alquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo C₂₋₆, aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄, heteroaril C₂₋₆-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀, y cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄; en el que dichos alquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo C₂₋₆, aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄, heteroaril C₂₋₆-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀, y cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄, están opcionalmente sustituidos con alquilo C₁₋₄, -CF₃, -OH, alcoxi C₁₋₃, fenoxi, y halógeno; y

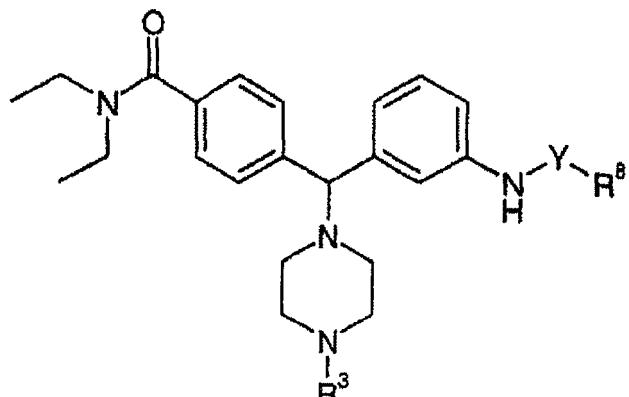
65

R³ se selecciona de alquil C₁₋₆-O-C(=O)-, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, y cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, en el que dichos alquil C₁₋₆-O-C(=O)-, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, y cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄ están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halogenado, -NO₂, -CF₃, alcoxi C₁₋₆ y halógeno.

ES 2 286 474 T3

En una realización adicional, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula IX,

5



10

15

20

IX

25

30

35

40

VIII

45

con R⁸-Z, para formar el compuesto de fórmula IX:

en la que

50

Z se selecciona de -NCO y -NCS;

Y se selecciona de -C(=O)NH- y -C(=S)NH-;

55

R⁸ se selecciona de alquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo C₂₋₆, aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄, heteroaril C₂₋₆-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀, y cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄; en el que dichos alquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo C₂₋₆, aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄, heteroaril C₂₋₆-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀, y cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄ están opcionalmente sustituidos con alquilo C₁₋₄, -CF₃, -OH, alcoxi C₁₋₃, fenoxi, y halógeno; y

60

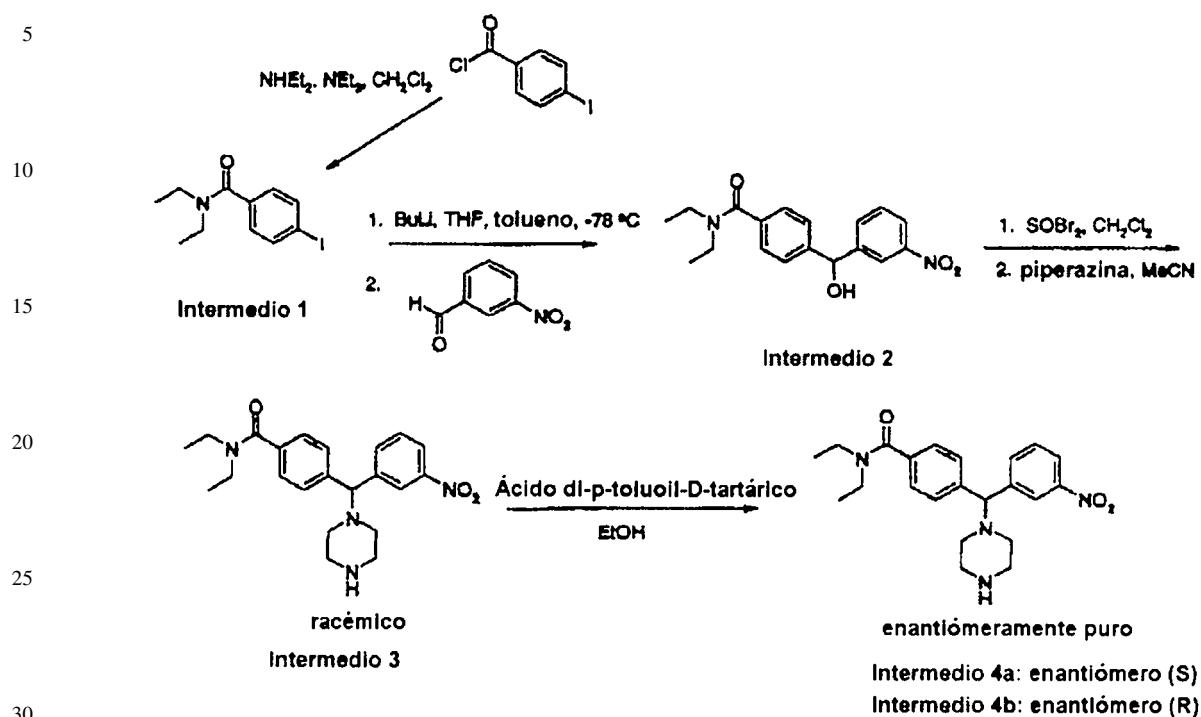
R³ se selecciona de alquil C₁₋₆-O-C(=O)-, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, y cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, en el que dichos alquil C₁₋₆-O-C(=O)-, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, y cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halogenado, -NO₂, -CF₃, alcoxi C₁₋₆ y halógeno.

65

Particularmente, los compuestos de la presente invención se pueden preparar según las rutas sintéticas como se ejemplifican en los Esquemas 1-10.

ES 2 286 474 T3

Esquema 1



35

40

45

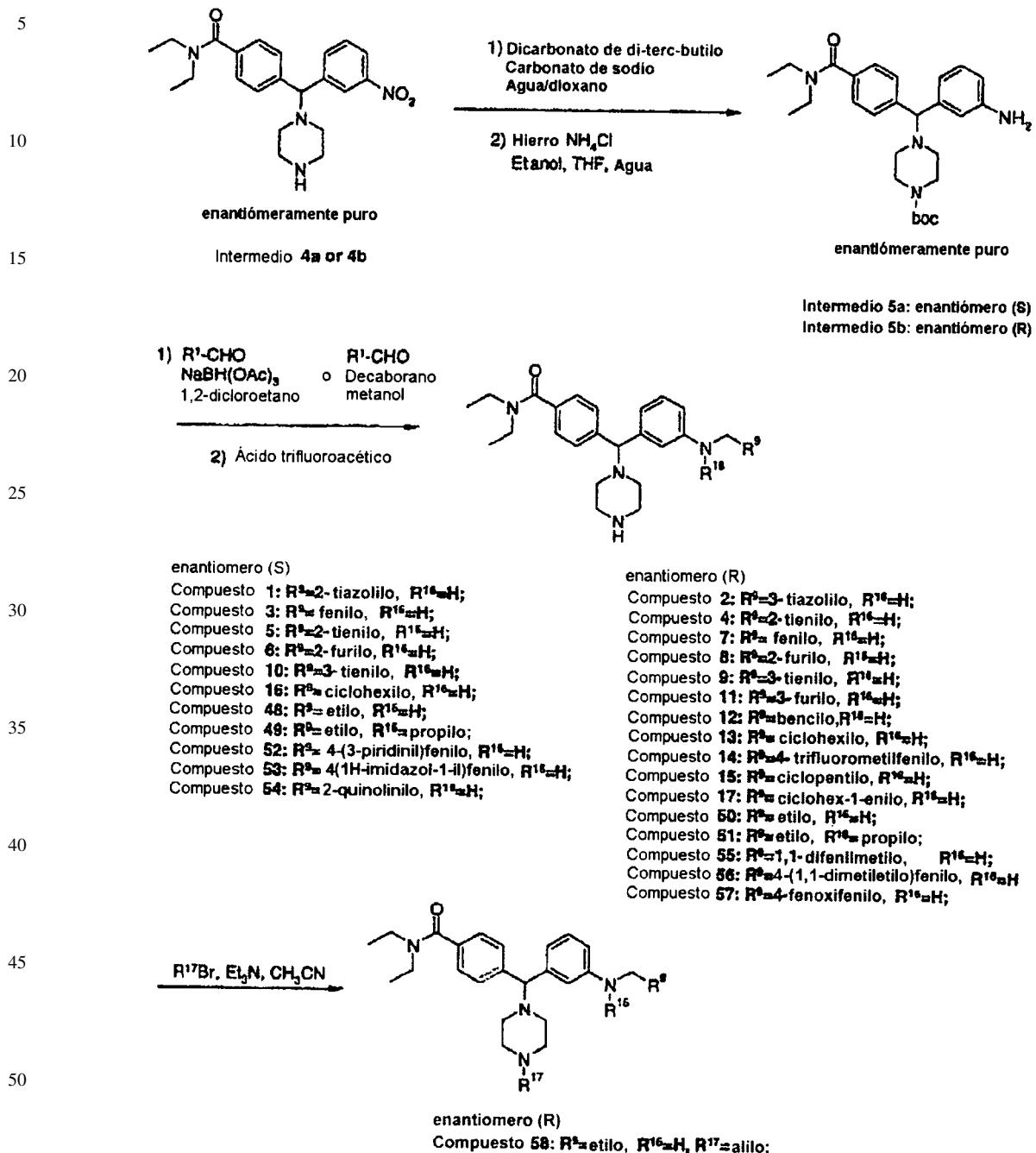
50

55

60

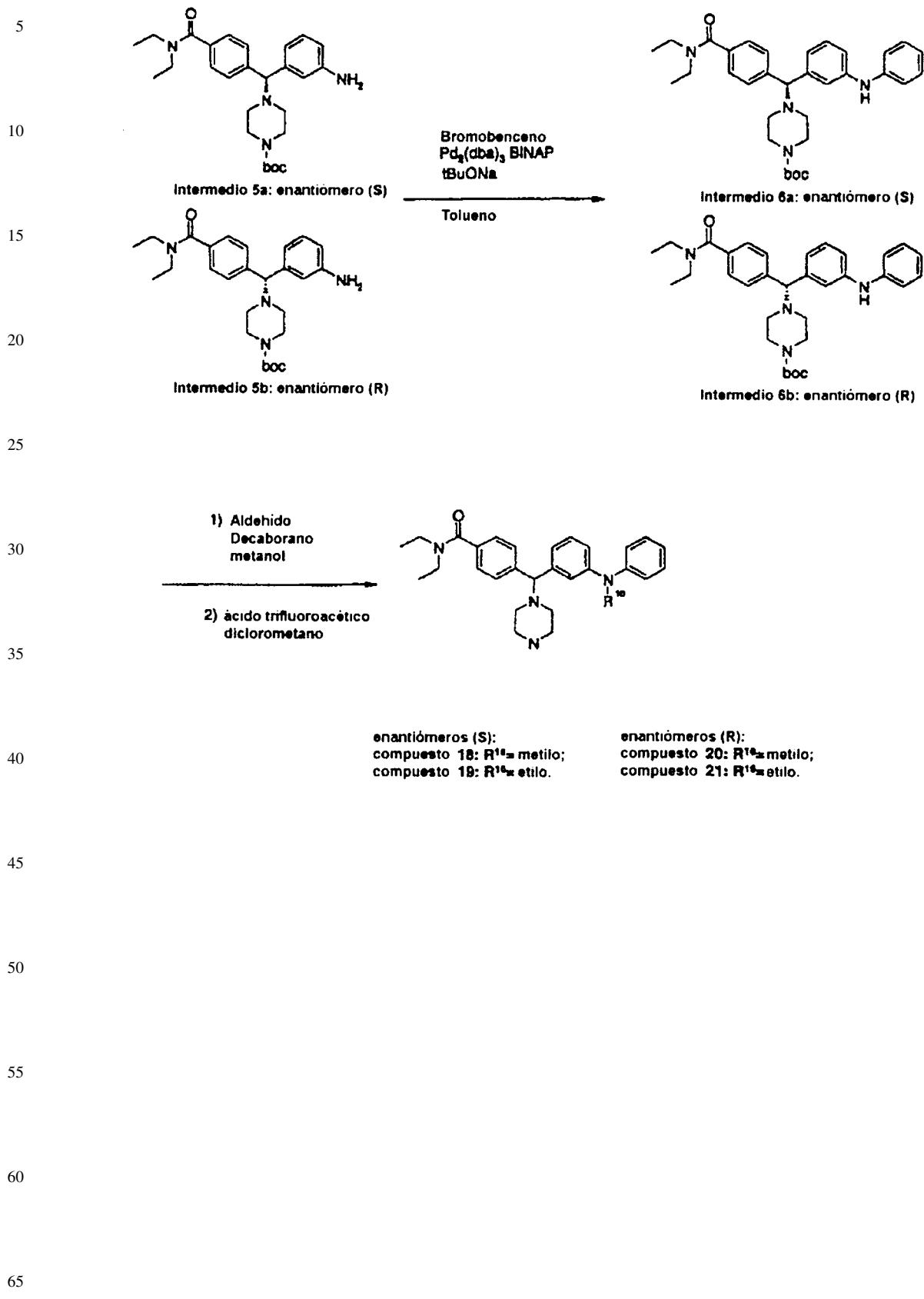
65

Esquema 2



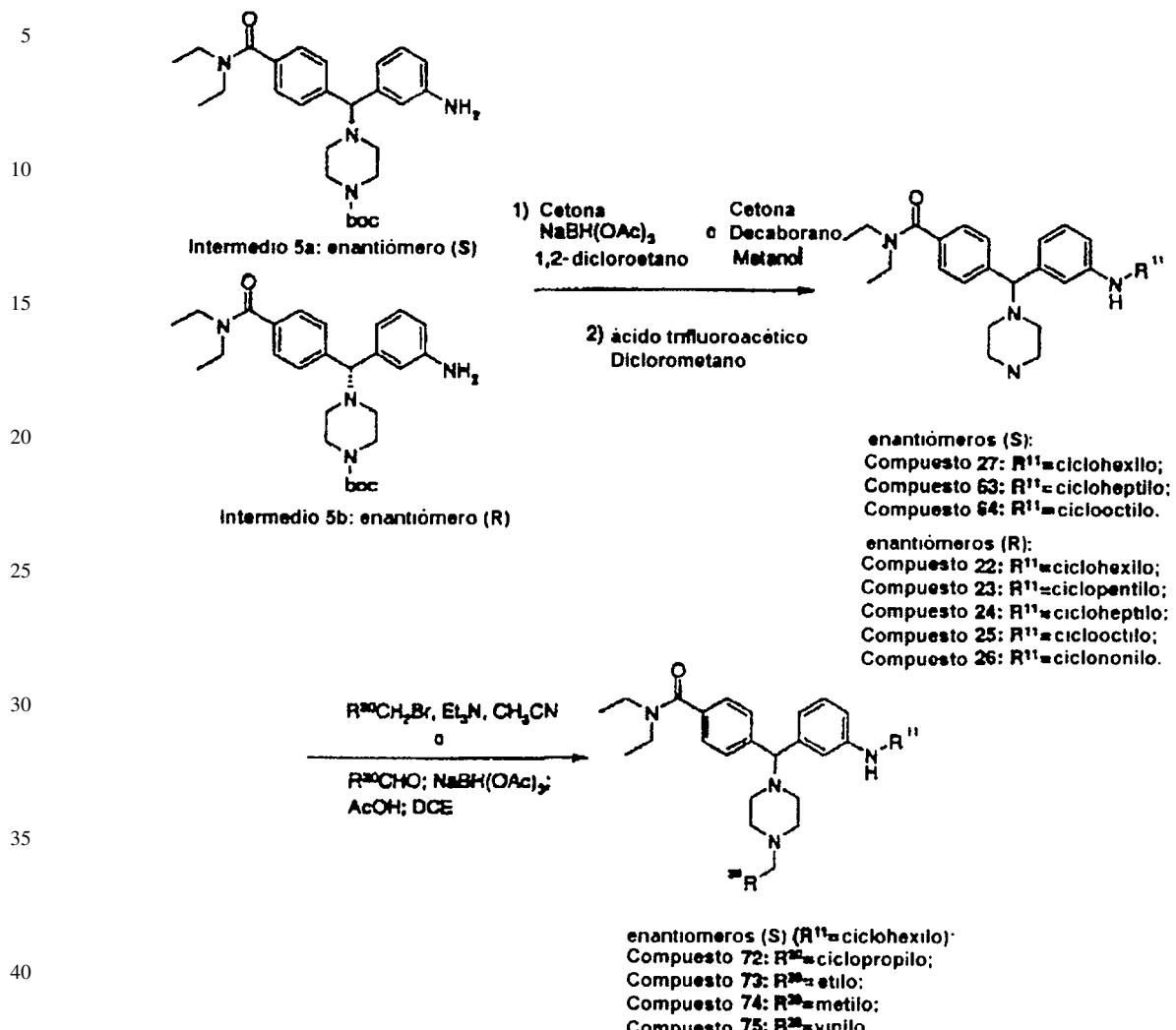
ES 2 286 474 T3

Esquema 3



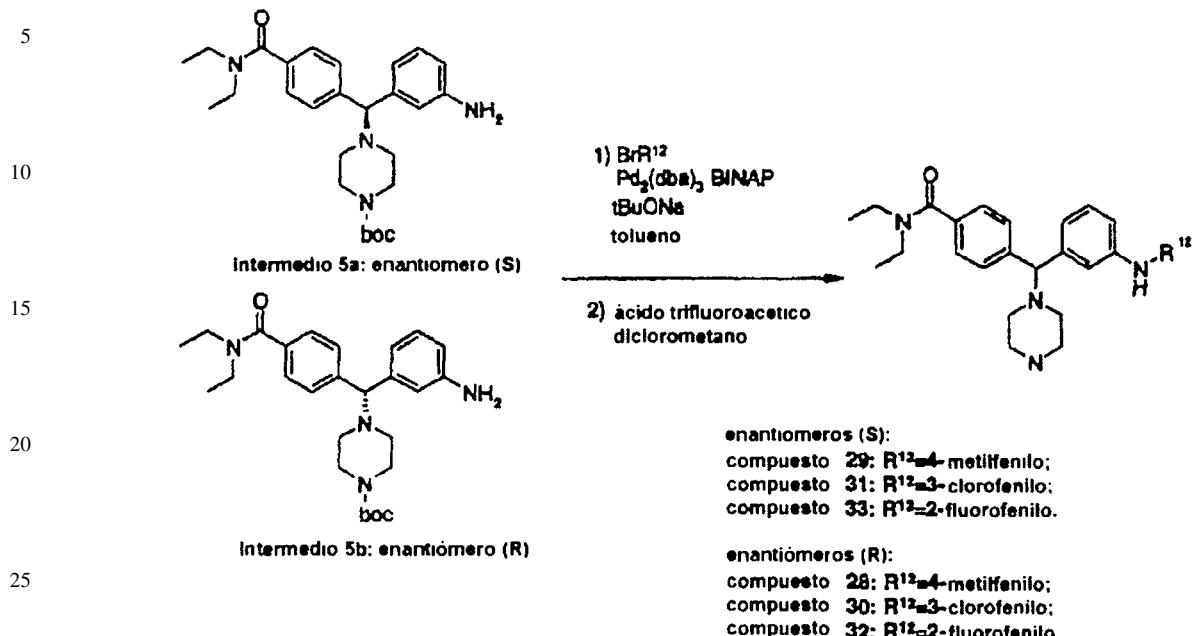
ES 2 286 474 T3

Esquema 4

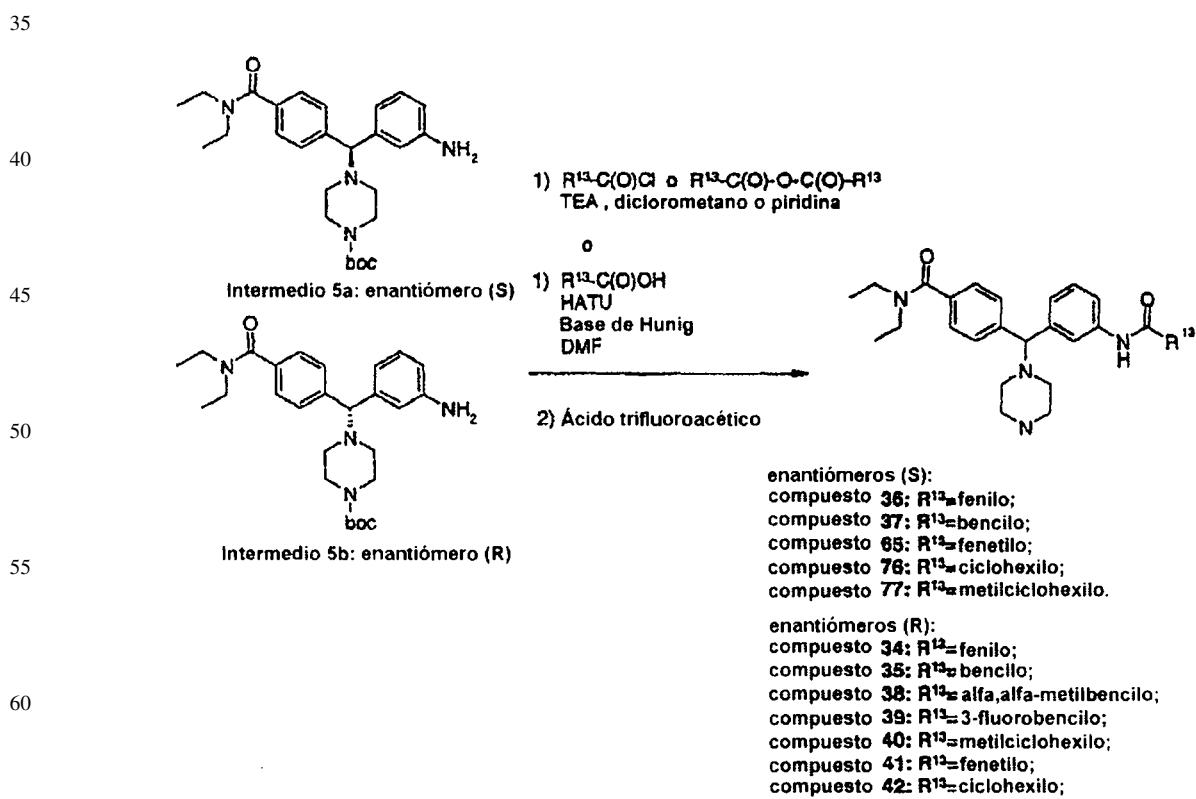


ES 2 286 474 T3

Esquema 5

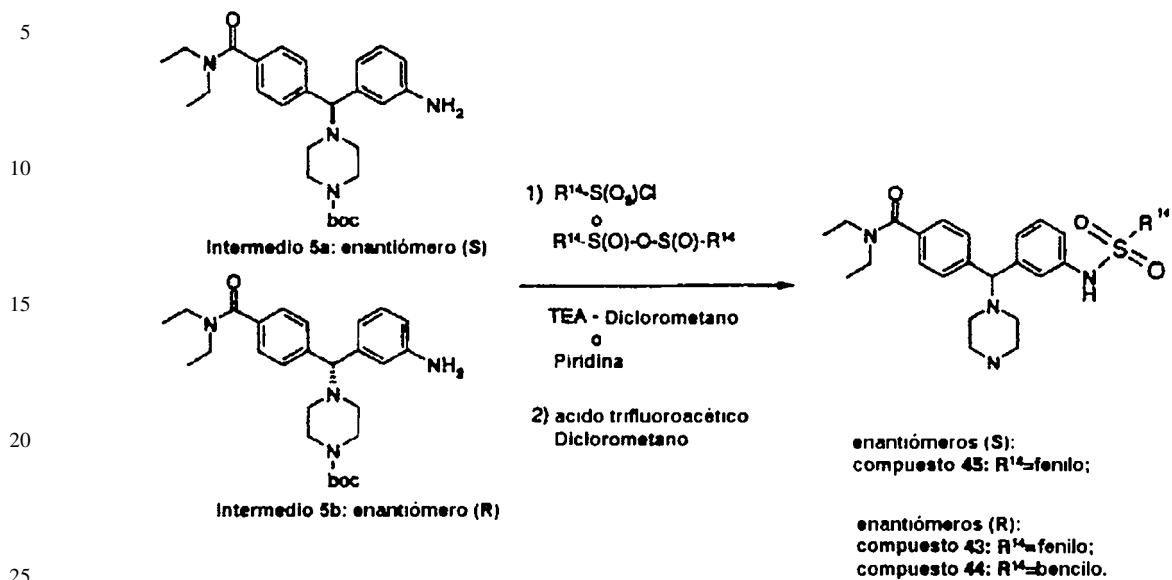


Esquema 6

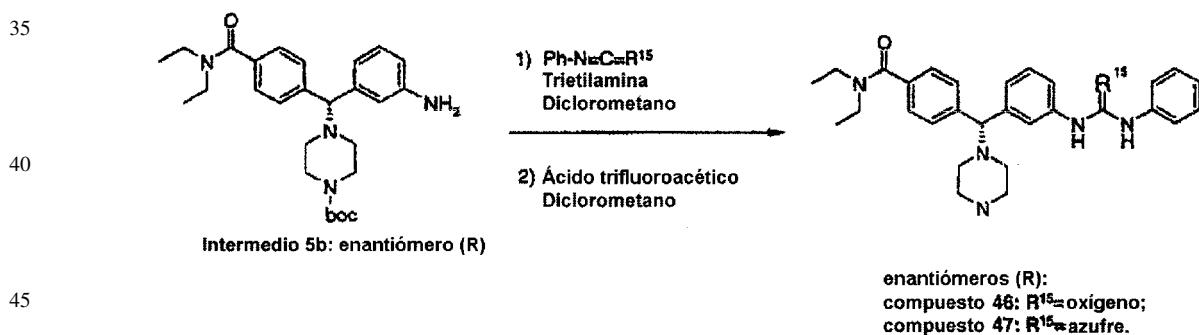


ES 2 286 474 T3

Esquema 7

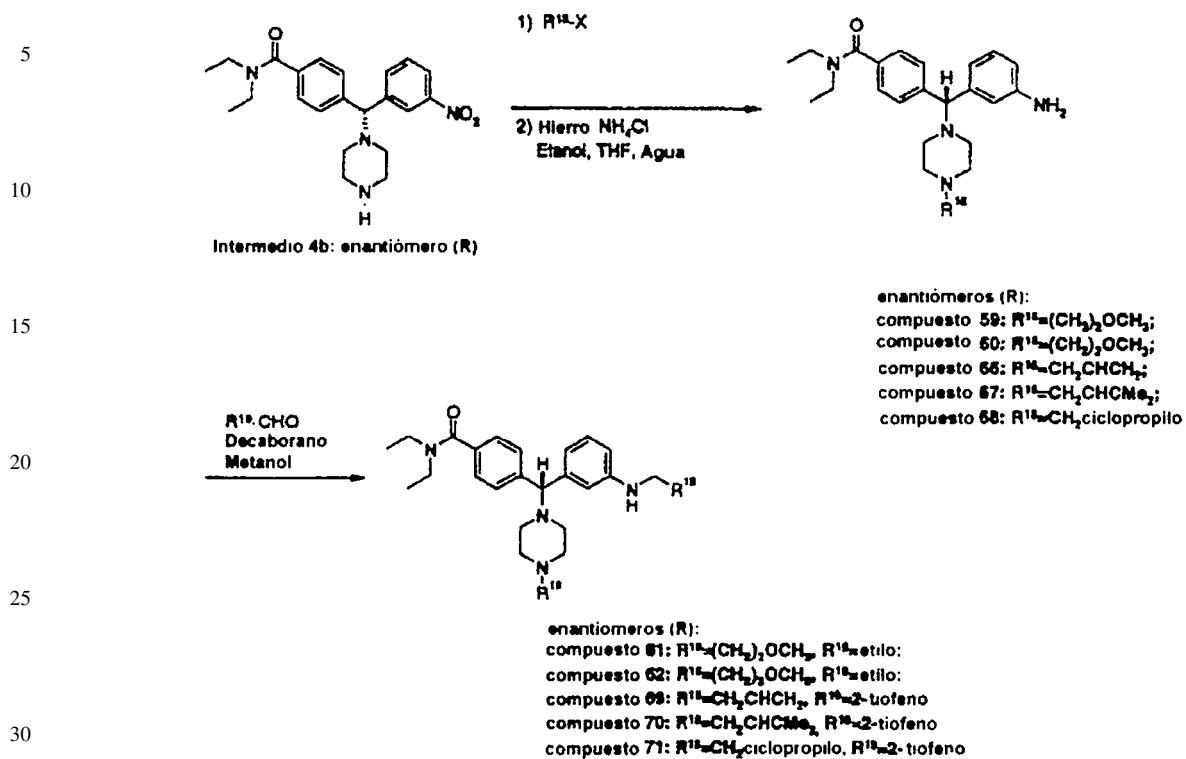


Esquema 8

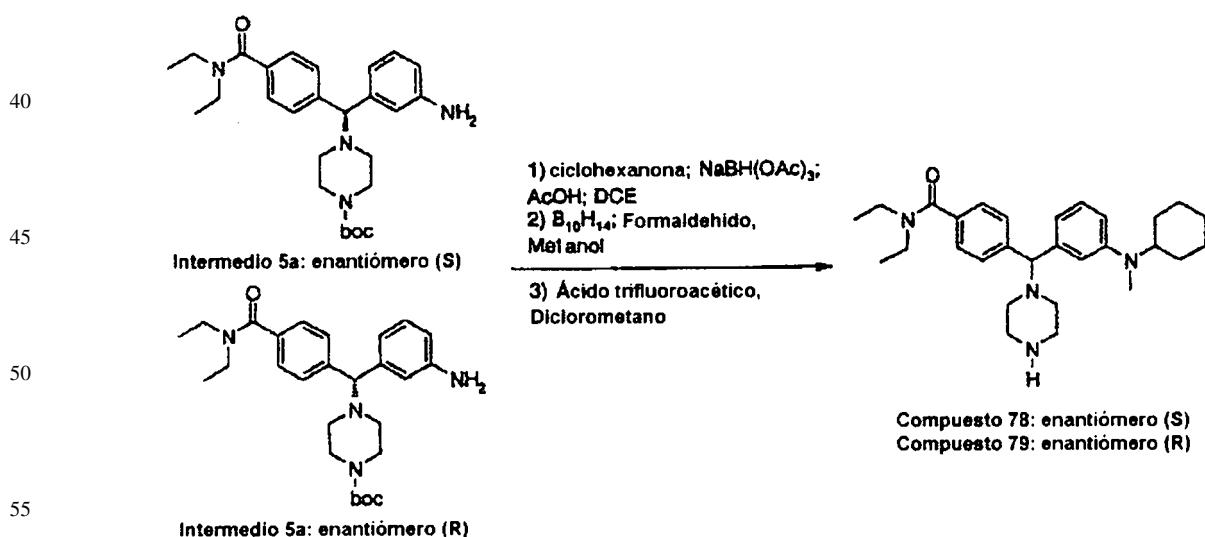


ES 2 286 474 T3

Esquema 9



Esquema 10



Evaluación biológica

Se encuentra que los compuestos de la invención son activos con relación a los receptores δ en un animal de sangre caliente, por ejemplo un ser humano. Particularmente, se encuentra que los compuestos de la invención son ligandos eficaces del receptor δ . Los ensayos *in vitro*, más abajo, demuestran estas actividades sorprendentes, especialmente con relación a la potencia y eficacia de los agonistas, según se demuestra en el ensayo funcional de cerebro de rata y/o en el ensayo funcional del receptor δ humano (bajo). Esta característica puede estar relacionada con la actividad *in vivo*, y puede que no esté correlacionada linealmente con la afinidad de unión. En estos ensayos *in vitro*, se evalúa un compuesto para determinar su actividad con relación a los receptores δ , y se obtiene una IC_{50} para determinar la

ES 2 286 474 T3

actividad selectiva para un compuesto particular con respecto a los receptores δ . En el actual contexto, IC_{50} se refiere generalmente a la concentración del compuesto a la que se ha observado un desplazamiento del 50% de un ligando del receptor δ radioactivo estándar.

5 En un ensayo similar, también se midieron las actividades del compuesto con relación a los receptores κ y μ .

Modelo in vitro

10 *Cultivo de células*

Las células 293S humanas, que expresan receptores κ , δ y μ humanos clonados y resistencia a neomicina, se hicieron crecer en suspensión a 37°C y 5% de CO₂ en matraces de agitador que contienen DMEM libre de calcio, 10% de FBS, 5% de BCS, 0,1% de Pluronic F-68, y 600 µg/ml de geneticina.

15 Se pesaron cerebros de rata y se enjuagaron en PBS (que contiene 2,5 mM de EDTA, pH 7,4) enfriada en hielo. Los cerebros se homogeneizaron con un Polytron durante 30 segundos (rata) en tampón de lisis (50 mM de Tris, pH 7,0, 2,5 mM de EDTA, añadiéndose fluoruro de fenilmethylsulfonilo justo antes del uso, hasta 0,5 mM, a partir de una disolución madre 0,5M en DMSO:etanol) enfriado con hielo.

20 *Preparación de membrana*

Las células se peletizaron y se resuspendieron en tampón de lisis (50 mM de Tris, pH 7,0, 2,5 mM de EDTA, añadiéndose PMSF justo antes del uso, hasta 0,1 mM, a partir de una disolución madre 0,1 M en etanol), se incubaron 25 en hielo durante 15 minutos, y después se homogeneizaron con un Polytron durante 30 segundos. La suspensión se hizo girar a 1000 g (máx.) durante 10 minutos a 4°C. El sobrenadante se conservó en hielo, y los peletes se resuspendieron y se hicieron girar como antes. Los sobrenadantes procedentes de ambas centrifugaciones se combinaron y se hicieron girar a 46.000 g (máx.) durante 30 minutos. Los peletes se resuspendieron en tampón de Tris (50 mM de Tris/HCl, pH 7,0) frío, y se hicieron girar nuevamente. Los peletes finales se resuspendieron en tampón membránico (50 mM de Tris, 0,32 M de sacarosa, pH 7,0). Se congelaron partes alícuotas (1 ml) en hielo seco/etanol, en tubos de polipropileno, y se almacenaron a -70°C hasta el uso. Las concentraciones de proteína se determinaron mediante un ensayo de Lowry modificado, con dodecilsulfato de sodio.

35 *Ensayos de unión*

Las membranas se descongelaron a 37°C, se enfriaron en hielo, se hicieron pasar 3 veces a través de una aguja de calibre 25, y se diluyeron en tampón de unión (50 mM de Tris, 3 mM de MgCl₂, 1 mg/ml de BSA (Sigma A-7888), pH 7,4, que se almacenó a 4°C después de la filtración a través de un filtro de 0,22 m, y al que se añadió recientemente 5 µg/ml de aprotinina, 10 µM de bestatina, 10 µM de diprotina A, y nada de DTT). Se añadieron alícuotas de 100 µl a 40 tubos de polipropileno de 12 x 75 mm, enfriados con hielo, que contienen 100 µl del radioligando apropiado y 100 µl de compuesto de ensayo a diversas concentraciones. Se determinó la unión total (TB) y la unión no específica (NS), en ausencia y en presencia de 10 µM de naloxona, respectivamente. Los tubos se hicieron girar en espiral, y se incubaron a 25°C durante 60-75 minutos, después de lo cual los contenidos se filtraron rápidamente a vacío y se lavaron con alrededor de 12 ml/tubo de tampón de lavado enfriado con hielo (50 mM de Tris, pH 7,0, 3 mM de MgCl₂) a través de 45 filtros GF/B (Whatman) previamente empapados durante al menos 2 h en 0,1% de polietilenimina. La radioactividad (dpm) retenida en los filtros se midió con un contador beta tras empapar los filtros durante al menos 12 h en miniviales que contienen 6-7 ml de fluido para contador de centelleo. Si el ensayo se realiza en placas de pocillos profundos de 96 pocillos, la filtración se hace sobre unifiltros empapados con PEI de 96 pocillos, que se lavaron con 3 x 1 ml de tampón de lavado, y se secaron en un horno a 55°C durante 2 h. Las placas de filtro se contaron en un TopCount 50 (Packard) después de añadir 50 µl de fluido MS-20 para recuento por centelleo/pocillo.

Ensayos funcionales

La actividad agonista de los compuestos se midió determinando el grado en el que el complejo de los compuestos 55 con el receptor activa la unión de GTP a proteínas G, a las que se acoplan los receptores. En el ensayo de unión a GTP, se combina GTP[γ]³⁵S con los compuestos de ensayo y membranas procedentes de células HEK-293S, que expresan los receptores de opioides clonados humanos, o procedentes de cerebro homogeneizado de rata y de ratón. Los agonistas estimulan la unión de GTP[γ]³⁵S en estas membranas. Los valores de EC₅₀ y E_{máx} de los compuestos se determinan a partir de las curvas de dosis y respuesta. Se realizan desplazamientos a la derecha, de la curva de dosis 60 y respuesta, mediante el antagonista de delta naltrindol, para verificar que la actividad agonista está mediada a través de receptores delta. Para ensayos funcionales del receptor δ humano, se midió EC₅₀ (baja) cuando los receptores δ humanos usados en el ensayo se expresaron a niveles más bajos, en comparación con los usados para determinar EC₅₀ (alta). Los valores de E_{máx} se determinaron con relación al agonista estándar de δ SNC80, es decir, mayor que 100% es un compuesto que tiene una eficacia mejor que SNC80.

65

ES 2 286 474 T3

Procedimiento para GTP en cerebro de rata

Se descongelaron membranas de cerebro de rata a 37°C, se hicieron pasar 3 veces a través de una aguja de punta roma, de calibre 25, y se diluyeron en disolución de unión de GTPγS (50 mM de Hepes, 20 mM de NaOH, 100 mM de NaCl, 1 mM de EDTA, 5 mM de MgCl₂, pH 7,4; agregar fresco: 1 mM de DTT, BSA al 0,1%). Se añadió GDP, 120 μM final, a las diluciones de membranas. La EC₅₀ y la Emáx de los compuestos se evaluaron a partir de curvas de dosis y respuesta de 10 puntos, realizadas en 300 μl con la cantidad apropiada de proteína de membrana (20 μg/pocillo) y 100.000-130.000 dpm de GTPγ³⁵S por pocillo (0,11-0,14 nM). La unión basal y la estimulada máxima se determinaron en ausencia y en presencia de 3 μM de SNC-80.

10 *Análisis de los datos*

La unión específica (SB) se calculó como TB-NS, y la SB, en presencia de diversos compuestos de ensayo, se expresó como porcentaje de SB del control. Los valores de IC₅₀ y del coeficiente de Hill (n_H) para ligandos que desplazan un radioligando específicamente unido se calcularon a partir de gráficas logit o programas de ajuste de curvas, tales como Ligand, GraphPad Prism, SigmaPlot, o ReceptorFit. Los valores de K_i se calcularon a partir de la ecuación de Cheng-Prusoff. Se dieron los valores de la media ± S.E.M. de IC₅₀, K_i y n_H para ligandos ensayados en al menos tres curvas de desplazamiento.

20 Basándose en los protocolos de ensayo anteriores, se encuentra que los compuestos de la presente invención y algunos de los intermedios usados en su preparación son activos con respecto a los receptores δ humanos. Generalmente, la IC₅₀ con respecto al receptor δ humano para la mayoría de los compuestos de la presente invención está en el intervalo de 0,15 nM - 30,4 nM, con una media de 2,30 nM. La EC₅₀ y %E_{máx} con respecto al receptor δ humano para estos compuestos están en el intervalo de 2,4 nM - 2325 nM y 60-114, respectivamente. La IC₅₀ con respecto a los receptores κ y μ humanos para estos compuestos está generalmente en los intervalos de 329 nM - 8457 nM y 16 nM - 9560 nM, respectivamente.

Experimentos de saturación de receptores

30 Los valores K_δ del radioligando se determinan llevando a cabo los ensayos de unión sobre membranas celulares con los radioligandos apropiados, a concentraciones que oscilan de 0,2 a 5 veces la K_δ estimada (hasta 10 veces si son factibles cantidades de radioligando requeridas). La unión específica de radioligando se expresó como pmoles/mg de proteína membránica. Los valores de K_δ y B_{máx} a partir de experimentos individuales se obtuvieron de ajustes no lineales de radioligando específicamente unido (B) frente a nM de radioligando libre (F) de individuos, según un modelo de un sitio.

Determinación de mecanoalodinia usando el ensayo de von Frey

40 El ensayo se realizó entre 08:00 y 16:00 h usando el método descrito por Chaplan *et al.* (1994). Las ratas se colocaron en jaulas de Plexiglas encima de un fondo de malla de alambre que dejó el acceso a la pata, y se dejó que las ratas se habituaran durante 10-15 minutos. El área analizada fue la pata trasera izquierda en su parte central de la planta, evitando las almohadillas de la pata, menos sensibles. La pata se tocó con una serie de 8 cerdas de Von Frey con rigidez logarítmicamente creciente (0,41, 0,69, 1,20, 2,04, 3,63, 5,50, 8,51 y 15,14 gramos; Stoelting, III, USA). La cerda de Von Frey se aplicó por debajo del suelo de malla, perpendicular a la superficie de la planta, con suficiente fuerza para provocar un ligero pandeo contra la pata, y se mantuvo durante aproximadamente 6-8 segundos. Se anotó una respuesta positiva si la pata se retiraba de forma brusca. La retracción inmediatamente después de la retirada de la cerda también se consideró como una respuesta positiva. El paseo se consideró una respuesta ambigua, y en tales casos se repitió el estímulo.

50 *Protocolo de ensayo*

55 Los animales se analizaron en el día 1 tras la operación para el grupo tratado con FCA. Se determinó el umbral de retirada del 50% usando el método arriba-abajo de Dixon (1980). El ensayo se comenzó con la cerda de 2,04 g, en el centro de la serie. Los estímulos siempre se presentaron de forma consecutiva, tanto ascendente como descendente. En ausencia de respuesta de retirada de la pata a la cerda inicialmente seleccionada, se presentó un estímulo más fuerte; en el caso de la retirada de la pata, se escogió el estímulo siguiente más débil. El cálculo óptimo del umbral mediante este método requiere 6 respuestas en la vecindad inmediata del umbral del 50%, y el recuento de estas 6 respuestas comienza cuando se produce el primer cambio en la respuesta, por ejemplo se traspasó por primera vez el umbral. En los casos en los que los umbrales caen fuera del intervalo de los estímulos, se asignaron respectivamente los valores de 15,14 (sensibilidad normal) o 0,41 (máximamente alodínico). El patrón resultante de respuestas positivas y negativas se tabuló usando la convención: X = sin retirada; O = retirada, y el umbral de retirada del 50% se interpoló usando la fórmula:

$$\text{umbral g del 50\%} = 10^{(X_f+k\delta)} / 10.000$$

65 en la que X_f = valor de la última cerda de Von Frey usada (unidades logarítmicas); k = valor tabular (de Chaplan *et al.* (1994)) para el patrón de respuestas positiva/negativa; y δ = diferencia media entre estímulos (unidades logarítmicas). Aquí δ = 0,224.

ES 2 286 474 T3

Los umbrales de Von Frey se convirtieron en porcentajes de efecto máximo posible (% MPE), según Chaplan *et al.* 1994. Para calcular el % MPE, se usó la siguiente ecuación:

$$\% \text{ MPE} = \frac{\text{Umbral tratado con fármaco (g)} - \text{umbral de alodinia (g)}}{\text{Umbral de control (g)} - \text{umbral de alodinia (g)}} \times 100$$

10 *Administración de sustancia de ensayo*

Las ratas se inyectaron (subcutáneamente, intraperitonealmente, intravenosamente, u oralmente) con una sustancia de ensayo antes del ensayo de Von Frey, dependiendo el tiempo entre la administración del compuesto de ensayo y el ensayo de Von Frey de la naturaleza del compuesto de ensayo.

15 *Ensayo de retorcimiento*

El ácido acético provocará contracciones abdominales cuando se administra intraperitonealmente en ratones. Estos extenderán entonces su cuerpo en un patrón típico. Cuando se administran fármacos analgésicos, este movimiento descrito se observa de forma menos frecuente, y el fármaco se selecciona como un buen candidato potencial.

Sólo se considera un reflejo de retorcimiento completo y típico cuando están presentes los siguientes elementos: el animal no está en movimiento; la espalda inferior está ligeramente hundida; el aspecto de la planta de *ambas* patas es observable. En este ensayo, los compuestos de la presente invención demuestran una inhibición significativa de las respuestas de retorcimiento tras la dosificación oral de 1-100 $\mu\text{moles/kg}$.

(i) *Preparación de las disoluciones*

Ácido acético (*AcOH*): Se añadieron 120 μl de ácido acético a 19,88 ml de agua destilada, a fin de obtener un volumen final de 20 ml con una concentración final de *AcOH* al 0,6%. La disolución se mezcló entonces (remolino), y estaba lista para su inyección.

Compuesto (fármaco): Cada compuesto se preparó y se disolvió en el vehículo más adecuado, según procedimientos estándares.

(ii) *Administración de las disoluciones*

El compuesto (fármaco) se administró oralmente, intraperitonealmente (i.p.), subcutáneamente (s.c.) o intravenosamente (i.v.) a 10 ml/kg (considerando el peso corporal medio de los ratones), 20, 30 ó 40 minutos (según la clase de compuesto y sus características) antes del ensayo. Cuando el compuesto se suministra centralmente: se administra intraventricularmente (i.c.v.) o intratecalmente (i.t.) un volumen de 5 μl .

El *AcOH* se administra intraperitonealmente (i.p.) en dos sitios, a 10 ml/kg (considerando el peso corporal medio de los ratones) inmediatamente antes del ensayo.

(iii) *Ensayo*

Se observó al animal (ratón) durante un período de 20 minutos, y se anotó y se compiló al final del experimento el número de ocasiones (reflejo de retorcimiento). Los ratones se mantuvieron en jaulas individuales de tipo "caja de zapatos", con una cama de contacto. Se observó habitualmente a un total de 4 ratones al mismo tiempo: un control y tres dosis de fármaco.

Para signos de ansiedad y similares a la ansiedad, la eficacia se estableció con la prueba de conflicto de geller-seifter, en la rata.

Para el signo de trastornos gastrointestinales funcionales, la eficacia se puede establecer mediante el ensayo descrito por Coutinho SV *et al.*, en American Journal of Physiology - Gastrointestinal & Liver Physiology. 282(2):G307-16, febrero del 2002, en la rata.

60 *Protocolos de ensayo in vivo adicionales*

Sujetos y enjaulado

Se enjaularon ratas Sprague Dawley macho (175-200 g), no sometidas a experimentación previa, en grupos de 5, en una habitación de temperatura controlada (22°C, 40-70% de humedad, 12 h de luz/oscuridad). Los experimentos se realizan durante la fase de luz del ciclo. Los animales tuvieron acceso a comida y agua a voluntad, y se sacrificaron inmediatamente después de la adquisición de los datos.

ES 2 286 474 T3

Muestra

El ensayo del compuesto (fármaco) incluye grupos de ratas que no reciben ningún tratamiento, y otras que se tratan con lipolisacárido (LPS) de *E. coli*. Para el experimento tratado con LPS, se inyectó a cuatro grupos con LPS, uno de los cuatro grupos se trató entonces con vehículo, mientras que los otros tres grupos se inyectaron con el fármaco y su vehículo. Se realizó un segundo conjunto de experimentos que implican cinco grupos de ratas; todas las cuales no recibieron tratamiento con LPS. El grupo no sometido a experimentación previa no recibe compuesto (fármaco) ni vehículo; los otros cuatro grupos se trataron con vehículo con o sin fármaco. Estos experimentos se realizaron para determinar los efectos ansiolíticos o sedantes de fármacos que pueden contribuir a una reducción de USV.

10

Administración de LPS

Se dejó que las ratas se habituasen al laboratorio experimental durante 15-20 minutos antes del tratamiento. La inflamación es inducida mediante la administración de LPS (endotoxina de serotipo 0111:B4 de bacteria de *E. coli* gram-negativa, Sigma). Se inyectó LPS (2,4 µg) intracerebroventricularmente (i.c.v.), en un volumen de 10 µl, usando técnicas quirúrgicas estereotáxicas estándares, bajo anestesia con isoflurano. La piel entre las orejas se empujó hacia el rostro, y se realizó una incisión longitudinal de alrededor de 1 cm para exponer la superficie del cráneo. El sitio de punción se determina mediante las coordenadas: 0,8 mm posterior al bregma, 1,5 mm lateral (izquierda) al lambda (sutura longitudinal), y 5 mm por debajo de la superficie del cráneo (vertical) en el ventrículo lateral. Se inyecta LPS vía una aguja estéril de acero inoxidable (26-G 3/8), de 5 mm de longitud, unida a una jeringuilla Hamilton de 100 µl mediante un tubo de polietileno (PE20; 10-15 cm). Se coloca encima un tapón de 4 mm, hecho a partir de una aguja de corte (20-G), y se asegura a la aguja de 26-G mediante pegamento de silicona, para crear la profundidad deseada de 5 mm.

25

Tras la inyección de LPS, la aguja permanece en el sitio durante 10 segundos adicionales, para permitir la difusión del compuesto, y después se retira. La incisión se cierra, y la rata se devuelve a su jaula original, y se deja que descansen durante un mínimo de 3,5 horas antes del ensayo.

30

Montaje experimental para la estimulación con soplo de aire

Las ratas permanecieron en el laboratorio experimental tras la inyección de LPS y la administración del compuesto (fármaco). En el momento del ensayo, todas las ratas se retiraron y se colocaron fuera del laboratorio. Se llevó una rata, una cada vez, dentro del laboratorio de ensayo, y se colocó en una caja transparente (9 x 9 x 18 cm) que entonces se situó en un cubículo ventilado con atenuación del sonido, que mide 62 (ancho) x 35 (profundo) x 46 (alto) cm (BRS/LVE, Div. Tech-Serv Inc.). El suministro de soplos de aire, a través de una boquilla de salida de aire de 0,32 cm, se controla por un sistema (AirStim®, San Diego Instruments) capaz de suministrar soplos de aire de duración fija (0,2 s) e intensidad fija con una frecuencia de 1 soplo por 10 segundos. Se administró un máximo de 10 soplos, o hasta que comienza la vocalización, lo que se produzca primero. El primer soplo de aire marca el comienzo del registro.

40

Montaje experimental para el registro de ultrasonidos

Las vocalizaciones se registraron durante 10 minutos usando micrófonos (G.R.A.S. sound and vibrations, Vedbaek, Dinamarca), colocados en el interior de cada cubículo, y controlados por un programa de ordenador LMS (LMS CADA-X 3.5B, Data Acquisition Monitor, Troy, Michigan). Se registraron las frecuencias entre 0 y 32000 Hz, se guardaron y se analizaron mediante el mismo programa de ordenador (LMS CADA-X 3.5B, Time Data Processing Monitor and UPA (User Programming and Analysis)).

50

Compuestos (fármacos)

Todos los compuestos (fármacos) se ajustaron a un pH entre 6,5 y 7,5, y se administraron a un volumen de 4 ml/kg. Después de la administración del compuesto (fármaco), los animales se devolvieron a sus jaulas originales hasta el momento del ensayo.

55

Análisis

Los registros se hacen pasar a través de una serie de análisis estadístico y de Fourier para filtrar (entre 20-24 kHz) y para calcular los parámetros de interés. Los datos se expresan como la media ± SEM. Se evalúa la significancia estadística usando la prueba de la T para la comparación entre las ratas sin tratamiento previo y aquellas tratadas con LPS, y usando ANOVA de una vía, seguido del ensayo de comparación múltiple de Dunnett (post-hoc) para determinar la eficacia del fármaco. Una diferencia entre grupos se considera significativa con un valor *p* mínimo de ≤ 0,05. Los experimentos se repiten un mínimo de dos veces.

Ejemplos

65

La invención se describirá adicionalmente con más detalle mediante los siguientes Ejemplos, que describen métodos mediante los cuales se pueden preparar, purificar, analizar y ensayar biológicamente los compuestos de la presente invención, y que no se han de interpretar como limitantes de la invención.

ES 2 286 474 T3

Intermedio 1

4-Yodo-N,N-dietilbenzamida

5 A una mezcla de cloruro de 4-yodo-benzoilo (75 g) en 500 ml de CH₂Cl₂ se añadió una mezcla de Et₃N (50 ml) y Et₂NH (100 ml) a 0°C. Después de la adición, la mezcla de reacción resultante se calentó hasta la temperatura ambiente en 1 h, y después se lavó con cloruro de amonio saturado. El extracto orgánico se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se recristalizó en hexanos calientes para dar 80 g del Intermedio 1.

10 Intermedio 2

4-[Hidroxi(3-nitrofenil)metil]-N,N-dietilbenzamida

15 Se disolvió *N,N*-dietil-4-yodobenzamida (5,0 g, 16 mmoles) en THF (150 ml), y se enfrió hasta -78°C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota n-BuLi (15 ml, disolución 1,07 M en hexano, 16 mmoles) durante 10 min a -65 a -78°C. La disolución se canuló entonces en 3-nitrobenzaldehído (2,4 g, 16 mmoles) en tolueno/THF (aprox. 1:1, 100 ml) a -78°C. Se añadió NH₄Cl (ac.) después de 30 min. Después de concentrar *a vacío*, extraer con EtOAc/agua, secar (MgSO₄) y evaporar la fase orgánica, el residuo se purificó mediante cromatografía sobre sílice (0-75% EtOAc/heptano) para dar el Intermedio 2 (2,6 g, 50%). RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,0-1,3 (m, 6H), 3,2, 3,5 (2m, 4H), 20 5,90 (s, 1H), 7,30-7,40 (m, 4H), 7,50 (m, 1H), 7,70 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,12 (m, 1H), 8,28 (m, 1H).

Intermedio 3

N,N-dietil-4-[(3-nitrofenil)(1-piperazinil)metil]benzamida

25 A una disolución del alcohol del Intermedio 2 (10,01 g, 30,5 mmoles) en diclorometano (200 ml) se añadió bromuro de tionilo (2,58 ml, 33,6 mmoles). Después de una hora a temperatura ambiente, la reacción se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (100 ml), y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se lavó con diclorometano (3 x 100 ml), y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron.

30 El bromuro de bencilo bruto se disolvió en acetonitrilo (350 ml), y se añadió piperazina (10,5 g, 122 mmoles). Despues de calentar la reacción durante una hora a 65°C, la reacción se lavó con cloruro de amonio saturado/acetato de etilo, y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml), y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron para dar el Intermedio 3 racémico.

35 Intermedio 4a

N,N-dietil-4-[(S)-(3-nitrofenil)(1-piperazinil)metil]benzamida enantiómeramente pura, y 4b: *N,N*-dietil-4-[(R)-(3-nitrofenil)(1-piperazinil)metil]-benzamida enantiómeramente pura

40 El Intermedio 3 racémico se resolvió para dar el Intermedio 4a y 4b enantiómeramente puros según lo siguiente:

El Intermedio 3 se disolvió en etanol (150 ml), y se añadió ácido di-p-toluoil-D-tartárico (11,79 g, 1 equivalente). El producto precipitó durante un período de 12 horas. El sólido se recogió por filtración y se redisolvió en etanol a reflujo hasta que todo el sólido se disolvió (aproximadamente 1200 ml de etanol). Al enfriar, el sólido se recogió por filtración, y la recristalización se repitió una segunda vez. El sólido se recogió por filtración y se trató con hidróxido de sodio acuoso (2 M), y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se secó entonces (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para dar 1,986 g del Intermedio 4b enantiómeramente puro. Este Intermedio 4b tiene una rotación óptica negativa. RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 1,11 (br s, 3H), 1,25 (br s, 3H), 2,37 (br s, 4H), 2,91 (t, J = 5 Hz, 4H), 3,23 (br s, 2H), 3,52 (br s, 2H), 4,38 (s, 1H), 7,31-7,33 (m, 2H), 7,41-7,43 (m, 2H), 7,47 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,75-7,79 (m, 1H), 50 8,06-8,09 (m, 1H), 8,30-8,32 (m, 1H).

Intermedio 4b

N,N-dietil-4-[(S)-(3-nitrofenil)(1-piperazinil)metil]benzamida enantiómeramente pura y 4b

El enantiómero (S) del Intermedio 4a se puede obtener llevando a cabo el procedimiento de resolución anterior con ácido di-p-toluoil-L-tartárico.

60 La pureza quiral se determinó mediante HPLC usando las siguientes condiciones:

Columna Chiralpack AD (Daicel Chemical Industries);

Caudal 1 ml/minuto;

65 Tiempo del experimento: 30 minutos a 25°C;

unto isocrático 15% de etanol 85% de hexanos.

Intermedio 5a o 5b

4-((3-aminofenil){4-[(diethylamino)-carbonil]fenil}metil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

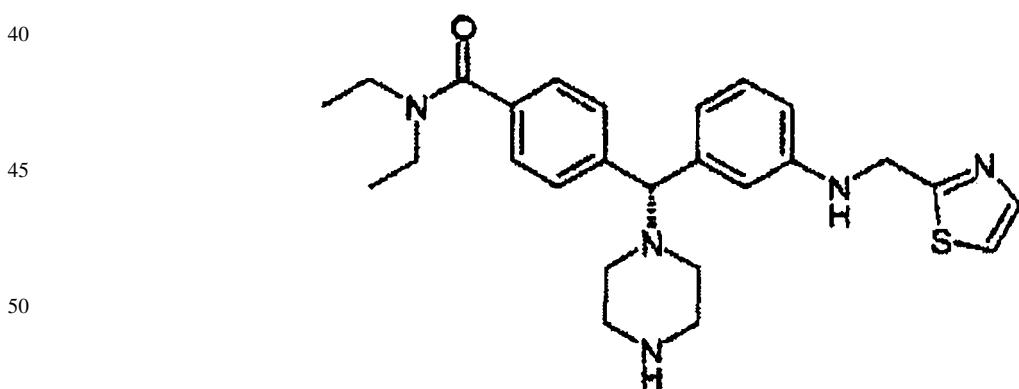
5 A una disolución del Intermedio 4a o 4b (300 mg) en dioxano (40 ml) se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (247 g; 1,5 eq.). Se disolvió Carbonato de sodio (119 g; 1,5 eq.) en agua (15 ml), y después se añadió a la disolución de dioxano. Después de 12 horas, la disolución se concentró, y entonces se añadió bicarbonato de sodio saturado. La disolución acuosa se extrajo con tres porciones de diclorometano, y los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para dar una espuma blanca. Sin purificación adicional, la espuma se disolvió entonces en una mezcla de etanol, tetrahidrofurano, agua y cloruro de amonio saturado (15 ml; relaciones 4:2:1:1 v/v). Se añadieron gránulos de hierro (422 g; 10 eq.), y la disolución se calentó a 90°C durante 1,5 horas. La mezcla resultante se enfrió, se filtró a través de celita, y se concentró. Se añadió bicarbonato de sodio saturado, y la disolución acuosa se extrajo con tres porciones de diclorometano, y los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para dar a espuma blanca del Intermedio 5a o 5b, respectivamente. El producto se puede usar sin ninguna purificación adicional. (Rendimiento 92-99%), RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) 1,06-1,16 (m, 3H), 1,17-1,26 (m, 3H), 1,44 (s, 9H), 2,28-2,39 (m, 4H), 3,20-3,31 (br s, 2H), 3,37-3,44 (br s, 2H), 3,48-3,58 (br s, 2H), 3,60-3,70 (br s, 2H), 4,12 (s, 1H), 6,51-6,55 (m, 1H), 6,72 (t, J = 2,13 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 8,17 Hz, 1H), 7,06 (t, J = 7,46 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 7,82 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 7,82 Hz, 2H).

20 Intermedio 6a

4-((R)-(3-anilinofenil){4-[(diethylamino)-carbonil]fenil}metil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo, o 6b 4-((R)-(3-anilinofenil){4-[(diethylamino)-carbonil]fenil}metil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

25 A una disolución del Intermedio 5a o 5b (325 mg) en tolueno (2 ml) se añadió bromobenceno (94 µl; 1,3 eq.), Pd₂(dba)₃ (25 g; 0,04 eq.), *terc*-butóxido de sodio (93 g; 1,4 eq.) y BINAP (34 g; 0,08 eq.). La disolución se calentó en el microondas, en un tubo cerrado herméticamente, durante 5 min a 110°C. La mezcla resultante se filtró a través de celita, y se concentró. El bruto se purificó mediante una MPLC de fase normal, con una columna de gel de sílice desecharable (40 g); eluyendo con 40% a 60% de acetato de etilo en hexano. Se recogió la fracción pura y se concentró para dar una espuma amarilla (338 g; rendimiento 89%). RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) 1,07 (t, J = 6,64 Hz, 3H), 1,19 (t, J = 6,83 Hz, 3H), 1,40 (s, 9H), 2,28-2,39 (m, 4H), 3,20-3,31 (br s, 2H), 3,20-3,27 (m, 2H), 3,37-3,43 (m, 4H), 3,45-3,53 (m, 2H), 4,21 (s, 1H), 6,80 (tt, J = 7,35, 1,15 Hz, 1H), 6,84-6,88 (m, 2H), 6,95-6,99 (m, 2H), 7,09 (t, J = 8,00 Hz, 1H), 7,13-7,19 (m, 3H), 7,28 (d, J = 8,40 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 8,20 Hz, 2H).

35 Compuesto 1

N,N-diethyl-4-((S)piperazin-1-il{3-[(1,3-tiazol-2-il)metil]amino}fenil)metil)benzamida

55 A una disolución del Intermedio 5a (477 mg) en 1,2-dicloroetano (15 ml) se añadió 2-tiazolcarbaldehído (179 µl; 2 eq.) y triacetoxiborohidruro de sodio (432 g; 2 eq.). La reacción se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno. Después de 24 horas, la reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La parte acuosa se extrajo con dos porciones de diclorometano, y los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se disolvió en diclorometano (15 ml), y se añadió ácido trifluoroacético (1,5 ml). La reacción se dejó agitar toda la noche. La disolución se diluyó con diclorometano y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La parte acuosa se extrajo con dos porciones de diclorometano, y los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, eluyendo con 5% de metanol, 1% de hidróxido de amonio en diclorometano subiendo hasta 15% de metanol, 1,5% hidróxido de amonio en diclorometano. El producto obtenido se purificó adicionalmente mediante cromatografía de fase inversa, eluyendo con 5% hasta 55% de acetonitrilo en agua que contiene 0,1% de ácido trifluoroacético. El producto se obtuvo como la sal del ácido trifluoroacético, y se liofilizó para dar el Compuesto 1 (162 mg, rendimiento 20%) como un sólido incoloro. Pureza (HPLC): > 99%; Pureza óptica (HPLC quiral): > 99%;

ES 2 286 474 T3

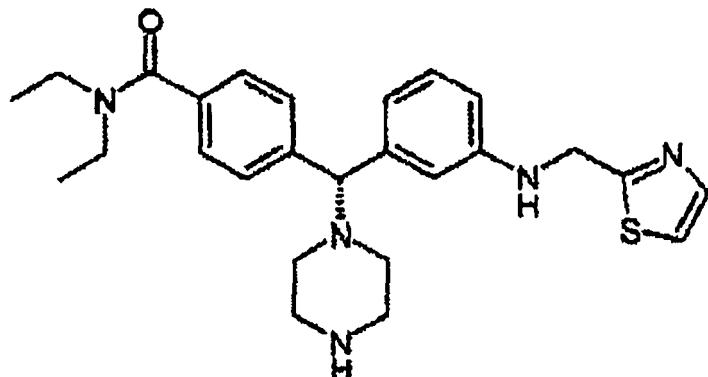
RMN ¹H (400MHz, CD₃OD) 1,07 (br s, 1H), 1,2 (br s, 1H), 2,55 (br s, 4H), 3,09-3,31 (m, 6H), 3,49 (br s, 2H), 4,26 (s, 1H), 4,61 (s, 2H), 6,5 (d, J = 8,51 Hz, 1H), 6,69 (s, 2H), 7,01 (t, J = 7,57 Hz, 1H), 7,22-7,28 (m, 2H), 7,40-7,47 (m, 3H), 7,73 (s, 1H). Encontrado: C, 53,09; H, 5,52; N, 10,07, C₂₆H₃₃N₅OS x 1,6 CF₃CO₂H x 0,8 H₂O tiene C, 53,10 H, 5,52; N, 10,60%.

5

Compuesto 2

N,N-dietil-4-((R)-piperazin-1-il[3-[(1,3-tiazol-2-ilmetil)amino]fenil]metil)benzamida

10



15

20

25

A una disolución del Intermedio 5b (167 mg) en 1,2-dicloroetano (10 ml) se añadió 2-tiazolcarboxaldehído (62 μ l; 2 eq.) y triacetoxiborohidruro de sodio (152 g; 2 eq.). La reacción se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno. Después de 18 horas, la reacción se diluyó con diclorometano, y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La parte acuosa se extrajo con dos porciones de diclorometano, y los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se disolvió en diclorometano (10 ml), y se añadió ácido trifluoroacético (1 ml). Después de 18 horas, la disolución se diluyó con diclorometano y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con dos porciones de diclorometano, y los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa, eluyendo con 5% hasta 50% de acetonitrilo en agua que contiene 0,1% de ácido trifluoroacético. El producto se obtuvo como la sal del ácido trifluoroacético, y se liofilizó para dar el Compuesto 2 (90 mg, rendimiento 31%) como un sólido incoloro. Pureza (HPLC): > 99%; Pureza óptica (HPLC quiral): > 99%; RMN ¹H (400MHz, CD₃OD) 1,07 (br s, 1H), 1,2 (br s, 1H), 2,55 (br s, 4H), 3,09-3,31 (m, 6H), 3,49 (br s, 2H), 4,26 (s, 1H), 4,61 (s, 2H), 6,5 (d, J = 8,51 Hz, 1H), 6,69 (s, 2H), 7,01 (t, J = 7,57 Hz, 1H), 7,22-7,28 (m, 2H), 7,40-7,47 (m, 3H), 7,73 (s, 1H). Encontrado: C, 48,90, H, 5,12 N, 9,13, C₂₆H₃₃N₅OS x 2,4 CF₃CO₂H x 1,1 H₂O tiene C, 48,86 H, 5,01; N, 9,25%, $[\alpha]_D$ = -23,68° [c 0,625, MeOH].

40

Compuesto 3

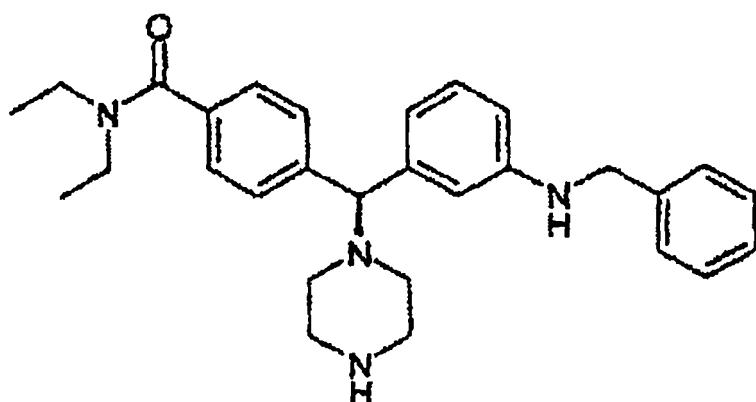
4-[(S)-[3-(bencilmímino)fenil](piperazin-1-il)metil]-N,N-dietilbenzamida

45

50

55

60



65

A una disolución del Intermedio 5a (176 mg) en 1,2-dicloroetano (10 ml) se añadió benzaldehído (77 μ l; 2 eq.) y triacetoxiborohidruro de sodio (159 g; 2 eq.). La reacción se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno. Después de 18 horas, la reacción se diluyó con diclorometano, y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con dos porciones de diclorometano, y los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se disolvió en diclorometano (10 ml), y se añadió ácido trifluoroacético (1 ml). Después de 18 horas, la disolución se diluyó con diclorometano, y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado.

ES 2 286 474 T3

La fase acuosa se extrajo con dos porciones de diclorometano, y los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa, eluyendo 5% hasta 50% de acetonitrilo en agua que contiene 0,1% de ácido trifluoroacético. El producto se obtuvo como la sal del ácido trifluoroacético, y se liofilizó para dar el Compuesto 3 (127 mg, rendimiento 42%) como un sólido incoloro.

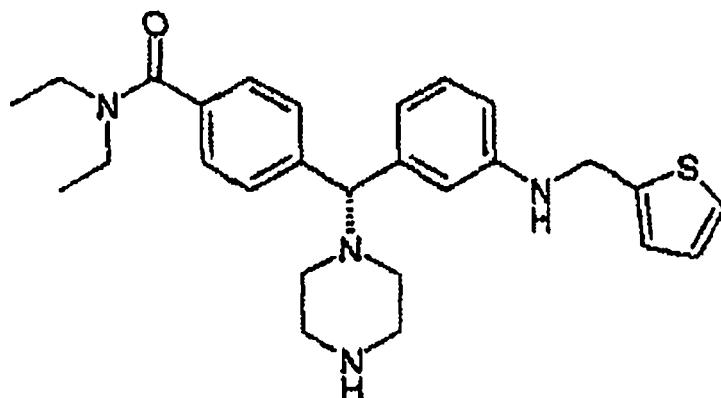
5 Pureza (HPLC): > 99%; Pureza óptica (HPLC quiral): > 99%; RMN ¹H (400MHz, CD₃OD) 1,07 (m, 3H), 1,20 (m, 3H), 2,53 (br s, 4H), 3,13 (q, J = 5,1 Hz, 4H), 3,20-3,25 (m, 2H), 3,45-3,51 (m, 2H), 4,31 (s, 1H), 4,38, (s, 2H), 6,73-6,78 (m, 1H), 6,85-6,93 (m, 2H), 7,14 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,23-7,33 (m, 7H), 7,43 (d, J = 8,0 Hz, 2H). Encontrado: C, 53,88; H, 5,25; N, 7,40. C₂₉H₃₆N₄O x 2,6 CF₃CO₂H x 0,5 H₂O tiene C, 53,90; H, 5,24; N, 7,35%, [α]_D²⁰ - +25,74° [c 0,672, MeOH].

10

Compuesto 4

N,N-dietil-4-((R)-piperazin-1-il{3-[(tien-2-ilmetil)amino]fenil}metil)benzamida

15



30

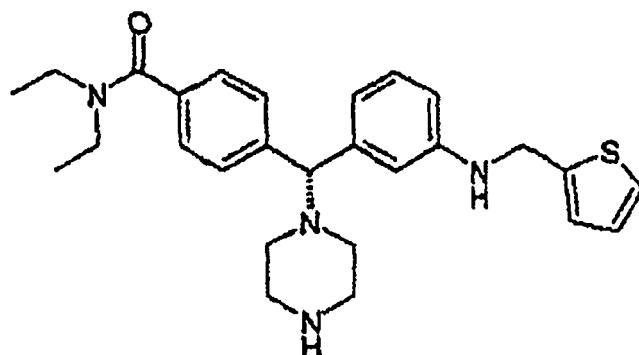
A una disolución del Intermedio 5b (158 mg) en 1,2-dicloroetano (10 ml) se añadió 2-tiofencarboxaldehído (63 µl; 2 eq.) y triacetoxiborohidruro de sodio (144 g; 2 eq.). La reacción se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno. Despues de 18 horas, la reacción se diluyó con diclorometano, y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. 35 La fase acuosa se extrajo con dos porciones de diclorometano, y los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se disolvió en diclorometano (10 ml), y se añadió ácido trifluoroacético (1 ml). Despues de 18 horas, la disolución se diluyó con diclorometano y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con dos porciones de diclorometano, y los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía 40 de fase inversa, eluyendo con 5% hasta 50% de acetonitrilo en agua que contiene 0,1% de ácido trifluoroacético. El producto se obtuvo como la sal del ácido trifluoroacético, y se liofilizó para dar el Compuesto 4 (62 mg, rendimiento 12%) como un sólido incoloro. Pureza (HPLC): > 99%; Pureza óptica (HPLC quiral): > 99%; RMN ¹H (400MHz CD₃OD) 1,07 (m, 3H), 1,20 (m, 3H), 2,51-2,61 (m, 4H), 3,13-3,18 (m, 4H), 3,19-3,25 (m, 2H), 3,45-3,52 (m, 2H), 4,30 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 6,62 (ddd, J = 8,14, 2,26, 0,94 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 7,59 Hz, 1H), 6,82 (t, J = 2,16 Hz, 1H), 45 6,92 (dd, J = 5,03, 3,45 Hz, 1H), 6,95-6,98 (m, 1H), 7,06 (t, J = 7,91 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 5,03, 1,15 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,34 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 8,20 Hz, 2H). Encontrado: C, 53,07; H, 5,26; N, 8,22. C₂₇H₃₄N₄OS x 2,0 CF₃CO₂H x 0,6 H₂O tiene C, 53,08; H, 5,35 N, 7,39%. [α]_D²⁰ = -27,71° [c 0,635, MeOH].

50

Compuesto 5

N,N-dietil-4-((S)-piperazin-1-il{3-[(tien-2-ilmetil)amino]fenil}metil)benzamida

55



60

65

ES 2 286 474 T3

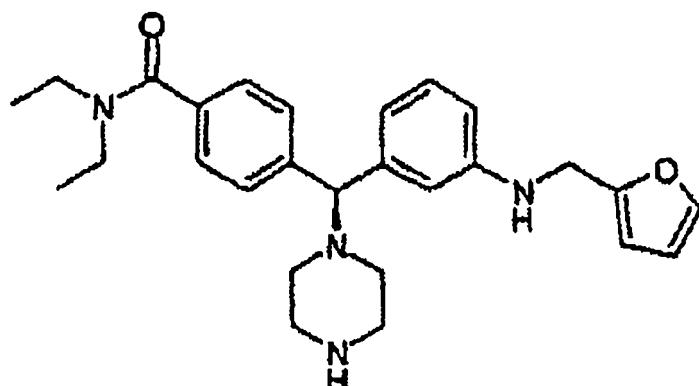
A una disolución del Intermedio 5a (150 mg) en 1,2-dicloroetano (10 ml) se añadió 2-tiofencarboxaldehído (33 μ l; 1,1 eq.) y triacetoxiborohidruro de sodio (74 g; 1,1 eq.). La reacción se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno. Después de 18 horas, se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a la reacción, y se agitó durante 4 horas hasta la eliminación total del grupo boc. La reacción se diluyó con diclorometano, y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con dos porciones de diclorometano, y los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa con un gradiente desde 5% hasta 45% de acetonitrilo en agua que contiene 0,1% de ácido trifluoroacético. El producto se obtuvo como la sal del ácido trifluoroacético, y se liofilizó para dar el Compuesto 5 (118 mg, rendimiento 46%) como un sólido incoloro. Pureza (HPLC): > 99%; Pureza óptica (HPLC quiral): > 99%; RMN 1 H (400MHz, CD₃OD)

5 1,07 (m, 3H), 1,20 (m, 3H), 2,51-2,61 (m, 4H), 3,13-3,18 (m, 4H), 3,19-3,25 (m, 2H), 3,45-3,52 (m, 2H), 4,30 (s, 1H),
10 4,50 (s, 2H), 6,62 (ddd, J = 8,14, 2,26, 0,94 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 7,59 Hz, 1H), 6,82 (t, J = 2,16 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 5,03, 3,45 Hz, 1H), 6,95-6,98 (m, 1H), 7,06 (t, J = 7,91 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 5,03, 1,15 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,34 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 8,20 Hz, 2H). Encontrado: C, 48,42; H, 4,70; N, 6,91, C₂₇H₃₄N₄OS x 3,0 CF₃CO₂H x 0,8 H₂O tiene C, 48,39 H, 4,75; N, 6,84%. [α]_D = +21,30° [c 0,784, MeOH].

15 Compuesto 6

N,N-diethyl-4-[(S)-{3-[(2-furilmetil)amino]fenil}(piperazin-1-il)metil]benzamida

20



25

30

35

A una disolución del Intermedio 5a (150 mg) en 1,2-dicloroetano (10 ml) se añadió 2-furaldehído (29 μ l; 1,1 eq.) y triacetoxiborohidruro de sodio (74 g; 1,1 eq.). La reacción se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno. Después de 18 horas, se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a la reacción, y se agitó durante 4 horas hasta la eliminación total del grupo boc. La reacción se diluyó con diclorometano, y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con dos porciones de diclorometano, y los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa, eluyendo con 5% hasta 45% de acetonitrilo en agua que contiene 0,1% de ácido trifluoroacético. El producto se obtuvo como la sal del ácido trifluoroacético, y se liofilizó para dar el Compuesto 6 (82 mg, rendimiento 33%) como un sólido incoloro. Pureza (HPLC): > 99%; Pureza óptica (HPLC quiral): > 99%; RMN 1 H (400MHz, CD₃OD) 1,09 (t, J = 6,80 Hz, 3H), 1,21 (t, J = 6,7 Hz, 3H), 2,58-2,65 (m, 4H), 3,19-3,26 (m, 6H), 3,51 (q, J = 7,50 Hz, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,39 (s, 1H), 6,23 (d, J = 2,93 Hz, 1H), 6,31-6,34 (m, 1H), 6,75-6,79 (m, 1H), 6,96 (d, J = 7,42 Hz, 2H), 7,17 (t, J = 7,60 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,20 Hz, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,52 (d, J = 8,20 Hz, 2H). Encontrado: C, 51,70; H, 5,20; N, 7,53. C₂₇H₃₄N₄O₂ x 2,5 CF₃CO₂H x 0,6 H₂O x 0,1 CH₃₀H tiene C, 51,71; H, 5,15; N, 7,51%. [α]_D = +14,72° [c 0,679, MeOH].

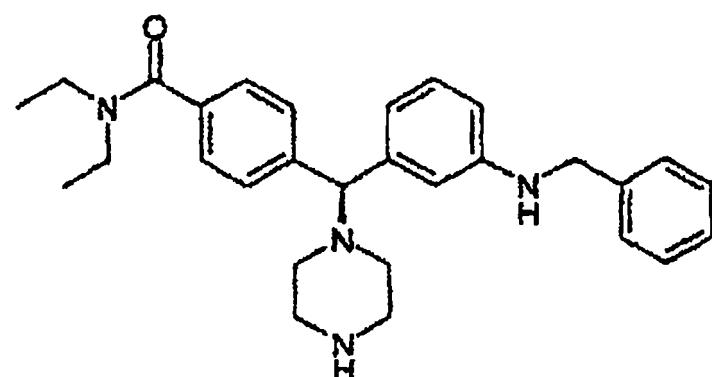
50 Compuesto 7

4-[(R)-{3-(bencilamino)fenil}(piperazin-1-yl)methyl]-N,N-diethylbenzamida

55

60

65



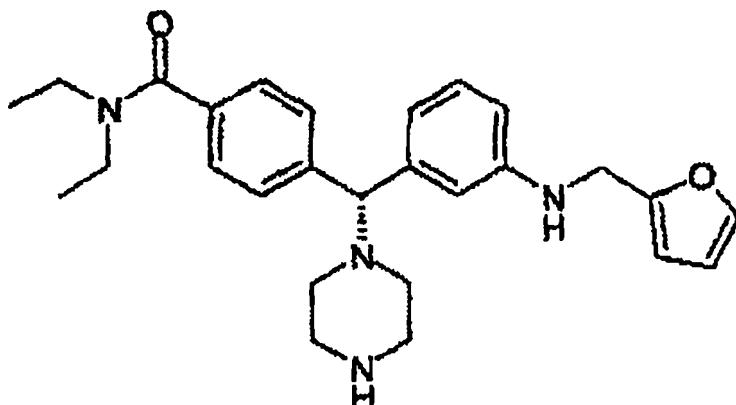
ES 2 286 474 T3

A una disolución del Intermedio 5b (90 mg) en 1,2-dicloroetano (5 ml) se añadió benzaldehído (21 μ l; 1,1 eq.) y triacetoxiborohidruro de sodio (45 g; 1,1 eq.). La reacción se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno. Después de 18 horas, se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a la reacción, y se agitó durante 4 horas hasta la eliminación total del grupo boc. La reacción se diluyó con diclorometano, y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con dos porciones de diclorometano, y los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa, eluyendo con 10% hasta 45% de acetonitrilo en agua que contiene 0,1% de ácido trifluoroacético. El producto se obtuvo como la sal del ácido trifluoroacético, y se liofilizó para dar el Compuesto 7 (48 mg, rendimiento 31%) como un sólido incoloro.

Pureza (HPLC): > 99%; Pureza óptica (HPLC quiral): > 99%; RMN 1 H (400MHz, CD₃OD) 1,07 (m, 3H), 1,20 (m, 3H), 2,53 (br s, 4H), 3,13 (q, J = 5,1 Hz, 4H), 3,20-3,25 (m, 2H), 3,45-3,51 (m, 2H), 4,31 (s, 1H), 4,38, (s, 2H), 6,73-6,78 (m, 1H), 6,85-6,93 (m, 2H), 7,14 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,23-7,33 (m, 7H), 7,43 (d, J = 8,0 Hz, 2H). Encontrado: C, 58,49; H, 5,69; N, 8,58. C₂₉H₃₆N₄O x 1,8 CF₃CO₂H x 0,4 H₂O tiene C, 58,52; H, 5,82; N, 8,37%. [α]_D = -32,24° [c 0,943, MeOH].

15 Compuesto 8

N,N-dietil-4-[(R)-{3-[{(2-furilmetil)amino]fenil}(piperazin-1-il)metil}benzamida

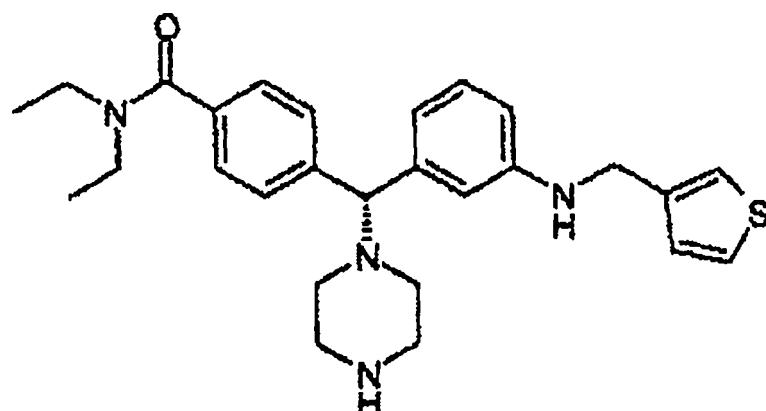


20 A una disolución del Intermedio 5b (90 mg) en 1,2-dicloroetano (5 ml) se añadió 2-furaldehído (18 μ l; 1,1 eq.) y triacetoxiborohidruro de sodio (45 g; 1,1 eq.). La reacción se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno. Después de 18 horas, se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a la reacción, y se agitó durante 4 horas hasta la eliminación total del grupo boc. La reacción se diluyó con diclorometano, y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con dos porciones de diclorometano, y los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa, eluyendo con 10% hasta 45% de acetonitrilo en agua que contiene 0,1% de ácido trifluoroacético. El producto se obtuvo como la sal del ácido trifluoroacético, y se liofilizó para dar el Compuesto 8 (35 mg, rendimiento 31%) como un sólido incoloro.

25 Pureza (HPLC): > 99%; Pureza óptica (HPLC quiral): > 99%; RMN 1 H (400MHz, CD₃OD) 1,09 (t, J = 6,80 Hz, 3H), 1,21 (t, J = 6,7 Hz, 3H), 2,58-2,65 (m, 4H), 3,19-3,26 (m, 6H), 3,51 (q, J = 7,50 Hz, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,39 (s, 1H), 6,23 (d, J = 2,93 Hz, 1H), 6,31-6,34 (m, 1H), 6,75-6,79 (m, 1H), 6,96 (d, J = 7,42 Hz, 2H), 7,17 (t, J = 7,60 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,20 Hz, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,52 (d, J = 8,20 Hz, 2H). Encontrado: C, 48,96; H, 4,90; N, 7,02. C₂₇H₃₄N₄O₂ x 3,0 CF₃CO₂H x 1,1 H₂O tiene C, 49,03; H, 4,89; N, 6,93%. [α]_D = -12,55° [c 10,02, MeOH].

30 Compuesto 9

N,N-dietil-4-((R)-piperazin-1-il){3-[(tien-3-ilmetil)amino]fenil}metil)benzamida

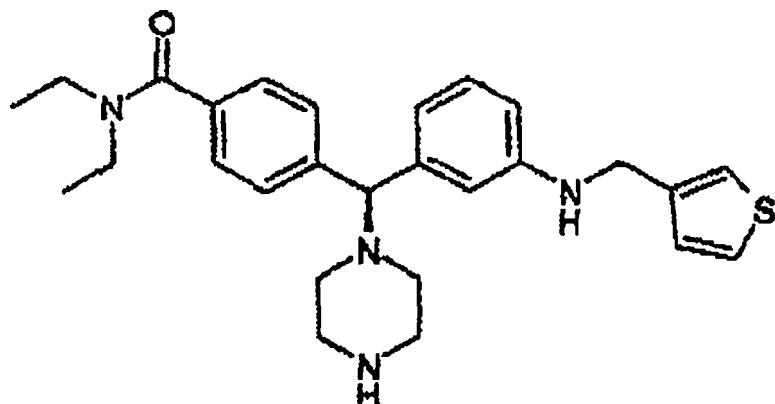


ES 2 286 474 T3

A una disolución del Intermedio 5b (90 mg) en 1,2-dicloroetano (5 ml) se añadió 3-tiofencarboxaldehído (19 μ L; 1,1 eq.) y triacetoxiborohidruro de sodio (45 g; 1,1 eq.). La reacción se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno. Después de 18 horas, se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a la reacción, y se agitó durante 4 horas hasta la eliminación total del grupo boc. La reacción se diluyó con diclorometano, y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con dos porciones de diclorometano, y los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa, eluyendo con 10% hasta 45% de acetonitrilo en agua que contiene 0,1% de ácido trifluoroacético. El producto se obtuvo como la sal del ácido trifluoroacético, y se liofilizó para dar el Compuesto 9 (44 mg, rendimiento 28%) como un sólido incoloro. Pureza (HPLC): > 99%; Pureza óptica (HPLC quiral): > 99%; RMN 1 H (400MHz, CD₃OD) 1,09 (t, J = 6,68 Hz, 3H), 1,22 (t, J = 6,68 Hz, 3H), 2,53-2,61 (m, 4H), 3,17-3,27 (m, 6H), 3,47-3,55 (m, 2H), 4,38 (s, 1H), 4,43 (s, 2H), 6,83-6,89 (m, 1H), 6,98-7,08 (m, 3H), 7,22 (t, J = 7,68 Hz, 1H), 7,22-7,27 (m, 1H), 7,30 (d, J = 8,35 Hz, 2H), 7,37 (dd, J = 4,67,3,24 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,01 Hz, 2H). Encontrado: C, 51,83; H, 5,14; N, 7,78. C₂₇H₃₄N₄OS x 2,0 CF₃CO₂H x 0,8 H₂O tiene C, 51,81; H, 5,23; N, 7,70%. [α]_D = -20,06° [c 0,708, MeOH].

15 Compuesto 10

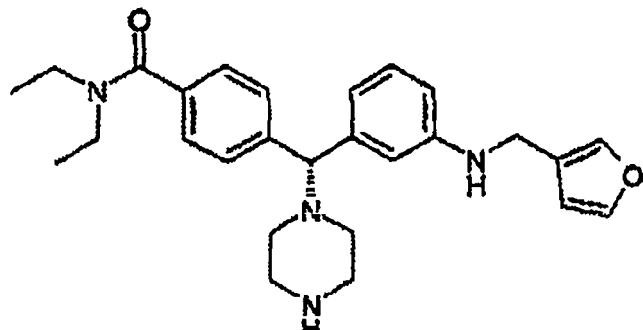
N,N-dietil-4-((S)-piperazin-1-il[3-[furan-3-ilmetil]amino]fenil)metil)benzamida



20 A una disolución del Intermedio 5a (168 mg) en 1,2-dicloroetano (5 ml) se añadió 3-tiofencarboxaldehído (34 μ L; 1,1 eq.) y triacetoxiborohidruro de sodio (82 g; 1,1 eq.). La reacción se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno. Después de 18 horas, se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a la reacción, y se agitó durante 4 horas hasta la eliminación total del grupo boc. La reacción se diluyó con diclorometano, y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. 25 La fase acuosa se extrajo con dos porciones de diclorometano, y los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa eluyendo con 10% hasta 45% de acetonitrilo en agua que contiene 0,1% de ácido trifluoroacético. El producto se obtuvo como la sal del ácido trifluoroacético, y se liofilizó para dar el Compuesto 10 (69 mg, rendimiento 24%) como un sólido incoloro. Pureza (HPLC): > 99%; Pureza óptica (HPLC quiral): > 99%; RMN 1 H (400MHz, CD₃OD) 1,09 (t, J = 6,68 Hz, 3H), 1,22 (t, J = 6,68 Hz, 3H), 2,53-2,61 (m, 4H), 3,17-3,27 (m, 6H), 3,47-3,55 (m, 2H), 4,38 (s, 1H), 4,43 (s, 2H), 6,83-6,89 (m, 1H), 6,98-7,08 (m, 3H), 7,22 (t, J = 7,68 Hz, 1H), 7,22-7,27 (m, 1H), 7,30 (d, J = 8,35 Hz, 2H), 7,37 (dd, J = 4,67,3,24 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,01 Hz, 2H). Encontrado: C, 49,26; H, 4,84; N, 7,24. C₂₇H₃₄N₄OS x 2,8 CF₃CO₂H x 0,7 H₂O tiene C, 49,28; H, 4,85; N, 7,05%, [α]_D²⁰ = +13,98° [c 0,615, MeOH].

30 40 45 50 Compuesto 11

N,N-dietil-4-[(R)-{3-[(3-furilmetil)amino]-fenil}(piperazin-1-il)metil]benzamida



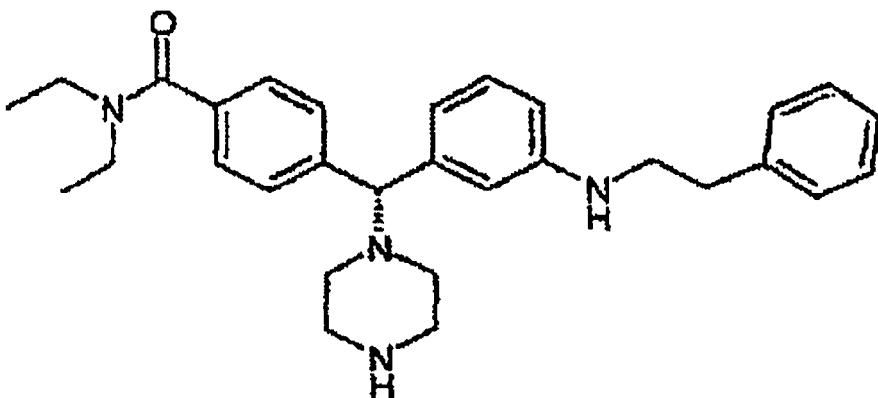
ES 2 286 474 T3

A una disolución del Intermedio 5b (168 mg) en 1,2-dicloroetano (5 ml) se añadió 3-furaldehído (34 μ l; 1,1 eq.) y triacetoxiborohidruro de sodio (82 g; 1,1 eq.). La reacción se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno. Después de 18 horas, se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a la reacción, y se agitó durante 4 horas hasta la eliminación total del grupo boc. La reacción se diluyó con diclorometano, y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con dos porciones de diclorometano, y los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa, eluyendo con 10% hasta 45% de acetonitrilo en agua que contiene 0,1% de ácido trifluoroacético. El producto se obtuvo como la sal del ácido trifluoroacético, y se liofilizó para dar el Compuesto 11 (34 mg, rendimiento 11%) como un sólido incoloro. Pureza (HPLC): > 99%; Pureza óptica (HPLC quiral): > 99%; RMN 1 H (400MHz, CD₃OD) 1,09 (t, J = 6,66 Hz, 3H), 1,21 (t, J = 6,60 Hz, 3H), 2,55-2,66 (m, 4H), 3,15-3,27(m, 6H), 3,47-3,55 (m, 2H), 4,18 (s, 2H), 4,33 (s, 1H), 6,37-6,39 (m, 1H), 6,64-6,68 (m, 1H), 6,81-6,87 (m, 3H), 7,11 (t, J = 7,65 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,65 Hz, 2H), 7,38-7,43 (m, 1H), 7,51 (d, J = 7,98 Hz, 2H). Encontrado: C, 56,40; H, 5,39; N, 8,75, C₂₇H₃₄N₄O₂ x 1,8 CF₃CO₂H x 1,0 H₂O tiene C, 56,38; H, 5,54; N, 8,60%. $[\alpha]_D^{20}$ = -12,24° [c 0,580, MeOH].

15 Compuesto 12

N,N-dietil-4-[(R)-{3-[{(2-feniletil)amino}-fenil}(piperazin-1-il)metil]benzamida

20



50

A una disolución del Intermedio 5b (70 mg) en 1,2-dicloroetano (5 ml) se añadió fenilacetaldehído (253 μ l/0,65 M en DCE; 1,1 eq.) y triacetoxiborohidruro de sodio (35 g; 1,1 eq.). La reacción se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno. Después de 18 horas, se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a la reacción, y se agitó durante 4 horas hasta la eliminación total del grupo boc. La reacción se diluyó con diclorometano, y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con dos porciones de diclorometano, y los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa, eluyendo con 10% hasta 45% de acetonitrilo en agua que contiene 0,1% de ácido trifluoroacético. El producto se obtuvo como la sal del ácido trifluoroacético, y se liofilizó para dar el Compuesto 12 (23 mg, rendimiento 11%) como un sólido incoloro. Pureza (HPLC): > 99%; Pureza óptica (HPLC quiral): > 99%; RMN 1 H (400MHz, CD₃OD) 1,06 (t, J = 7,27 Hz, 3H) 1,21 (t, J = 6,66 Hz, 3H), 2,60-2,69 (m, 4H), 2,85 (t, J = 7,27 Hz, 2H), 3,20-3,26 (m, 6H), 3,35 (t, J = 6,96 Hz, 2H), 3,46-3,54 (m, 2H), 4,37 (s, 1H), 6,66-6,70 (m, 1H), 6,87-6,92 (m, 2H), 7,15 (t, J = 7,88 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,32 (d, J = 8,17 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 8,17 Hz). Encontrado: C, 58,72; H, 5,79; N, 8,25. C₃₀H₃₈N₄O x 1,9 CF₃CO₂H x 0,2 H₂O tiene C 58,76; H, 5,88; N, 8,11%. $[\alpha]_D$ = -1° [c 0,571, MeOH].

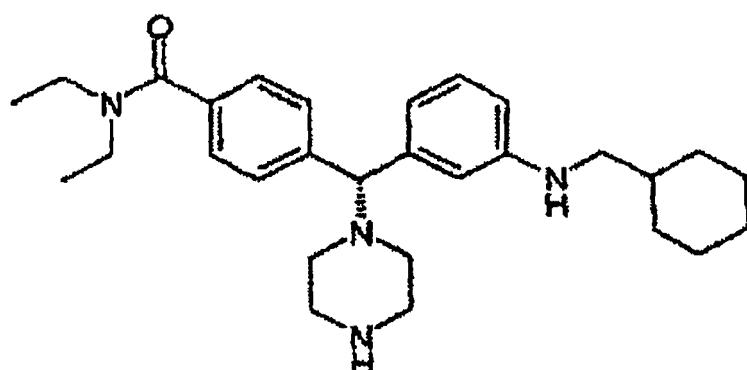
50 Compuesto 13

4-[(R)-{3-[{(ciclohexilmethyl)aminofenil}-(piperazin-1-il)metil]-N,N-dietilbenzamida

55

60

65

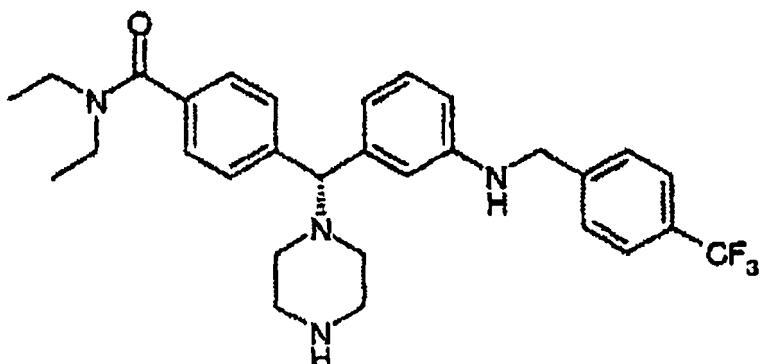


ES 2 286 474 T3

A una disolución del Intermedio 5b (200 mg) en 1,2-dicloroetano (10 ml) se añadió ciclohexilcarboxaldehído (57 μ l; 1,1 eq.) y triacetoxiborohidruro de sodio (99 g; 1,1 eq.). La reacción se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno. Después de 18 horas, se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a la reacción, y se agitó durante 4 horas hasta la eliminación total del grupo boc. La reacción se diluyó con diclorometano, y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con dos porciones de diclorometano, y los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa, eluyendo con 10% hasta 45% de acetonitrilo en agua que contiene 0,1% de ácido trifluoroacético. El producto se obtuvo como la sal del ácido trifluoroacético, y se liofilizó para dar el Compuesto 13 (37 mg, rendimiento 11%) como un sólido incoloro. Pureza (HPLC): > 99%; Pureza óptica (HPLC quiral): > 99%; RMN 1 H (400MHz, CD₃OD) 0,98-1,06 (m, 2H), 1,06-1,11 (m, 4H), 1,17-1,26 (m, 6H), 1,58-1,68 (m, 1H), 1,72-1,84 (m, 4H), 2,65 (br s, 4H), 3,09 (d, J = 6,85 Hz, 2H), 3,22-3,28 (m, 6H), 3,48-3,55 (m, 2H), 4,49 (s, 1H), 7,00-7,04 (m, 1H), 7,24-7,30 (m, 2H), 7,31-7,36 (m, 3H), 7,55 (d, J = 8,17 Hz, 2H). $[\alpha]_D^{20}$ = -4,28° [c 0,864, MeOH].

Compuesto 14

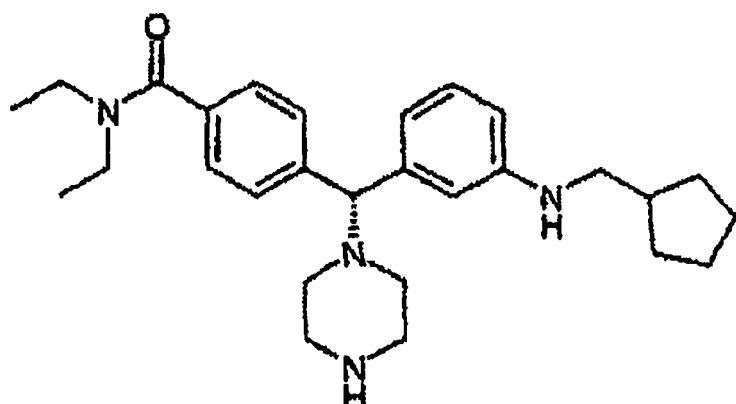
N,N-diethyl-4-[(*R*)-piperazin-1-il(3-[[4-trifluorometil]bencil]amino)fenil]metil]benzamida



A una disolución del Intermedio 5b (102 mg) en 1,2-dicloroetano (4 ml) se añadió 4-trifluorometilbenzaldehído (45 μ l; 1,5 eq.) y triacetoxiborohidruro de sodio (70 g; 1,5 eq.). La reacción se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno. Después de 18 horas, se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml) a la reacción, y se agitó durante 5 horas hasta la eliminación total del grupo boc. La reacción se diluyó con diclorometano, y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con dos porciones de diclorometano, y los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa, eluyendo con 10% hasta 45% de acetonitrilo en agua que contiene 0,1% de ácido trifluoroacético. El producto se obtuvo como la sal del ácido trifluoroacético, y se liofilizó para dar el Compuesto 14 (51 mg, rendimiento 27%) como un sólido incoloro. Pureza (HPLC): > 99%; Pureza óptica (HPLC quiral): > 99%; RMN 1 H (400MHz, CD₃OD) 1,06 (t, J = 6,64 Hz, 3H), 1,19 (t, J = 6,83 Hz, 3H), 2,54-2,63 (m, 4H), 3,08-3,16 (m, 4H), 3,17-3,25 (m, 2H), 3,44-3,53 (m, 2H), 4,23 (s, 1H), 4,39 (s, 2H), 6,49 (ddd, J = 8,15, 2,39, 0,98 Hz, 1H), 6,61 (t, J = 1,85 Hz, 1H), 6,63-6,67 (m, 1H), 7,00 (t, J = 7,81 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,32 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 8,20 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,01 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 8,21 Hz, 2H). Encontrado: C, 56,14; H, 5,49; N, 7,91. C₃₀H₃₅N₄O x 1,0 H₂O x 1,4 CF₃COOH tiene C, 56,10; H, 5,51; N, 10,94%. $[\alpha]_D^{20}$ = -21,90° [c 1,073, MeOH].

Compuesto 15

4-[(*R*)-{3-[(ciclopentilmethyl)amino]fenil}-(piperazin-1-il)metil]-*N,N*-diethylbenzamida



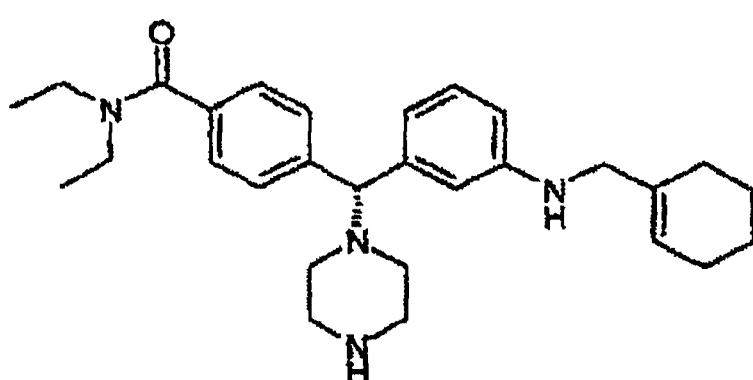
ES 2 286 474 T3

A una disolución del Intermedio 5b (80 mg) en 1,2-dicloroetano (3 ml) se añadió ciclopentanocarboxaldehído (20 g; 1,5 eq.) y triacetoxiborohidruro de sodio (51 g; 1,5 eq.). La reacción se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno. Después de 18 horas, se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml) a la reacción, y se agitó durante 5 horas hasta la eliminación total del grupo boc.

La reacción se diluyó con diclorometano, y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con dos porciones de diclorometano, y los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con 1% de NH₄OH y 10% de MeOH en diclorometano. El producto puro se obtuvo y se disolvió en diclorometano, en el que se añadieron 200 μ l de HCl 1M en éter. Se limpió el disolvente, y el producto se aisló como la sal de hidrocloruro para dar el Compuesto 15 (27 mg, rendimiento 28%) como un sólido incoloro. Pureza (HPLC): > 99%; Pureza óptica (HPLC quiral): > 99%; RMN ¹H (400MHz, CD₃OD) 1,06 (t, J = 6,59 Hz, 3H), 1,19 (t, J = 6,79 Hz, 3H), 1,22-1,28 (m, 2H), 1,52-1,68 (m, 4H), 1,76-1,86 (m, 2H), 2,05-2,15 (m, 1H), 2,56-2,68 (m, 4H), 3,11 (d, J = 7,32 Hz, 2H), 3,18-3,25 (m, 6H), 3,46-3,53 (m, 2H), 4,42 (s, 1H), 6,85-6,87 (m, 1H), 7,07-7,13 (m, 2H), 7,24 (t, J = 8,15 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,39 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 8,08 Hz, 2H). Encontrado: C, 53,18; H, 7,35; N, 8,26. C₂₈H₄₀N₄O x 2,4 H₂O x 0,6 HCl x 1,9 CH₂Cl₂ tiene C, 53,19; H, 7,35; N, 8,06%. [α]_D²⁰ = -15,25° [c 0,223, MeOH].

15 Compuesto 16

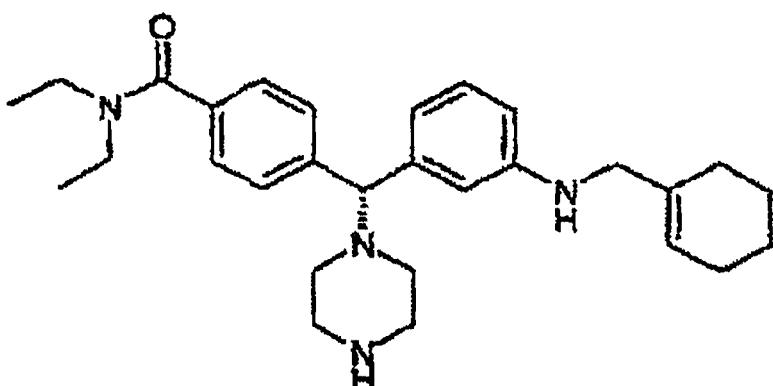
4-[*(S*)-{3-[(ciclohexilmetil)amino]fenil}-(piperazin-1-il)metil]-N,N-dietilbenzamida



35 A una disolución del Intermedio 5a (101 mg) en 1,2-dicloroetano (2 ml) se añadió ciclohexanocarboxaldehído (36 μ l; 1,5 eq.) y triacetoxiborohidruro de sodio (67 g; 1,5 eq.). La reacción se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno. Después de 18 horas, se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml) a la reacción, y se agitó durante 18 horas hasta la eliminación total del grupo boc. La reacción se diluyó con diclorometano, y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con dos porciones de diclorometano, y los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa, eluyendo con 10% hasta 40% de acetonitrilo en agua que contiene 0,1% de ácido trifluoroacético. El producto se obtuvo como la sal del ácido trifluoroacético, y se liofilizó para dar el Compuesto 16 (52 mg, rendimiento 30%) como un sólido incoloro. Pureza (HPLC): > 99%; Pureza óptica (HPLC quiral): > 99%; RMN ¹H (400MHz, CD₃OD) 0,95-1,10 (m, 5H), 1,15-1,30 (m, 6H), 1,55-1,70 (m, 2H), 1,71-1,83 (m, 4H), 2,58-2,67 (m, 4H), 3,07 (d, J = 6,93 Hz, 2H), 3,17-3,26 (m, 6H), 3,45-3,55 (m, 2H), 4,47 (s, 1H), 6,98-7,03 (m, 1H), 7,22-7,26 (m, 2H), 7,28-7,35 (m, 3H), 7,53 (d, J = 8,10 Hz, 2H). Encontrado: C, 52,34; H, 5,82; N, 7,13. C₂₉H₄₂N₄O x 0,7 H₂O x 2,8 CF₃COOH tiene C, 52,30; H, 5,82; N, 7,13%. [α]_D²⁰ = +4,07° [c 0,639, MeOH].

Compuesto 17

50 4-[*(R*)-{3-[(ciclohex-1-en-1-il)amino]fenil}-(piperazin-1-il)metil]-N,N-dietilbenzamida



A una disolución del Intermedio 5b (60 mg) en metanol (2 ml) se añadió 1-ciclohexenocarboxaldehído (15 mg; 1,1 eq.) y decaborano (5 g; 0,3 eq.). La reacción se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno. Después de 18 horas, el disolvente se evaporó y el producto bruto se disolvió en diclorometano, y se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml) a la reacción y se agitó durante 18 horas hasta la eliminación total del grupo boc. La reacción se diluyó con diclorometano, y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con dos porciones de diclorometano, y los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa, eluyendo con 12% hasta 35% de acetonitrilo en agua que contiene 0,1% de ácido trifluoroacético. El producto se obtuvo como la sal del ácido trifluoroacético, y se liofilizó para dar el Compuesto 17 (25 mg, rendimiento 24%) como un sólido incoloro. Pureza (HPLC): > 99%; Pureza óptica(HPLC quiral): > 99%; RMN ¹H (400MHz, CD₃OD) 1,06 (t, J = 5,57 Hz, 3H), 1,19 (t, J = 6,64 Hz, 3H), 1,48-1,55 (m, 2H), 1,55-1,63 (m, 2H), 1,89-2,00 (m, 4H), 2,56-2,66 (m, 4H), 3,17-3,25 (m, 6H), 3,39-3,53 (m, 2H), 3,68 (br s, 2H), 4,42 (s, 1H), 5,56 (br s, 1H), 6,83-6,88 (m, 1H), 7,08-7,13 (m, 2H), 7,23 (t, J = 8,01 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,45 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 8,15 Hz, 2H). Encontrado: C, 52,18; H, 5,37; N, 7,41. C₂₉H₄₀N₄O x 0,5 H₂O x 2,9 CF₃COOH tiene C, 52,23; H, 5,53; N, 7,00%. [α]_D²⁰ = -4,25° [c 0,870, MeOH].

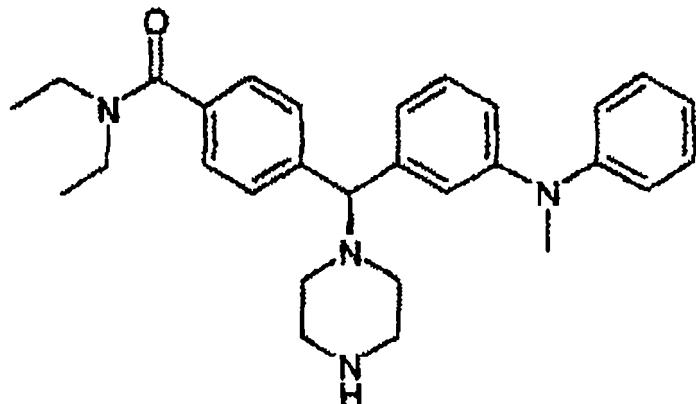
15

Compuesto 18

N,N-dietil-4-[(S)-{3-[metil(fenil)amino]-fenil}(piperazin-1-il)metil]benzamida

20

25



30

35

A una disolución del Intermedio 6a (225 mg) en metanol (3 ml) se añadió formaldehído (67 µl; 2 eq.) y decaborano (15 g; 0,3 eq.). La reacción se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno, y, después 30 min., la disolución se concentró. El residuo se diluyó con diclorometano, y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con dos porciones de diclorometano, y los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se disolvió en diclorometano (5 ml), y se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml), y la disolución se agitó durante 18 horas hasta la eliminación total del grupo boc. La reacción se concentró y se diluyó con diclorometano, y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con dos porciones de diclorometano, y los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con 1% de NH₄OH y 5% MeOH en diclorometano. El producto puro se obtuvo y se disolvió en diclorometano, en el que se añadieron 650 µl de HCl 1M en éter. El disolvente se eliminó, y el producto se aisló como la sal de hidrocloruro para dar el Compuesto 18 (99 mg, rendimiento 52%) como un sólido incoloro. Pureza (HPLC): > 99%; Pureza óptica (HPLC quiral): > 99%; RMN ¹H (400MHz, d₆-DMSO) 1,00-1,16 (m, 6H), 2,25-2,37 (m, 4H), 2,76-2,86 (m, 4H), 3,10-3,22 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,35-3,43 (m, 2H), 4,30 (s, 1H), 6,83-6,86 (m, 1H), 6,63-7,00 (m, 4H), 7,10 (br s, 1H), 7,20 (t, J = 7,81 Hz, 1H), 7,24-7,29 (m, 4H), 7,41 (d, J = 8,01 Hz, 2H). [α]_D²⁰ = +0,97° [c 0,310, MeOH].

55

60

65

ES 2 286 474 T3

Compuesto 19

N,N-dietil-4-[{(S)-{3-[etil(fenil)amino]-fenil}(piperazin-1-il)metil]benzamida

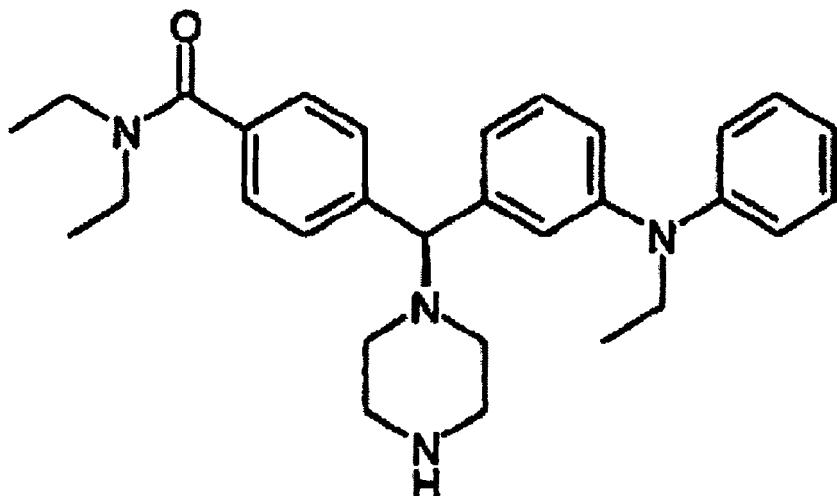
5

10

15

20

25



A una disolución del Intermedio 6a (170 mg) en metanol (3 ml) se añadió acetaldehído (3-4 ml) y decaborano (11 g; 0,3 eq.). La reacción se agitó a 0°C, y, después 6 horas, la disolución se concentró. El residuo se diluyó con diclorometano, y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con dos porciones de diclorometano, y los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se disolvió en diclorometano (5 ml), y se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml), y la disolución se agitó durante 18 horas hasta la eliminación total del grupo boc. La reacción se concentró y se diluyó con diclorometano, y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con dos porciones de diclorometano, y los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con 1% de NH₄OH y 5% de MeOH en diclorometano. El producto puro se obtuvo y se disolvió en diclorometano, en el que se añadieron 650 µl de HCl 1M en éter. El disolvente se eliminó, y el producto se aisló como la sal de hidrocloruro para dar el Compuesto 19 (121 mg, rendimiento 74%) como un sólido incoloro. Pureza (HPLC): > 99%; Pureza óptica (HPLC quiral): > 99%; RMN ¹H (400MHz, CD₃OD) 1,07 (t, J = 6,86 Hz, 3H), 1,12 (t, J = 7,15 Hz, 3H), 1,19 (t, J = 6,86 Hz, 3H), 2,32-2,43 (m, 4H), 2,80-2,87 (m, 4H), 3,20-3,26 (m, 2H), 3,45-3,52 (m, 2H), 3,73 (q, J = 6,86 Hz, 2H), 4,19 (s, 1H), 6,75 (ddd, J = 8,13, 2,47, 0,93 Hz, 1H), 6,87-6,90 (m, 1H), 6,91-6,95 (m, 3H), 7,03 (t, J = 1,96 Hz, 1H), 7,11 (t, J = 7,96 Hz, 1H), 7,19-7,23 (m, 2H), 7,26 d, J = 8,28 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 8,50 Hz, 2H).

45

Compuesto 20

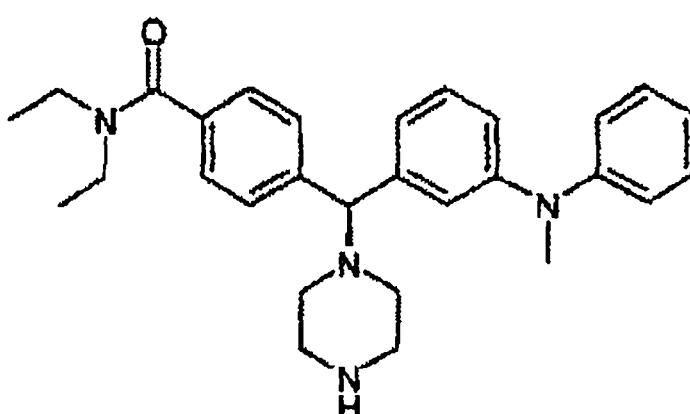
N,N-dietil-4-[{(R)-{3-[metil(fenil)amino]-fenil}(piperazin-1-il)metil]benzamida

50

55

60

65

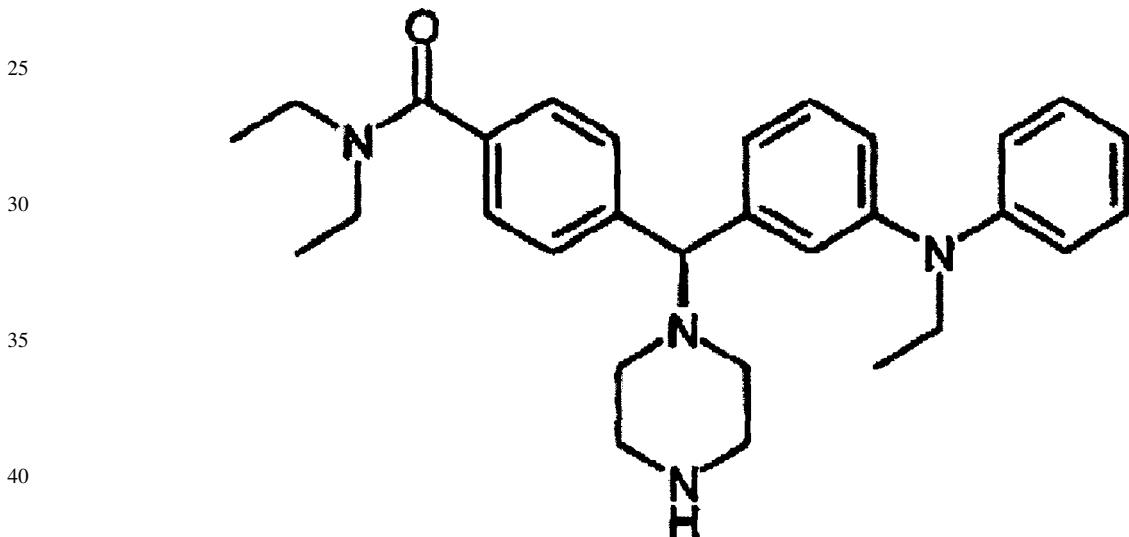


ES 2 286 474 T3

A una disolución del Intermedio 6b (170 mg) en metanol (3 ml) se añadió formaldehído (45 μ l; 2 eq.) y decaborano (11 g; 0,3 eq.). La reacción se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno, y, después 30 min., la disolución se concentró. El residuo se diluyó con diclorometano, y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con dos porciones de diclorometano, y los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se disolvió en diclorometano (5 ml), y se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml), y la disolución se agitó durante 18 horas hasta la eliminación total del grupo boc. La reacción se concentró y se diluyó con diclorometano, y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con dos porciones de diclorometano, y los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con 1% de NH₄OH y 5% de MeOH en diclorometano. El producto puro se obtuvo y se disolvió en diclorometano, en el que se añadieron 200 μ l de HCl 1M en éter. El disolvente se eliminó, y el producto se aisló como la sal de hidrocloruro para dar el Compuesto 20 (129 mg, rendimiento 80%) como un sólido incoloro. Pureza (HPLC): > 99%; Pureza óptica (HPLC quiral): > 99%; RMN ¹H (400MHz, d₆-DMSO) 1,00-1,16 (m, 6H), 2,25-2,37 (m, 4H), 2,76-2,86 (m, 4H), 3,10-3,22 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,35-3,43 (m, 2H), 4,30 (s, 1H), 6,83-6,86 (m, 1H), 6,63-7,00 (m, 4H), 7,10 (br s, 1H), 7,20 (t, J = 7,81 Hz, 1H), 7,24-7,29 (m, 4H), 7,41 (d, J = 8,01 Hz, 2H). [α]_D²⁰ = +2,31° [c 0,368, MeOH].

Compuesto 21

20 N,N-diethyl-4-[(R)-{3-[etil(fenil)amino]-fenil}(piperazin-1-il)metil]benzamida

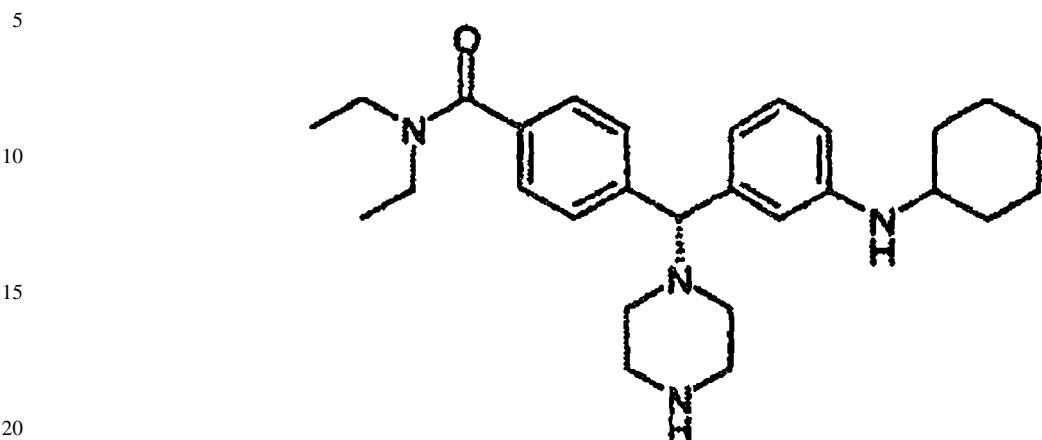


45 A una disolución del Intermedio 6b (171 mg) en metanol (3 ml) se añadió acetaldehído (3-4 ml) y decaborano (11 g; 0,3 eq.). La reacción se agitó a 0°C, y, después 6 horas, la disolución se concentró. El residuo se diluyó con diclorometano, y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con dos porciones de diclorometano, y los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se disolvió en diclorometano (5 ml), y se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml), y la disolución se agitó durante 18 horas hasta la eliminación total del grupo boc. La reacción se concentró y se diluyó con diclorometano, y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con dos porciones de diclorometano, y los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con 1% de NH₄OH y 5% de MeOH en diclorometano. El producto puro se obtuvo y se disolvió en diclorometano, en el que se añadieron 650 μ l de HCl 1M en éter. El disolvente se eliminó, y el producto se aisló como la sal de hidrocloruro para dar el Compuesto 21 (155 mg, rendimiento 81%) como un sólido incoloro. Pureza (HPLC): > 99%; Pureza óptica (HPLC quiral): > 99%; RMN ¹H (400MHz, CD₃OD) 1,07 (t, J = 6,86 Hz, 3H), 1,12 (t, J = 7,15 Hz, 3H), 1,19 (t, J = 6,86 Hz, 3H), 2,32-2,43 (m, 4H), 2,80-2,87 (m, 4H), 3,20-3,26 (m, 2H), 3,45-3,52 (m, 2H), 3,73 (q, J = 6,86 Hz, 2H), 4,19 (s, 1H), 6,75 (ddd, J = 8,13, 2,47, 0,93 Hz, 1H), 6,87-6,90 (m, 1H), 6,91-6,95 (m, 3H), 7,03 (t, J = 1,96 Hz, 1H), 7,11 (t, J = 7,96 Hz, 1H), 7,19-7,23 (m, 2H), 7,26 d, J = 8,28 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 8,50 Hz, 2H).

ES 2 286 474 T3

Compuesto 22

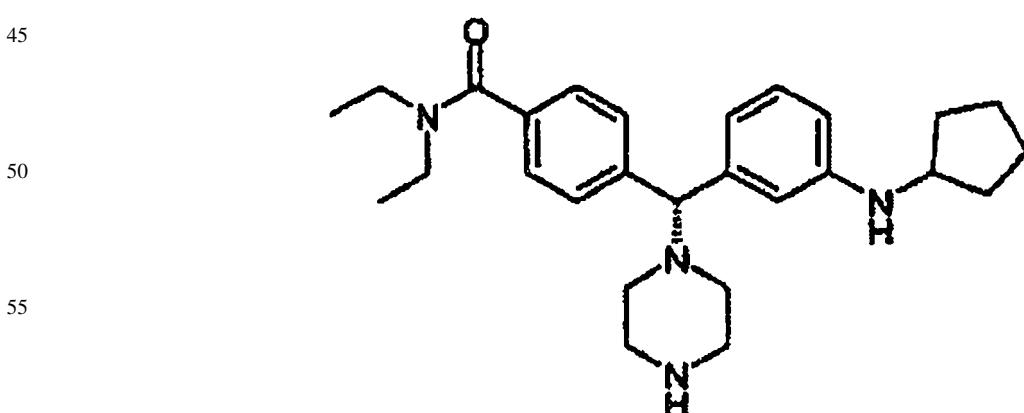
4-[(R*)-{3-[*(ciclohexilmetil)amino*]fenil}-(*piperazin-1-il)metil*]-*N,N-dietilbenzamida**



A una disolución del Intermedio 5b (106 mg) en 1,2-dicloroetano (2 ml) se añadió ciclohexanona (35 μ l; 1,5 eq.) y triacetoxiborohidruro de sodio (72 g; 1,5 eq.). La reacción se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno. Después de 18 horas, la reacción se concentró y se diluyó con diclorometano, y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y se concentró. El producto se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con 30% de acetona en hexano, y las fracciones puras recogidas se concentraron. El producto resultante se disolvió en diclorometano (5 ml), y se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml), y la disolución se agitó durante 18 horas hasta la eliminación total del grupo boc. La reacción se concentró y se diluyó con diclorometano, y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con dos porciones de diclorometano, y los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa, eluyendo con 12% hasta 45% de acetonitrilo en agua que contiene 0,1% de ácido trifluoroacético. El producto se obtuvo como la sal del ácido trifluoroacético, y se liofilizó para dar el Compuesto 22 (41 mg, rendimiento 23%) como un sólido incoloro. Pureza (HPLC): > 99%; Pureza óptica (HPLC quiral): > 99%; RMN 1 H (400MHz, CD₃OD) 1,06 (t, J = 7,42 Hz, 3H), 1,19 (t, J = 6,93 Hz, 3H), 1,22-1,39 (m, 5H), 1,62-1,69 (m, 1H), 1,76-1,83 (m, 2H), 1,84-1,94 (m, 2H), 2,58-2,67 (m, 4H), 3,17-3,26 (m, 6H), 3,32-3,39 (m, 1H), 3,45-3,52 (m, 2H), 4,54 (s, 1H), 7,14 (ddd, J = 7,61, 2,18, 1,16 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,44 Hz, 2H), 7,43 (t, J = 7,66 Hz, 2H), 7,45-7,49 (m, 1H), 7,53 (d, J = 8,19 Hz). Encontrado: C, 54,10; H, 6,13; N, 7,77. $C_{28}H_{40}N_4O \times 0,7 H_2O \times 2,3 CF_3COOH$ tiene C, 54,12; H, 6,09; N, 7,74%. $[\alpha]_D^{20} = -6,39^\circ$ [c 0,939, MeOH].

Compuesto 23

4-[(R*)-{3-(*ciclopentilamino*)fenil}-(*piperazin-1-il)metil*]-*N,N-dietilbenzamida**



A una disolución del Intermedio 5b (116 mg) en metanol (3 ml) se añadió ciclopantanona (24 μ l; 1,1 eq.) y decaborano (10 g; 0,3 eq.). La reacción se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno. Después de 18 horas, el disolvente se evaporó, y el producto bruto se disolvió en diclorometano y se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml) a la reacción, y se agitó durante 18 horas hasta la eliminación total del grupo boc. La reacción se diluyó con diclorometano, y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con dos porciones de diclorometano, y los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa, eluyendo con 10% hasta 35% de acetonitrilo en agua que contiene 0,1% de

ES 2 286 474 T3

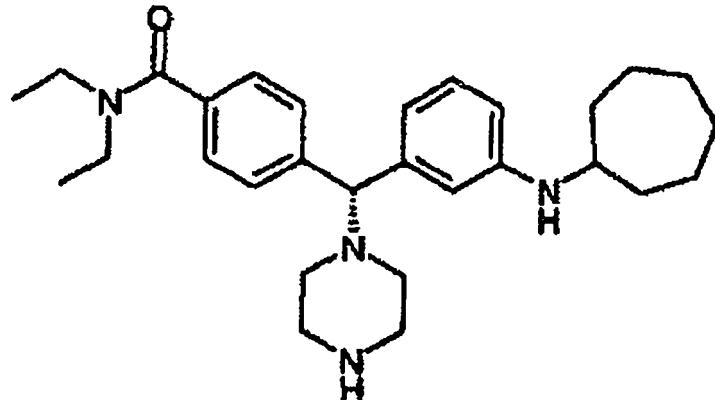
ácido trifluoroacético. El producto se obtuvo como la sal del ácido trifluoroacético, y se liofilizó para dar el Compuesto 23 (70 mg, rendimiento 36%) como un sólido incoloro. Pureza (HPLC): > 99%; Pureza óptica (HPLC quiral): > 99%; RMN ¹H (400MHz, CD₃OD) 1,06 (t, J = 6,64 Hz, 3H), 1,19 (t, J = 6,74 Hz, 3H), 1,60-1,66 (m, 4H), 1,74-1,80 (m, 2H), 1,90-1,96 (m, 2H), 2,60-2,66 (m, 4H), 3,18-3,27 (m, 6H), 3,45-3,52 (m, 2H), 3,81-3,92 (m, 1H), 4,54 (s, 1H), 7,14 (dt, J = 7,32, 1,90 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,40 Hz, 2H), 7,38-7,46 (m, 3H), 7,53, (d, J = 8,20 Hz, 2H). Encontrado: C, 52,17; H, 5,68; N, 7,63. C₂₇H₃₈N₄O x 0,6 H₂O x 2,6 CF₃COOH tiene C, 53,13; H, 5,68; N, 7,55%. [α]_D²⁰ = -7,44° [c 0,806, MeOH].

Compuesto 24

10

4-[(R)-[3-(cicloheptilamino)fenil]-(piperazin-1-il)metil]-N,N-dietilbenzamida

15



20

25

30

A una disolución del Intermedio 5b (95 mg) en metanol (3 ml) se añadió cicloheptanona (26 µl; 1,1 eq.) y decaborano (7,4 g; 0,3 eq.). La reacción se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno. Después de 18 horas, el disolvente se evaporó, y el producto bruto se disolvió en diclorometano y se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml) a la reacción, y se agitó durante 18 horas hasta la eliminación total del grupo boc. La reacción se diluyó con diclorometano, y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con dos porciones de diclorometano, y los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa, eluyendo con 10% hasta 35% de acetonitrilo en agua que contiene 0,1% de ácido trifluoroacético. El producto se obtuvo como la sal del ácido trifluoroacético, y se liofilizó para dar el Compuesto 24 (55 mg, rendimiento 34%) como un sólido incoloro. Pureza (HPLC): > 99%; Pureza óptica (HPLC quiral): > 99%; RMN ¹H (400MHz, CD₃OD) 1,06 (t, J = 6,54 Hz, 3H), 1,19 (t, J = 6,64 Hz, 3H), 1,40-1,49 (m, 2H), 1,53-1,63 (m, 6H), 1,65-1,75 (m, 2H), 1,89-1,97 (m, 2H), 2,60-2,66 (m, 4H), 3,18-3,26 (m, 6H), 3,45-3,52 (m, 2H), 3,52-3,59 (m, 1H), 4,54 (s, 1H), 7,13 (dt, J = 7,37, 1,68 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,40 Hz, 2H), 7,38-7,47 (m, 3H), 7,53 (d, J = 8,20 Hz, 2H). Encontrado: C, 54,35; H, 5,98; N, 7,57. C₂₉H₄₂N₄O x 0,2 H₂O x 2,5 CF₃COOH tiene C, 54,35; H, 6,02; N, 7,46%. [α]_D²⁰ = -7,70° [c 0,649, MeOH].

35

40

45

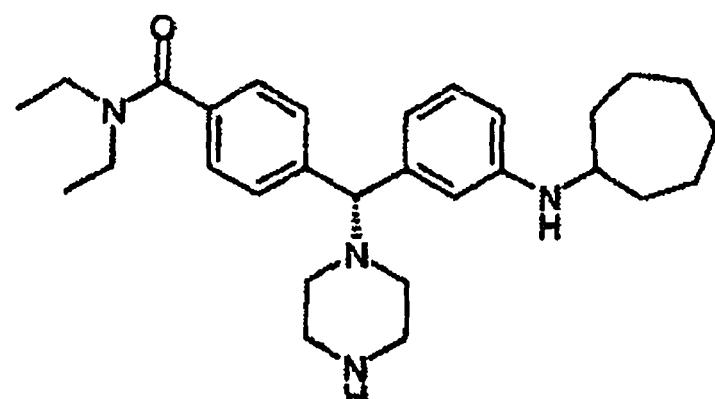
Compuesto 25

4-[(R)-[3-(cyclooctylamino)phenyl]-(piperazin-1-yl)methyl]-N,N-diethylbenzamide

50

55

60



65

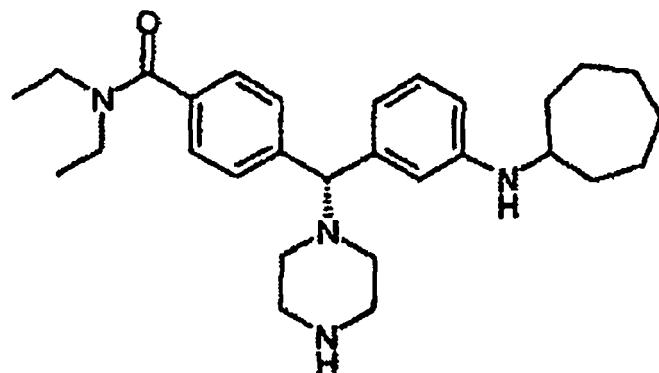
A una disolución del Intermedio 5b (148 mg) en metanol (3 ml) se añadió ciclooctanona (48 g; 1,2 eq.) y decaborano (11 g; 0,3 eq.). La reacción se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno. Después de 18 horas, el disolvente se evaporó, y el producto bruto se disolvió en diclorometano y se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml) a la reacción,

ES 2 286 474 T3

y se agitó durante 18 horas hasta la eliminación total del grupo boc. La reacción se diluyó con diclorometano, y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con dos porciones de diclorometano, y los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa, eluyendo con 15% hasta 35% de acetonitrilo en agua que contiene 0,1% de ácido trifluoroacético. El producto se obtuvo como la sal del ácido trifluoroacético, y se liofilizó para dar el Compuesto 25 (88 mg, rendimiento 34%) como un sólido incoloro. Pureza (HPLC): > 99%; Pureza óptica (HPLC quiral): > 99%; RMN ¹H (400MHz, CD₃OD) 1,06 (t, J = 6,74 Hz, 3H), 1,19 (t, J = 6,69 Hz, 3H), 1,40-1,52 (m, 3H), 1,52-1,60 (m, 4H), 1,60-1,76 (m, 5H), 180-190 (m, 2H), 2,58-2,66 (m, 4H), 3,18-3,25 (m, 6H), 3,45-3,53 (m, 2H), 3,61-3,66 (m, 1H), 4,56 (s, 1H), 7,20 (ddd, J = 7,81, 2,15, 0,98 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,47 Hz, 2H), 7,45 (t, J = 7,81 Hz, 2H), 7,49 (br s, 1H), 7,51-7,55 (m, 3H). Encontrado: C, 54,26; H, 6,10; N, 7,24: C₃₀H₄₄N₄O x 0,3 H₂O x 2,6 CF₃COOH tiene C, 54,30; H, 6,11; N, 7,20%. [α]_D²⁰ = -8,86° [c 0,700, MeOH].

Compuesto 26

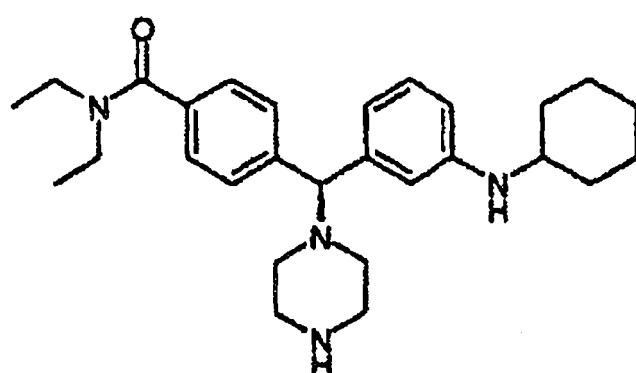
15 4-[*(R)*-[3-(cyclononilamino)fenil](piperazin-1-il)metil]-N,N-dietilbenzamida



A una disolución del Intermedio 5b (106 mg) en metanol (3 ml) se añadió ciclononanona (40 µl; 1,2 eq.) y decaborano (8 g; 0,3 eq.). La reacción se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno. Después de 18 horas, la reacción se concentró y se diluyó con diclorometano, y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y se concentró. El producto se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con 35% de acetona en hexano, y las fracciones puras recogidas se concentraron. El producto resultante se disolvió en diclorometano (5 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml), y la disolución se agitó durante 18 horas hasta la eliminación total del grupo boc. La reacción se concentró y se diluyó con diclorometano, y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con dos porciones de diclorometano, y los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa, eluyendo con 15% hasta 35% de acetonitrilo en agua que contiene 0,1% de ácido trifluoroacético. El producto se obtuvo como la sal del ácido trifluoroacético, y se liofilizó para dar el Compuesto 26 (64 mg, rendimiento 34%) como un sólido incoloro. Pureza (HPLC): > 99%; Pureza óptica (HPLC quiral): > 99%; RMN ¹H (400MHz, CD₃OD) 1,00-1,10 (m, 3H), 1,15-1,23 (m, 3H), 1,31-1,45 (m, 4H), 1,45-1,55 (m, 6H), 1,55-1,68 (m, 2H), 1,70-1,83 (m, 4H), 2,55-2,70 (m, 4H), 3,15-3,25 (m, 6H), 3,43-3,54 (m, 2H), 3,63-3,70 (m, 1H), 4,56 (s, 1H), 7,18-7,25 (m, 1H), 7,28-7,34 (m, 2H), 7,45-7,50 (m, 1H), 7,51-7,56 (m, 4H). Encontrado: C, 54,34; H, 6,29; N, 7,06. C₃₁H₄₆N₄O x 0,7 H₂O x 2,6 CF₃COOH tiene C, 54,36; H, 6,30; N, 7,01%. [α]_D²⁰ = -10,40° [c 0,625, MeOH].

Compuesto 27

50 4-[*(S)*-[3-(ciclohexilamino)fenil](piperazin-1-il)metil]-N,N-dietilbenzamida



A una disolución del Intermedio 5a (94 mg) en metanol (3 ml) se añadió ciclohexanona (23 μ l; 1,1 eq.) y decaborano (7,4 g; 0,3 eq.). La reacción se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno. Después de 18 horas, el disolvente se evaporó, y el producto bruto se disolvió en diclorometano y se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml) a la reacción, y se agitó durante 18 horas hasta la eliminación total del grupo boc. La reacción se diluyó con diclorometano, y se 5 lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con dos porciones de diclorometano, y los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa, eluyendo con 12% hasta 40% de acetonitrilo en agua que contiene 0,1% de ácido trifluoroacético. El producto se obtuvo como la sal del ácido trifluoroacético, y se liofilizó para dar el Compuesto 27 (74 mg, rendimiento 46%) como un sólido incoloro. Pureza (HPLC): > 99%; Pureza óptica (HPLC quiral): > 99%;
10 RMN 1 H (400MHz, CD₃OD) 1,06 (t, J = 7,42 Hz, 3H), 1,19 (t, J = 6,93 Hz, 3H), 1,22-1,39 (m, 5H), 1,62-1,69 (m, 1H), 1,76-1,83 (m, 2H), 1,84-1,94 (m, 2H), 2,58-2,67 (m, 4H), 3,17-3,26 (m, 6H), 3,32-3,39 (m, 1H), 3,45-3,52 (m, 2H), 4,55 (s, 1H), 7,14 (ddd, J = 7,61, 2,18, 1,16 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,44 Hz, 2H), 7,43 (t, J = 7,66 Hz, 2H), 7,45-7,49 (m, 1H), 7,53 (d, J = 8,19 Hz, 2H). Encontrado: C, 53,79; H, 5,91; N, 7,66. C₂₈H₄₀N₄O x 0,2 H₂O x 2,5 CF₃COOH tiene
15 C, 53,76; H, 5,86; N, 7,60%. [α]_D²⁰ = +7,44° [c 0,632, MeOH].

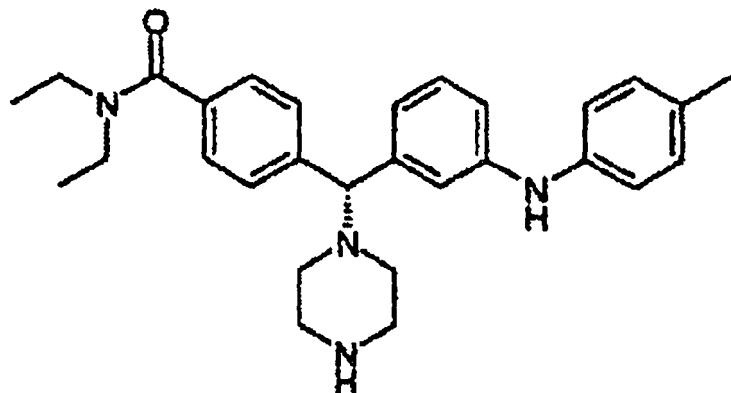
15

Compuesto 28

20

N,N-dietil-4-[(R)-{3-[{(4-metilfenil)amino]-fenil}(piperazin-1-il)metil]benzamida

25



30

35

55

60

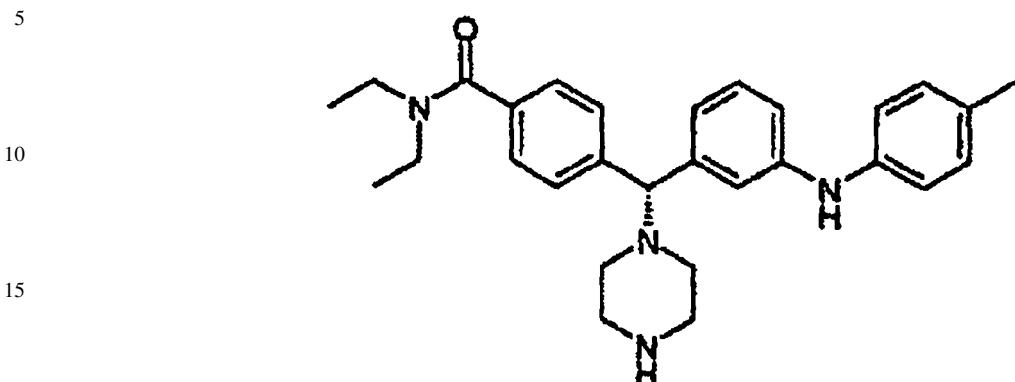
65

A una disolución del Intermedio 5b (108 mg) en tolueno (2 ml) se añadió 4-bromotolueno (51 g; 1,3 eq.), Pd₂(dba)₃ (25 g; 0,04 eq.), terc-butóxido de sodio (93 g; 1,4 eq.) y BINAP (34 g; 0,08 eq.). La disolución se calentó en el microondas, en un tubo cerrado herméticamente, durante 5 min. a 110°C. La mezcla resultante se filtró a través de celita, y se concentró. El bruto se purificó mediante una MPLC de fase normal con una columna de gel de sílice desechable (40 g); eluyendo con 40% hasta 60% de acetato de etilo en hexano. La fracción pura se recogió y se concentró para dar una espuma amarilla. El producto resultante se disolvió en diclorometano (5 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml), y la disolución se agitó durante 18 horas hasta la eliminación total del grupo boc. La reacción se concentró y se diluyó con diclorometano, y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con dos porciones de diclorometano, y los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron hasta alrededor de 2 ml de disolvente. En la disolución se añadieron 475 μ l de HCl 1M en éter, y el disolvente se eliminó y el producto se aisló como la sal de hidrocloruro para dar el Compuesto 28 (62 mg, rendimiento 59%) como un sólido beige. Pureza (HPLC): > 99%; Pureza óptica (HPLC quiral): > 99%; RMN 1 H (400MHz, CD₃OD) 1,07 (t, J = 6,88 Hz, 3H), 1,20 (t, J = 6,83 Hz, 3H), 2,24 (s, 3H), 3,00-3,16 (m, 3H), 3,18-3,26 (m, 3H), 3,42-3,53 (m, 6H), 6,91 (br s, 1H), 6,93 (d, J = 8,30 Hz, 2H), 7,00 (br s, 1H), 7,04 (d, J = 8,29 Hz, 2H), 7,18 (t, J = 7,91 Hz, 1H), 7,22 (br s, 1H), 7,39 (d, J = 7,91 Hz, 2H), 7,72 (d, J = 7,22 Hz, 2H). Encontrado: C, 62,07; H, 6,92; N, 9,42. C₂₉H₃₆N₄O x 2,9 HCl x 0,3 C₄H₁₀O tiene C, 62,05; H, 7,22 N, 9,58%. [α]_D²⁰ = -4,04° [c 0,339, MeOH].

ES 2 286 474 T3

Compuesto 29

N,N-dietil-4-[(S)-{3-[(4-metilfenil)amino]fenil}(piperazin-1-il)metil]benzamida



20 A una disolución del Intermedio 5a (101 mg) en tolueno (2 ml) se añadió 4-bromotolueno (48 g; 1,3 eq.), Pd₂(dba)₃ (8,2 g; 0,04 eq.), terc-butóxido de sodio (29 g; 1,4 eq.) y BINAP (11 g; 0,08 eq.). La disolución se calentó en el microondas, en un tubo cerrado herméticamente, durante 5 min. a 110°C. La mezcla resultante se filtró a través de celita, y se concentró. El bruto se purificó mediante una MPLC de fase normal con una columna de gel de sílice desechable (40 g); eluyendo con 40% hasta 60% de acetato de etilo en hexano. La fracción pura se recogió y se concentró para dar una espuma amarilla. El producto resultante se disolvió en diclorometano (5 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml), y la disolución se agitó durante 18 horas hasta la eliminación total del grupo boc. La reacción se concentró y se diluyó con diclorometano, y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con dos porciones de diclorometano, y los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron hasta alrededor de 2 ml de disolvente. En la disolución se añadieron 490 µl de HCl 1M en éter, y el disolvente se eliminó y el producto se aisló como la sal de hidrocloruro para dar el Compuesto 29 (67 mg, rendimiento 68%) como un sólido beige. Pureza (HPLC): > 99%; Pureza óptica (HPLC quiral): > 99%; RMN ¹H (400MHz, CD₃OD) 1,07 (t, J = 6,88 Hz, 3H), 1,20 (t, J = 6,83 Hz, 3H), 2,24 (s, 3H), 3,00-3,16 (m, 3H), 3,18-3,26 (m, 3H), 3,42-3,53 (m, 6H), 6,91 (br s, 1H), 6,93 (d, J = 8,30 Hz, 2H), 7,00 (br s, 1H), 7,04 (d, J = 8,29 Hz, 2H), 7,18 (t, J = 7,91 Hz, 1H), 7,22 (br s, 1H), 7,39 (d, J = 7,91 Hz, 2H), 7,72 (d, J = 7,22 Hz, 2H). Encontrado: C, 61,50; H, 6,97; N, 9,43. C₂₉H₃₆N₄O x 0,1 H₂O x 3,0 HCl 0,3 C₄H₁₀O tiene C, 61,47; H, 7,21; N, 9,50%. [α]_D²⁰ = +3,03° [c 0,343, MeOH].

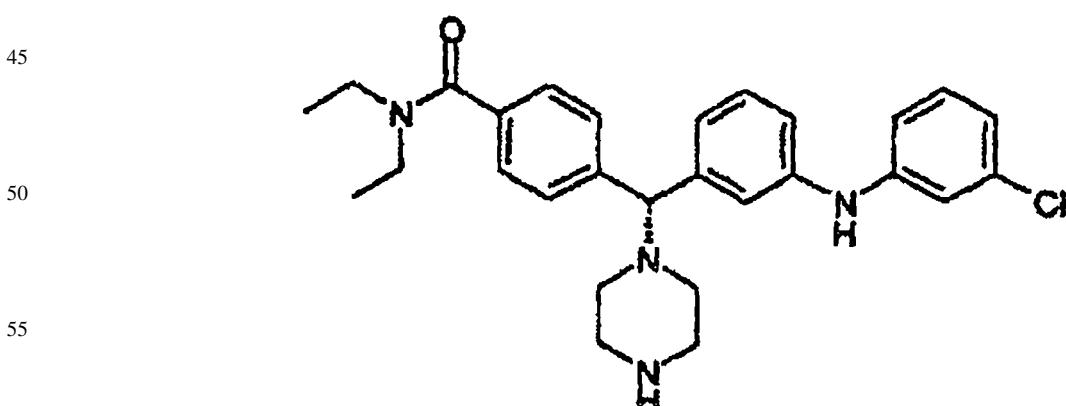
25

30

35

Compuesto 30

4-[(R)-{3-[(3-clorofenil)amino]fenil}-(piperazin-1-il)metil]-N,N-dietilbenzamida



60 A una disolución del Intermedio 5b (108 mg) en tolueno (2 ml) se añadió 3-cloro-bromobenceno (35 µl; 1,3 eq.), Pd₂(dba)₃ (8,2 g; 0,04 eq.), terc-butóxido de sodio (31 g; 1,4 eq.) y BINAP (11 g; 0,08 eq.). La disolución se calentó en el microondas, en un tubo cerrado herméticamente, durante 5 min., a 110°C. La mezcla resultante se filtró a través de celita, y se concentró. El bruto se purificó mediante una MPLC de fase normal con una columna de gel de sílice desechable (40 g); eluyendo con 40% hasta 60% de acetato de etilo en hexano. La fracción pura se recogió y se concentró para una dar espuma amarilla. El producto resultante se disolvió en diclorometano (5 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml), y la disolución se agitó durante 18 horas hasta la eliminación total del grupo boc. La reacción se concentró y se diluyó con diclorometano, y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La fase acuosa se

65

ES 2 286 474 T3

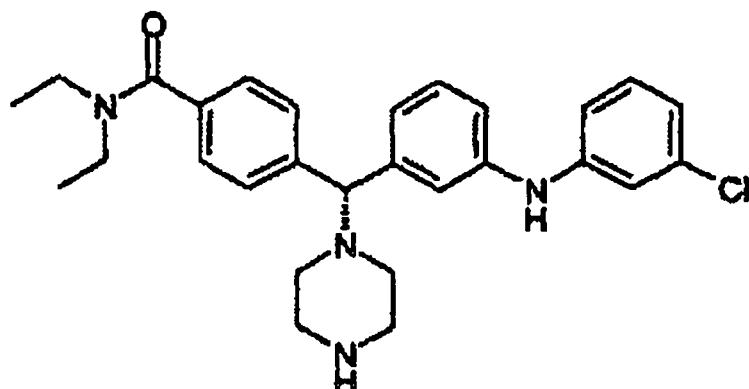
extrajo con dos porciones de diclorometano, y los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron hasta alrededor de 2 ml de disolvente. En la disolución se añadieron 560 μ l de HCl 1M en éter, y el disolvente se eliminó y el producto se aisló como la sal de hidrocloruro para dar el Compuesto 30 (77 mg, rendimiento 70%) como un sólido beige. Pureza (HPLC): > 99%; Pureza óptica (HPLC quiral): > 99%; RMN 1 H (400MHz, CD₃OD) 1,07 (t, J = 6,40 Hz, 3H), 1,20 (t, J = 6,64 Hz, 3H), 3,05-3,27 (m, 6H), 3,43-3,57 (m, 6H), 6,80 (dd, J = 8,01, 1,27 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 8,15, 1,51 Hz, 1H), 6,99 (t, J = 2,00 Hz, 1H), 7,00-7,04 (m, 1H), 7,13-7,17 (m, 2H), 7,27 (t, J = 7,76 Hz, 1H), 7,39 (br s, 1H), 7,41 (d, J = 7,81 Hz, 2H), 7,75 (d, J = 6,74 Hz, 2H). Encontrado: C, 58,16; H, 6,39; N, 9,10. C₂₈H₃₃N₄OCl x 2,9 HCl x 0,40 C₄H₁₀O tiene C, 58,05; H, 6,57; N, 9,15%. $[\alpha]_D^{20} = -17,37^\circ$ [c 0,499, MeOH].

10

Compuesto 31

4-[(S)-{3-[{(3-clorofenil)amino]fenil}-(piperazin-1-il)metil]-N,N-dietilbenzamida}

15

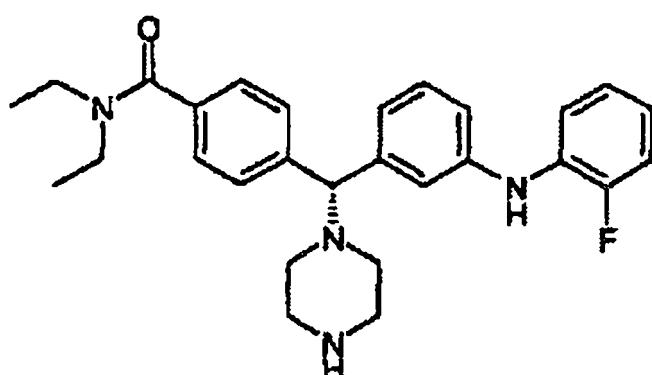


A una disolución del Intermedio 5a (103 mg) en tolueno (2 ml) se añadió 3-cloro-bromobenceno (34 μ l; 1,3 eq.), Pd₂(dba)₃ (8,2 g; 0,04 eq.), terc-butóxido de sodio (29 g; 1,4 eq.) y BINAP (11 g; 0,08 eq.). La disolución se calentó en el microondas, en un tubo cerrado herméticamente, durante 5 min. a 110°C. La mezcla resultante se filtró a través de celita, y se concentró. El bruto se purificó mediante una MPLC de fase normal con una columna de gel de sílice desechable (40 g); eluyendo con 40% hasta 60% de acetato de etilo en hexano. La fracción pura se recogió y se concentró para dar una espuma amarilla. El producto resultante se disolvió en diclorometano (5 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml), y la disolución se agitó durante 18 horas hasta la eliminación total del grupo boc. La reacción se concentró y se diluyó con diclorometano, y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con dos porciones de diclorometano, y los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron hasta alrededor de 2 ml de disolvente. En la disolución se añadieron 560 μ l de HCl 1M en éter, y el disolvente se eliminó y el producto se aisló como la sal de hidrocloruro para dar el Compuesto 30 (77 mg, rendimiento 73%) como un sólido beige. Pureza (HPLC): > 99%; Pureza óptica (HPLC quiral): > 99%; RMN 1 H (400MHz, CD₃OD) 1,07 (t, J = 6,40 Hz, 3H), 1,20 (t, J = 6,64 Hz, 3H), 3,05-3,27 (m, 6H), 3,43-3,57 (m, 6H), 6,80 (dd, J = 8,01, 1,27 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 8,15, 1,51 Hz, 1H), 6,99 (t, J = 2,00 Hz, 1H), 7,00-7,04 (m, 1H), 7,13-7,17 (m, 2H), 7,27 (t, J = 7,76 Hz, 1H), 7,39 (br s, 1H), 7,41 (d, J = 7,81 Hz, 2H), 7,75 (d, J = 6,74 Hz, 2H). $[\alpha]_D^{20} = +20,77^\circ$ [c 0,467, MeOH].

50 Compuesto 32

4-[(R)-{3-[{(2-fluorofenil)amino]fenil}-(piperazin-1-il)metil]-N,N-dietilbenzamida}

55

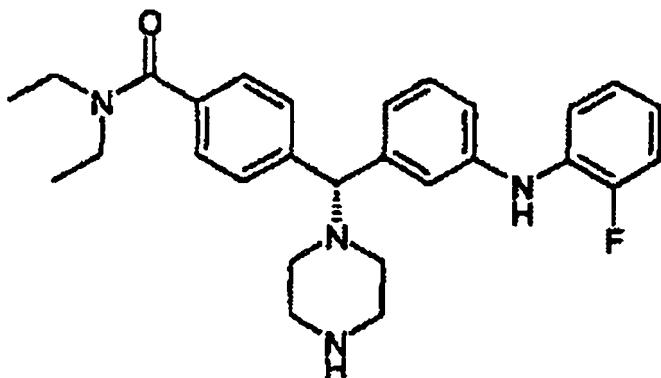


ES 2 286 474 T3

A una disolución del Intermedio 5b (131 mg) en tolueno (2 ml) se añadió 2-fluoro-bromobenceno (40 μ l; 1,3 eq.), Pd₂(dba)₃ (10 g; 0,04 eq.), terc-butóxido de sodio (37 g; 1,4 eq.) y BINAP (13 g; 0,08 eq.). La disolución se calentó en el microondas, en un tubo cerrado herméticamente, durante 5 min. a 110°C. La mezcla resultante se filtró a través de celita, y se concentró. El bruto se purificó mediante una MPLC de fase normal con una columna de gel de sílice desecharable (40 g); eluyendo con 40% hasta 60% de acetato de etilo en hexano. La fracción pura se recogió y se concentró para dar una espuma amarilla. El producto resultante se disolvió en diclorometano (5 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml), y la disolución se agitó durante 18 horas hasta la eliminación total del grupo boc. La reacción se concentró y se diluyó con diclorometano, y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con dos porciones de diclorometano, y los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, 5 se filtraron y se concentraron hasta alrededor de 2 ml de disolvente. En la disolución se añadieron 631 μ l de HCl 1M en éter, y el disolvente se eliminó y el producto se aisló como la sal de hidrocloruro para dar el Compuesto 32 (83 mg, rendimiento 64%) como un sólido beige. Pureza (HPLC): > 99%; Pureza óptica (HPLC quiral): > 99%; RMN ¹H (400MHz, CD₃OD) 1,07 (t, J = 6,25 Hz, 3H), 1,20 (t, J = 7,08 Hz, 3H), 3,05-3,17 (m, 2H), 3,18-3,25 (m, 4H), 3,40-10 3,55 (m, 6H), 6,87-6,96 (m, 2H), 7,01-7,06 (m, 1H), 7,06-7,14 (m, 2H), 1,18-7,25 (m, 3H), 7,40 (d, J = 7,81 Hz, 2H), 15 7,74 (d, J = 7,13 Hz, 2H). Encontrado: C, 59,59; H, 6,56; N, 9,29. C₂₈H₃₃FN₄O x 2,9 HCl x 0,4 C₄H₁₀O tiene C, 59,65; H, 6,75; N, 9,40%. [α]_D²⁰ = +2,59° [c 0,617, MeOH].

Compuesto 33

20 4-[(S)-{3-[(2-fluorofenil)amino]fenil}-(piperazin-1-il)metil]-N,N-dietilbenzamida



40 A una disolución del Intermedio 5a (99 mg) en tolueno (2 ml) se añadió 2-fluorobromobenceno (30 μ l; 1,3 eq.), Pd₂(dba)₃ (7 g; 0,04 eq.), terc-butóxido de sodio (28 g; 1,4 eq.) y BINAP (11 g; 0,08 eq.). La disolución se calentó en el microondas, en un tubo cerrado herméticamente, durante 5 min. a 110°C. La mezcla resultante se filtró a través de celita, y se concentró. El bruto se purificó mediante una MPLC de fase normal con una columna de gel de sílice desecharable (40 g); eluyendo con 40% hasta 60% de acetato de etilo en hexano. La fracción pura se recogió y se concentró para dar una espuma amarilla. El producto resultante se disolvió en diclorometano (5 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml), y la disolución se agitó durante 18 horas hasta la eliminación total del grupo boc. La reacción se concentró y se diluyó con diclorometano, y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con dos porciones de diclorometano, y los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, 45 se filtraron y se concentraron hasta alrededor de 2 ml de disolvente. En la disolución se añadieron 460 μ l de HCl 1M en éter, y el disolvente se eliminó y el producto se aisló como la sal de hidrocloruro para dar el Compuesto 33 (61 mg, rendimiento 63%) como un sólido beige. Pureza (HPLC): > 99%; Pureza óptica (HPLC quiral): > 99%; RMN ¹H (400MHz, CD₃OD) 1,07 (t, J = 6,25 Hz, 3H), 1,20 (t, J = 7,08 Hz, 3H), 3,05-3,17 (m, 2H), 3,18-3,25 (m, 4H), 3,40-3,55 (m, 6H), 6,87-6,96 (m, 2H), 7,01-7,06 (m, 1H), 7,06-7,14 (m, 2H), 1,18-7,25 (m, 3H), 7,40 (d, J = 7,81 Hz, 2H), 50 7,74 (d, J = 7,13 Hz, 2H). Encontrado: C, 59,14; H, 6,51; N, 9,41. C₂₉H₄₂N₄O x 3,0 HCl x 0,3 C₄H₁₀O tiene C, 59,22; H, 6,64; N, 9,46%. [α]_D²⁰ = +4,26° [c 0,329, MeOH].

60

65

Compuesto 34

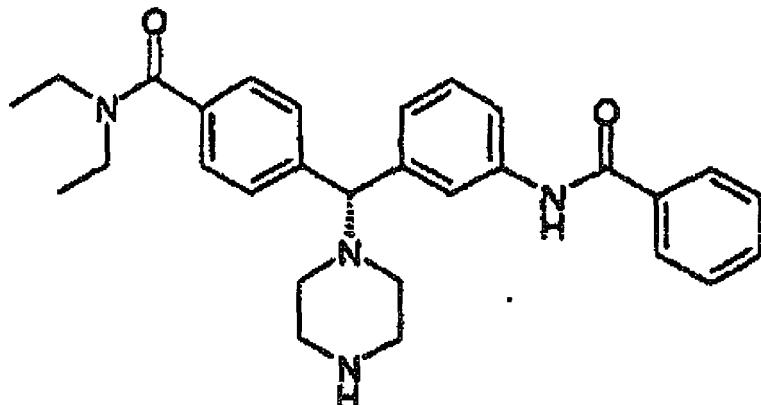
4-[(R)-[3-(benzoilamino)fenil](piperazin-1-il)metil]-N,N-dietilbenzamida

5

10

15

20



A una disolución del Intermedio 5b (150 mg) en diclorometano (10 ml) se añadió anhídrido benzoico (80 g; 1,1 eq.) y trietilamina (139 μ l; 3,1 eq.). La reacción se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno. Después de 18 horas, se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a la reacción, y se agitó durante 18 horas hasta la eliminación total del grupo boc. La reacción se diluyó con diclorometano, y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con dos porciones de diclorometano, y los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa, eluyendo con 10% hasta 40% de acetonitrilo en agua que contiene 0,1% de ácido trifluoroacético. El producto se obtuvo como la sal del ácido trifluoroacético, y se liofilizó para dar el Compuesto 34 (110 mg, rendimiento 49%) como un sólido incoloro. Pureza (HPLC): > 98%; Pureza óptica (HPLC quiral): > 99%; RMN 1 H (400MHz, CD₃OD) 1,08 (t, J = 7,27 Hz 3H), 1,21 (t, J = 6,62 Hz, 3H), 2,6-2,73 (m, 4H), 3,21-3,28 (m, 6H), 3,46-3,54 (m, 2H), 4,49 (s, 1H), 7,21-7,25 (m, 1H), 7,30 (d, J = 8,07 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,57 Hz, 2H), 7,42-7,47 (m, 1H), 7,47-7,53 (m, 3H), 7,55-7,61 (m, 3H), 7,88-7,92 (m, 2H), 7,99-8,02 (m, 1H). Encontrado: C, 57,77; H, 5,61; N, 8,61. C₂₉H₃₄N₄O₂ x 1,6 CF₃CO₂H x 0,9 H₂O tiene C, 57,79; H, 5,63; N, 8,37%. [α]_D²⁰ = -27,83° [c 0,873, MeOH].

25

30

35

Compuesto 35

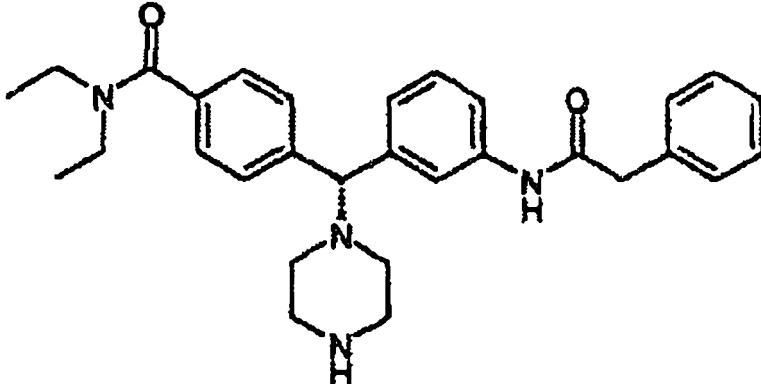
N,N-dietil-4-[(R)-{3-[fenilacetil]amino}-fenil](piperazin-1-il)metil]benzamida

40

45

50

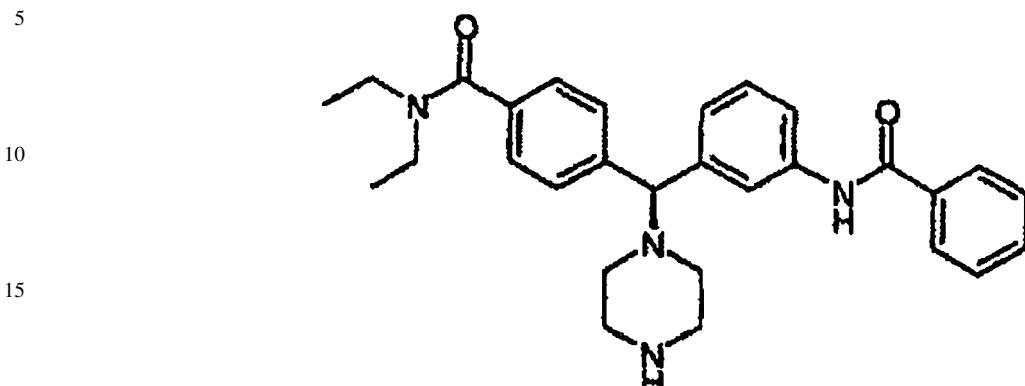
55



A una disolución del Intermedio 5b (120 mg) en diclorometano (8 ml) se añadió cloruro de fenilacetilo (41 μ l; 1,2 eq.) y trietilamina (43 μ l; 1,2 eq.). La reacción se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno. Después de 18 horas, se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a la reacción, y se agitó durante 18 horas hasta la eliminación total del grupo boc. La reacción se diluyó con diclorometano, y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con dos porciones de diclorometano, y los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa, eluyendo con 10% hasta 40% de acetonitrilo en agua que contiene 0,1% de ácido trifluoroacético. El producto se obtuvo como la sal del ácido trifluoroacético, y se liofilizó para dar el Compuesto 35 (46 mg, rendimiento 25%) como un sólido incoloro. Pureza (HPLC): > 99%; Pureza óptica (HPLC quiral): > 99%; RMN 1 H (400MHz, CD₃OD) 1,05 (t, J = 6,81 Hz, 3H), 1,19 (t, J = 6,80 Hz, 3H), 2,50-2,67 (m, 4H), 3,16-3,25 (m, 6H), 3,44-3,52 (m, 2H), 3,63 (s, 2H), 4,41 (s, 1H), 7,12-7,16 (m, 1H), 7,19-7,26 (m, 3H), 7,26-7,33 (m, 6H), 7,52 (d, J = 7,85 Hz, 2H), 7,84-7,87 (m, 1H). Encontrado: C, 60,56; H, 6,08; N, 8,65. C₃₀H₃₆N₄O₂ x 2,4 H₂O x 0,9 CF₃COOH tiene C, 60,58; H, 6,67; N, 8,89%. [α]_D²⁰ = -17,21° [c 0,825, MeOH].

Compuesto 36

4-[(S*)-{3-(benzoilamino)fenil}(piperazin-1-il)metil]-N,N-dietilbenzamida*



A una disolución del Intermedio 5a (111 mg) en piridina (3 ml) se añadió cloruro de benzoilo (31 g; 1,2 eq.). La reacción se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno. Después de 18 horas, la reacción se concentró, y el producto bruto se disolvió en diclorometano y se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a la reacción, y se agitó durante 18 horas hasta la eliminación total del grupo boc. La reacción se diluyó con diclorometano, y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con dos porciones de diclorometano, y los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhídrico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa, eluyendo con 10% hasta 40% de acetonitrilo en agua que contiene 0,1% de ácido trifluoroacético. El producto se obtuvo como la sal del ácido trifluoroacético, y se liofilizó para dar el Compuesto 36 (100 mg, rendimiento 60%) como un sólido incoloro. Pureza (HPLC): > 99%; Pureza óptica (HPLC quiral): > 99%; RMN ¹H (400MHz, CD₃OD)

25

30

35

50

55

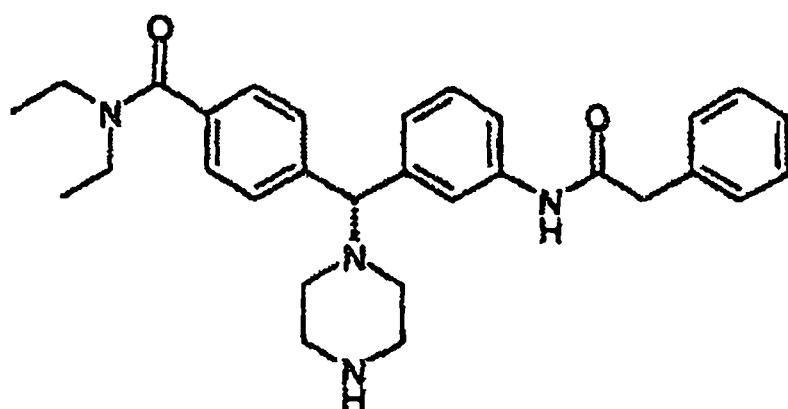
60

65

1,06 (t, J = 6,74 Hz, 3H), 1,19 (t, J = 6,74 Hz, 3H), 2,87-2,99 (m, 4H), 3,18-3,25 (m, 2H), 3,36-3,42 (m, 4H), 3,46-3,53 (m, 2H), 7,33-7,38 (m, 4H), 7,46-7,51 (m, 2H), 7,52-7,58 (m, 2H), 7,69 (d, J = 8,10 Hz, 2H), 7,88-7,92 (m, 2H), 8,02-8,04 (m, 1H). Encontrado: C, 54,19; H, 5,55; N, 7,85. C₂₉H₃₄N₄O₂ x 2,2 H₂O x 1,9 CF₃COOH tiene C, 54,20; H, 5,59; N, 7,71%. [α]_D²⁰ = +16,30° [c 1,550, MeOH].

Compuesto 37

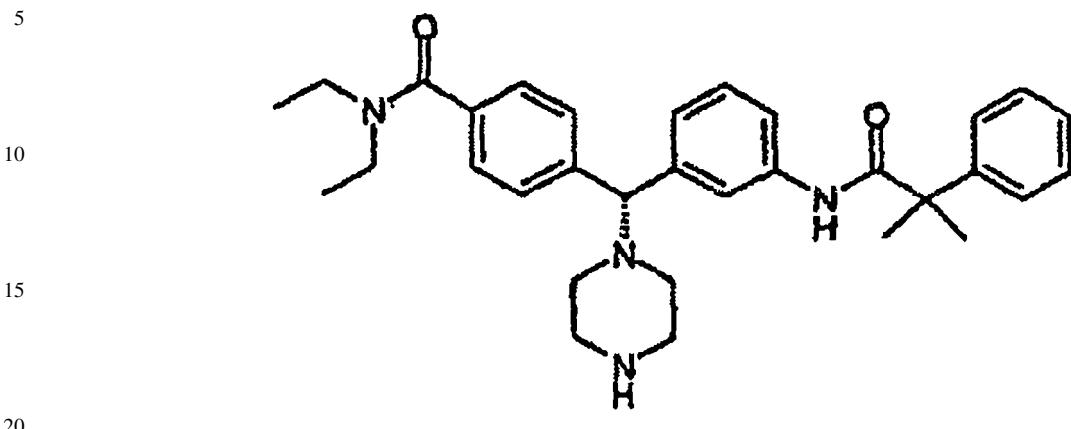
N,N-dietil-4-[(S*)-{3-[*(fenilacetil)amino*]fenil}(piperazin-1-il)metil]benzamida*



A una disolución del Intermedio 5a (101 mg) en diclorometano (8 ml) se añadió cloruro de fenilacetilo (34 µl; 1,2 eq.) y trietilamina (57 µl; 2 eq.). La reacción se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno. Después de 18 horas, se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml) a la reacción, y se agitó durante 18 horas hasta la eliminación total del grupo boc. La reacción se diluyó con diclorometano, y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con dos porciones de diclorometano, y los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhídrico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa, eluyendo con 12% hasta 35% de acetonitrilo en agua que contiene 0,1% de ácido trifluoroacético. El producto se obtuvo como la sal del ácido trifluoroacético, y se liofilizó para dar el Compuesto 37 (67 mg, rendimiento 43%) como un sólido incoloro. Pureza (HPLC): > 99%; Pureza óptica (HPLC quiral): > 99%; RMN ¹H (400MHz, CD₃OD) 1,05 (t, J = 6,74 Hz, 3H), 1,19 (t, J = 6,69 Hz, 3H), 2,52-2,65 (m, 4H), 3,17-3,25 (m, 6H), 3,45-3,53 (m, 2H), 3,63 (s, 2H), 4,41 (s, 1H), 7,13 (dt, J = 7,03, 1,71 Hz, 1H), 7,19-7,26 (m, 3H), 7,26-7,32 (m, 5H), 7,51 (d, J = 8,20 Hz, 2H), 7,85-7,87 (m, 1H). Encontrado: C, 57,21; H, 5,71; N, 7,95. C₃₀H₃₆N₄O₂ x 0,9 H₂O x 1,8 CF₃COOH tiene C, 57,15; H, 5,65; N, 7,93%. [α]_D²⁰ = +21,60° [c 0,375, MeOH].

Compuesto 38

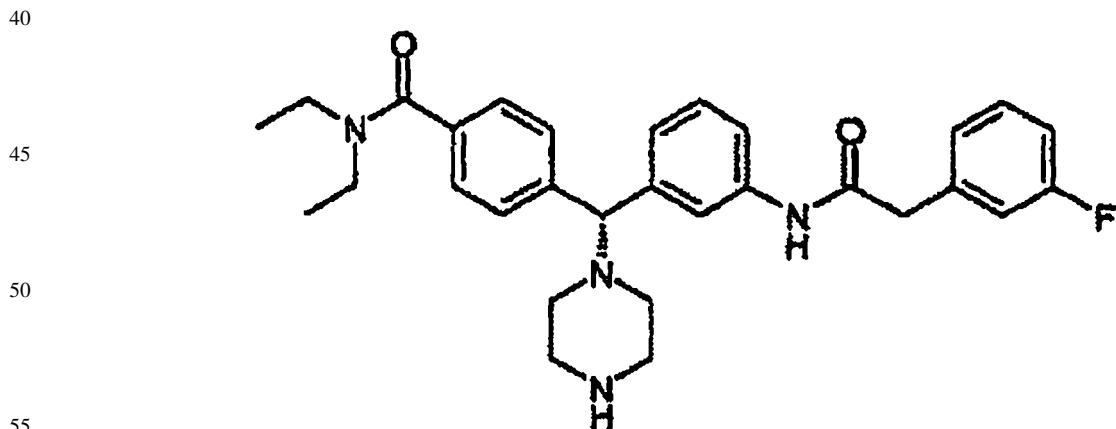
N,N-dietil-4-[(R)-(3-[(2-metil-2-fenil-propanoil)amino]fenil)(piperazin-1-il)metil]benzamida



A una disolución del Intermedio 5b (105 mg) en dimetilformamida (4 ml) se añadió ácido α,α -dimetilfenilacético (74 g; 2 eq.), HATU (156 g; 4 eq.) y N,N-diisopropiletilamina (173 μ l; 4 eq.). La reacción se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno. Después de 18 horas, la reacción se concentró, y el bruto se disolvió en diclorometano (5 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml) a la reacción, y se agitó durante 18 horas hasta la eliminación total del grupo boc. La reacción se diluyó con diclorometano, y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con dos porciones de diclorometano, y los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa, eluyendo con 10% hasta 45% de acetonitrilo en agua que contiene 0,1% de ácido trifluoroacético. El producto se obtuvo como la sal del ácido trifluoroacético, y se liofilizó para dar el Compuesto 38 (51 mg, rendimiento 31%) como un sólido incoloro. Pureza (HPLC): > 99%; Pureza óptica (HPLC quiral): > 99%; RMN 1 H (400MHz, CD₃OD) 1,06 (t, J = 7,66 Hz, 3H), 1,19 (t, J = 6,92 Hz, 3H), 1,58 (s, 6H), 2,53-2,68 (m, 4H), 3,17-3,25 (m, 6H), 3,44-3,53 (m, 2H), 4,40 (s, 1H), 7,11-7,17 (m, 1H), 7,18-7,24 (m, 3H), 7,29 (d, J = 8,34 Hz, 2H), 7,31-7,38 (m, 4H), 7,52 (d, J = 8,22 Hz, 2H), 7,71-7,73 (m, 1H). Encontrado: C, 60,46; H, 6,23; N, 8,18. $C_{32}H_{40}N_4O_2 \times 0,6 H_2O \times 1,5 CF_3COOH$ tiene C, 60,53; H, 6,20; N, 8,07%. $[\alpha]_D^{20} = -8,58^\circ$ [c 0,792, MeOH].

Compuesto 39

N,N-dietil-4-[(R)-(3-[(3-fluorofenil)-acetil]amino)fenil)(piperazin-1-il)metil]benzamida



A una disolución del Intermedio 5b (105 mg) en dimetilformamida (4 ml) se añadió ácido 3-fluoro-fenilacético (76 g; 2 eq.), HATU (141 g; 1,5 eq.) y N,N-diisopropiletilamina (173 μ l; 4 eq.). La reacción se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno. Después de 18 horas, la DMF se concentró, y el bruto se disolvió en diclorometano (5 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml) a la reacción, y se agitó durante 18 horas hasta la eliminación total del grupo boc. La reacción se diluyó con diclorometano, y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con dos porciones de diclorometano, y los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa, eluyendo con 10% hasta 45% de acetonitrilo en agua que contiene 0,1% de ácido trifluoroacético. El producto se obtuvo como la sal del ácido trifluoroacético, y se liofilizó para dar el Compuesto 39 (91 mg, rendimiento 50%) como un sólido incoloro. Pureza (HPLC): > 99%; Pureza óptica (HPLC quiral): > 99%; RMN 1 H (400MHz, CD₃OD) 1,05 (t, J = 6,70 Hz, 3H), 1,19 (t, J = 6,71 Hz, 3H), 2,50-2,69 (m, 4H), 3,15-3,25 (m, 6H), 3,44-3,53 (m, 2H), 3,65 (s, 2H), 4,41 (s, 1H), 6,96 (td, J

ES 2 286 474 T3

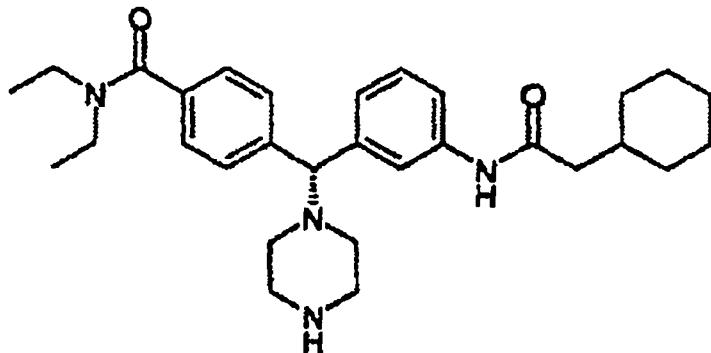
= 8,59, 2,73 Hz, 1H), 7,05-7,12 (m, 1H), 7,12-7,17 (m, 2H), 7,23 (t, J = 7,85 Hz, 1H), 7,25 (t, J = 1,80 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,34 Hz, 2H), 7,28-7,34 (m, 1H), 7,52 (d, J = 8,34 Hz, 2H), 7,86 (t, J = 1,65 Hz, 1H). Encontrado: C, 57,56; H, 5,65; N, 8,21. $C_{30}H_{35}N_4O_2F$ x 1,2 H_2O x 1,4 CF_3COOH tiene C, 57,61; H, 5,72; N, 8,19%. $[\alpha]_D^{20} = -23,52^\circ$ [c 0,863, MeOH].

5

Compuesto 40

4-[{(R)-{3-[{(ciclohexilacetil)amino]fenil}-(piperazin-1-il)metil]-N,N-dietilbenzamida}

10



15

20

25

30

35

40

A una disolución del Intermedio 5b (96 mg) en dimetilformamida (4 ml) se añadió ácido ciclohexilacético (58 g; 2 eq.), HATU (117 g; 1,5 eq.) y N,N-diisopropiletilamina (143 μ l; 4 eq.). La reacción se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno. Después de 18 horas, la reacción se concentró, y el bruto se disolvió en diclorometano (5 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml) a la reacción, y se agitó durante 18 horas hasta la eliminación total del grupo boc. La reacción se diluyó con diclorometano, y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con dos porciones de diclorometano, y los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa, eluyendo con 10% hasta 45% de acetonitrilo en agua que contiene 0,1% de ácido trifluoroacético. El producto se obtuvo como la sal del ácido trifluoroacético, y se liofilizó para dar el Compuesto 40 (59 mg, rendimiento 40%) como un sólido incoloro Pureza (HPLC): > 99%; Pureza óptica (HPLC quiral): > 99%; RMN 1H (400MHz, CD_3OD) 0,95-1,03 (m, 2H), 1,03-1,08 (m, 3H), 1,16-1,21 (m, 3H), 1,22-1,32 (m, 2H), 1,61-1,76 (m, 6H), 1,76-1,85 (m, 1H), 2,19 (d, J = 7,14 Hz, 2H), 2,55-2,67 (m, 4H), 3,18-3,25 (m, 6H), 3,45-3,52 (m, 2H), 4,42 (s, 1H), 7,14 (dt, J = 7,18, 1,59 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 7,66 Hz, 1H), 7,25 (dt, J = 8,02, 1,96 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,20 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 8,30 Hz, 2H). $[\alpha]_D^{20} = -14,43^\circ$ [c 0,420, MeOH].

45

Compuesto 41

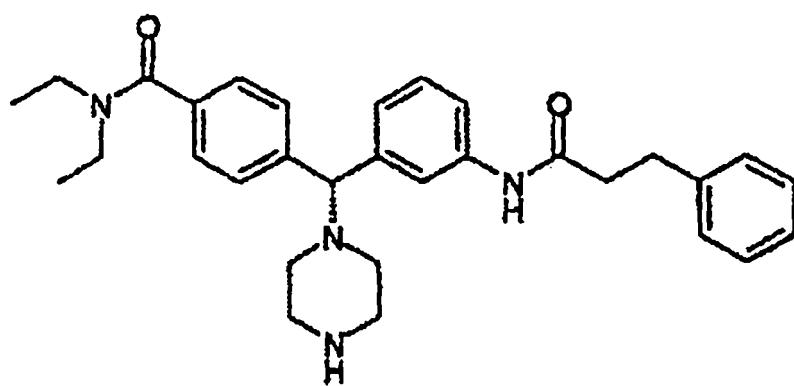
N,N-dietil-4-[{(R)-{3-[{(3-fenilpropanoil)amino]fenil}-(piperazin-1-il)metil]benzamida}

50

55

60

65



A una disolución del Intermedio 5b (128 mg) en dimetilformamida (3 ml) se añadió ácido hidrocínámico (49 g; 1,2 eq.), HATU (156 g; 1,5 eq.) y N,N-diisopropiletilamina (190 μ l; 4 eq.). La reacción se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno. Después de 18 horas, la reacción se concentró, y el bruto se disolvió en diclorometano (5 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml) a la reacción, y se agitó durante 18 horas hasta la eliminación total del grupo boc. La reacción se diluyó con diclorometano, y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con dos porciones de diclorometano, y los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó dos veces mediante cromatografía de fase inversa, eluyendo con 10% hasta 45% de acetonitrilo en agua que contiene 0,1% de ácido trifluoroacético. El producto se obtuvo como la sal del ácido trifluoroacético, y se liofilizó para dar el Compuesto 41 (24 mg, rendimiento 12%) como un sólido incoloro. Pureza

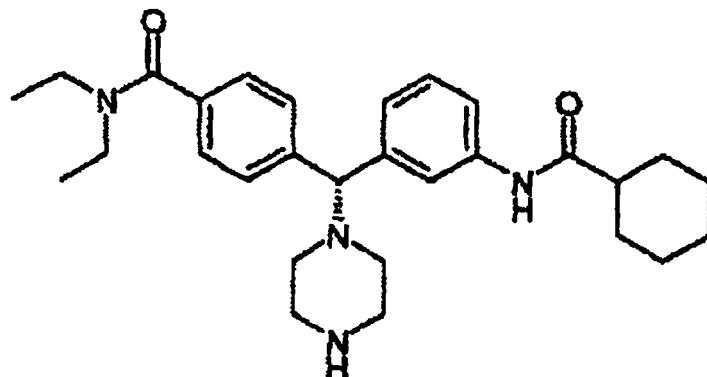
(HPLC): > 99%; Pureza óptica (HPLC quiral): > 99%; RMN ¹H (400MHz, CD₃OD) 1,06 (t, J = 6,64 Hz, 3H), 1,19 (t, J = 6,88 Hz, 3H), 2,61 (t, J = 7,66 Hz, 2H), 2,56-2,67 (m, 4H), 2,95 (t, J = 7,66 Hz, 2H), 3,18-3,26 (m, 6H), 3,45-3,53 (m, 2H), 4,41 (s, 1H), 7,13-7,16 (m, 2H), 7,19-7,24 (m, 6H), 7,30 (d, J = 8,30 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 8,20 Hz, 2H). [α]_D²⁰ = -14,34° [c 0,442, MeOH].

5

Compuesto 42

4-[(R)-{3-[{(ciclohexilcarbonil)amino]fenil}-(piperazin-1-il)metil]-N,N-dietilbenzamida

10



15

20

25

A una disolución del Intermedio 5b (150 mg) en dimetilformamida (5 ml) se añadió ácido ciclohexanocarboxílico (50 g, 1,2 eq.), HATU (182 g; 1,5 eq.) y N,N-diisopropiletilamina (222 μl; 4 eq.). La reacción se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno. Después de 18 horas, la reacción se concentró, y el bruto se disolvió en diclorometano (5 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml) a la reacción, y se agitó durante 18 horas hasta la eliminación total del grupo boc. La reacción se diluyó con diclorometano, y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con dos porciones de diclorometano, y los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa, eluyendo con 10% hasta 45% de acetonitrilo en agua que contiene 0,1% de ácido trifluoroacético. El producto se obtuvo como la sal del ácido trifluoroacético, y se liofilizó para dar el Compuesto 42 (41 mg, rendimiento 18%) como un sólido incoloro. Pureza (HPLC): > 99%; Pureza óptica (HPLC quiral): > 99%; RMN ¹H (400MHz, CD₃OD) 1,06 (t, J = 6,83 Hz, 3H), 1,19 (t, J = 3,83 Hz, 3H), 1,25-1,37 (m, 2H), 1,42-1,54 (m, 2H), 1,66-1,73 (m, 1H), 1,76-1,86 (m, 5H), 2,31 (tt, J = 11,69, 3,25 Hz, 1H), 2,55-2,67 (m, 4H), 3,20-3,25 (m, 6H), 3,45-3,53 (m, 2H), 4,41 (s, 1H), 7,11-7,14 (m, 1H), 7,19-7,24 (m, 2H), 7,30 (d, J = 8,20 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 8,20 Hz, 2H), 7,87 (s, 1H). [α]_D²⁰ = -21,39° [c 0,345, MeOH].

30

35

40

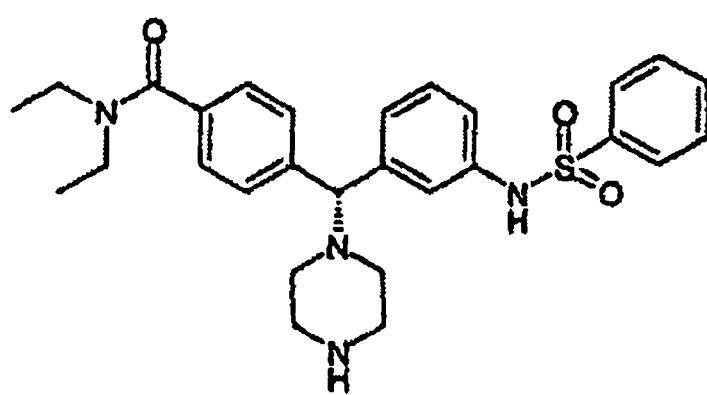
Compuesto 43

N,N-dietil-4-[(R)-{3-[{(fenilsulfonil)amino]fenil}-(piperazin-1-il)metil]benzamida

45

50

55



60

65

A una disolución del Intermedio 5b (110 mg) en diclorometano (10 ml) se añadió cloruro de bencenosulfonilo (33 μl; 1,1 eq.) y trietilamina (108 μl; 3,3 eq.). La reacción se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno. Después de 18 horas, se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a la reacción, y se agitó durante 18 horas hasta la eliminación total del grupo boc. La reacción se diluyó con diclorometano, y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con dos porciones de diclorometano, y los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa, eluyendo con 10% hasta 40% de acetonitrilo en agua que contiene 0,1% de ácido trifluoroacético. El producto se obtuvo como la sal del ácido trifluoroacético, y se liofilizó para dar el Compuesto 43 (60 mg, rendimiento 35%) como un sólido incoloro. Pureza (HPLC): > 99%; Pureza óptica (HPLC quiral): > 99%; RMN ¹H (400MHz, CD₃OD) 1,06 (t, J = 6,44 Hz,

ES 2 286 474 T3

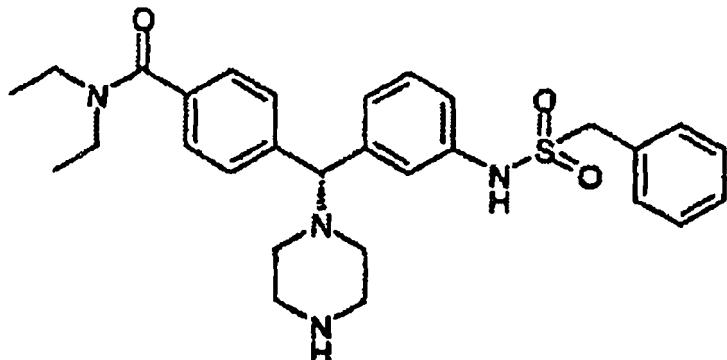
3H), 1,20 (t, J = 6,44 Hz, 3H), 2,47-2,57 (m, 2H), 3,14-3,25 (m, 6H), 3,43, 3,53 (m, 2H), 4,34 (s, 1H), 6,81-6,86 (m, 1H), 7,06-7,14 (m, 2H), 7,25-7,32 (m, 3H), 7,36-7,44 (m, 4H), 7,48-7,55 (m, 1H), 7,06-7,65 (m, 2H). Encontrado: C, 53,38; H, 5,29; N, 8,22. $C_{28}H_{34}N_4O_3S \times 1,6 CF_3CO_2H \times 0,7 H_2O$ tiene C, 53,40; H, 5,31; N, 7,98%. $[\alpha]_D^{20} = -7,45^\circ [c 0,845, MeOH]$.

5

Compuesto 44

4-[*(R*)-{3-[*(bencilsulfonil)amino*]fenil}-(*piperazin-1-il*)metil]-*N,N*-dietilbenzamida

10



15

20

25 A una disolución del Intermedio 5b (82 mg) en piridina (3 ml) se añadió cloruro de α -toluenosulfonilo (40 g; 1,2 eq.). La reacción se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno. Después de 18 horas, la reacción se concentró, y el producto bruto se disolvió en diclorometano (10 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a la reacción, y se agitó durante 18 horas hasta la eliminación total del grupo boc. La reacción se diluyó con diclorometano, y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con dos porciones de diclorometano, y los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa, eluyendo con 10% hasta 40% de acetonitrilo en agua que contiene 0,1% de ácido trifluoroacético. El producto se obtuvo como la sal del ácido trifluoroacético, y se liofilizó para dar el Compuesto 44 (47 mg, rendimiento 36%) como un sólido incoloro. Pureza (HPLC): > 99%; Pureza óptica (HPLC quiral): > 99%; RMN 1H (400MHz, CD₃OD) 1,01 (t, J = 6,91 Hz, 3H), 1,18 (t, J = 6,75 Hz, 3H), 2,56-2,66 (m, 4H), 3,15-3,26 (m, 6H), 3,43-3,52 (m, 2H), 4,29 (s, 2H), 4,42 (s, 1H), 6,96 (ddd, J = 7,96, 2,25, 1,12 Hz, 1H), 7,12-7,16 (m, 3H), 7,19-7,28 (m, 4H), 7,31-7,35 (m, 3H), 7,53 (d, J = 8,02 Hz, 2H). Encontrado: C, 55,53; H, 5,52; N, 8,11. $C_{29}H_{36}N_4O_3 \times 1,1 H_2O \times 0,6 CF_3COOH$ tiene C, 55,57; H, 5,58; N, 7,95%. $[\alpha]_D^{20} = -7,23^\circ [c 0,844, MeOH]$.

30

35

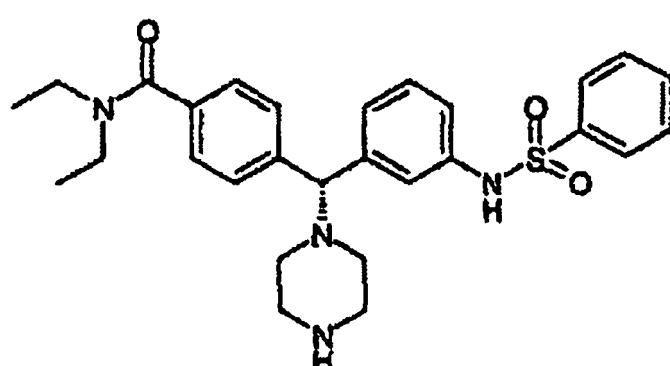
Compuesto 45

40 *N,N*-dietil-4-[*(S*)-{3-[*(fenilsulfonil)amino*]fenil}-(*piperazin-1-il*)metil]benzamida

45

50

55



60 A una disolución del Intermedio 5a (108 mg) en piridina (2 ml) se añadió cloruro de bencenosulfonilo (38 μ L; 1,3 eq.). La reacción se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno. Después de 18 horas, la reacción se concentró, y el producto bruto se disolvió en diclorometano (5 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml) a la reacción, y se agitó durante 18 horas hasta la eliminación total del grupo boc. La reacción se diluyó con diclorometano, y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con dos porciones de diclorometano, y los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa, eluyendo con 10% hasta 40% de acetonitrilo en agua que contiene 0,1% de ácido trifluoroacético. El producto se obtuvo como la sal del ácido trifluoroacético, y se liofilizó para dar el Compuesto 45 (86 mg, rendimiento 50%) como un sólido incoloro. Pureza (HPLC): > 99%; Pureza óptica (HPLC quiral): > 99%; RMN 1H (400MHz, CD₃OD) 1,06 (t, J = 6,69 Hz, 3H), 1,20 (t, J = 6,69 Hz, 3H), 2,46-2,56 (m, 4H), 3,15-3,26 (m,

ES 2 286 474 T3

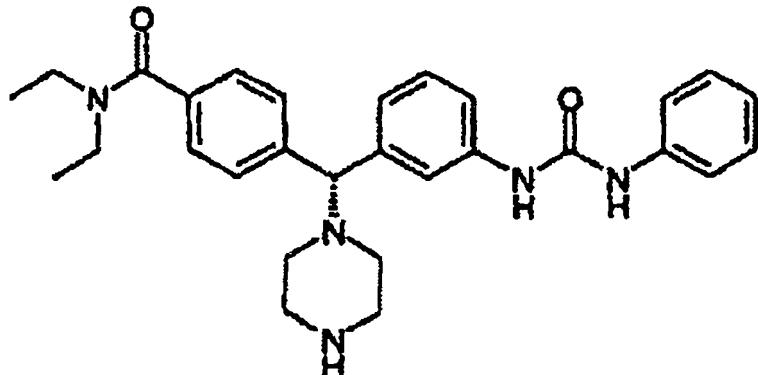
6H), 3,45-3,53 (m, 2H), 4,35 (s, 1H), 6,83 (dt, J = 7,59, 1,67 Hz, 1H), 7,05-7,08 (m, 1H), 7,11 (t, J = 7,62 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8, 10 Hz, 2H), 7,29-7,32 (m, 1H), 7,34-7,43 (m, 4H), 7,47-7,53 (m, 1H), 7,61-7,65 (m, 2H). Encontrado: C, 51,87; H, 5,04; N, 7,59. $C_{28}H_{34}N_4O_3S \times 0,7 H_2O \times 1,9 CF_3COOH$ tiene C, 51,90; H, 5,11; N, 7,61%. $[\alpha]_D^{20} = +6,43^{\circ}$ [c 0,917, MeOH].

5

Compuesto 46

4-[(R)-{3-[{(anilinocarbonil)amino]fenil}-(piperazin-1-il)metil]-N,N-dietilbenzamida}

10



15

20

25

A una disolución del Intermedio 5b (110 mg) en diclorometano (3 ml) se añadió isocianato de fenilo (31 μ l; 1,2 eq.) y trietilamina (1 gota). La reacción se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno. Después de 18 horas, se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a la reacción, y se agitó durante 18 horas hasta la eliminación total del grupo boc. La reacción se diluyó con diclorometano, y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con dos porciones de diclorometano, y los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa, eluyendo con 12% hasta 35% de acetonitrilo en agua que contiene 0,1% de ácido trifluoroacético. El producto se obtuvo como la sal del ácido trifluoroacético, y se liofilizó para dar el Compuesto 46 (64 mg, rendimiento 38%) como un sólido incoloro. Pureza (HPLC): > 99%; Pureza óptica (HPLC quiral): > 99%; RMN 1H (400MHz, CD₃OD) 1,06 (t, J = 6,69 Hz, 3H), 1,19 (t, J = 6,93 Hz, 3H), 2,55-2,67 (m, 4H), 3,20-3,26 (m, 6H), 3,44-3,51 (m, 2H), 4,42 (s, 1H), 6,99 (tt, J = 7,37, 1,12 Hz, 1H), 7,05-7,11 (m, 2H), 7,20 (t, J = 7,81 Hz, 1H), 7,22-7,28 (m, 2H), 7,30 (d, J = 8,20 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 7,52 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 8,20 Hz, 2H), 7,76 (t, J = 1,76 Hz, 1H). Encontrado: C, 54,42; H, 5,28; N, 9,67. $C_{29}H_{35}N_5O_2 \times 0,8 H_2O \times 2,0 CF_3COOH$ tiene C, 54,44; H, 5,34; N, 9,62%. $[\alpha]_D^{20} = -28,95^{\circ}$ [c 0,836, MeOH].

40

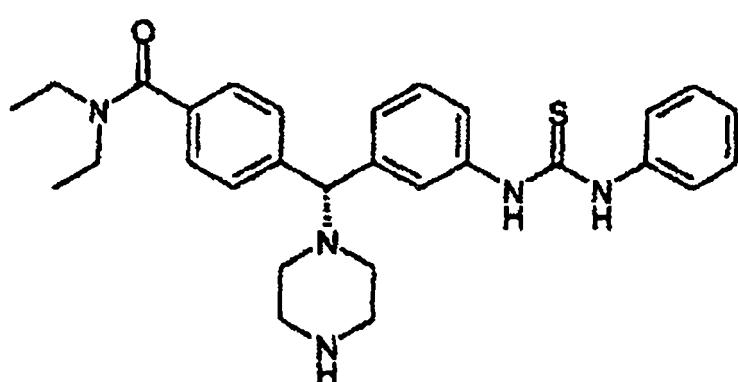
Compuesto 47

4-[(R)-{3-[{(anilinocarbonotiooil)amino]fenil}-(piperazin-1-il)metil]-N,N-dietilbenzamida}

45

50

55



60

65

A una disolución del Intermedio 5b (115 mg) en diclorometano (3 ml) se añadió isotiocianato de fenilo (35 μ l; 1,2 eq.) y trietilamina (1 gota). La reacción se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno. Después de 18 horas, la reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía de fase normal, eluyendo con 35% de acetona en hexano. Las fracciones puras se concentraron y se disolvieron en diclorometano (10 ml), en el que se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a la reacción, y se agitó durante 18 horas hasta la eliminación total del grupo boc. La reacción se diluyó con diclorometano, y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con dos porciones de diclorometano, y los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa, eluyendo con 12% hasta 35% de acetonitrilo en agua que contiene 0,1% de ácido trifluoroacético. El producto se obtuvo como la sal del ácido trifluoroacético, y se liofilizó

ES 2 286 474 T3

para dar el Compuesto 48 (33 mg, rendimiento 18%) como un sólido incoloro. Pureza (HPLC): > 99%; Pureza óptica (HPLC quiral): > 99%; RMN ¹H (400MHz, CD₃OD) 1,07 (t, J = 6,5 Hz, 3H), 1,22 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 2,54-2,81 (m, 3H), 3,18-3,29 (m, 7H), 3,46-3,58 (m, 2H), 4,49 (s, 1H), 7,09-7,16 (m, 1H), 7,17-7,24 (m, 2H), 7,25-7,45 (m, 7H), 7,56 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,84 (t, J = 1,8 Hz, 1H).

5

Compuesto 48

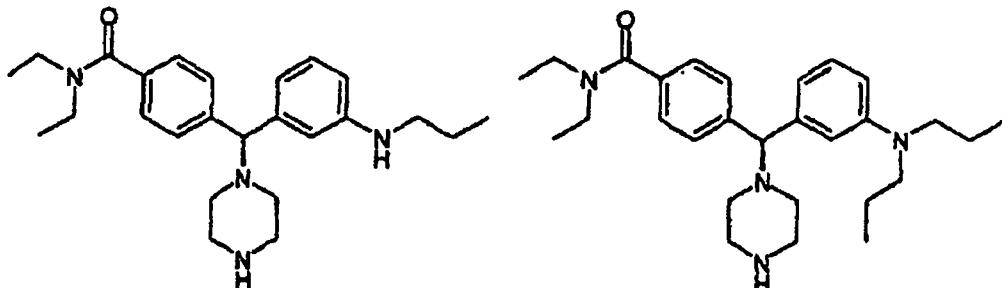
N,N-dietil-4-[*(S*)-1-piperazinil[3-(propilamino)fenil]metil]benzamida

10 y

Compuesto 49

4-[*(S*)-[3-(dipropilamino)fenil]-1-piperazinilmethyl]-N,N-dietilbenzamida

15



20

25

40

Usando el mismo método que para el Compuesto 17, y usando el Intermedio 5a (208 mg, 0,45 mmoles), propionaldehído (0,036 ml, 0,50 mmoles), y decaborano (16,4 mg, 0,13 mmoles) se obtuvo el Compuesto 48 (174 mg, rendimiento 52%) y Compuesto 49 (43,5 mg, rendimiento 12%) como sus sales de TFA. Cada Compuesto se liofilizó a partir de CH₃CN/H₂O para producir sólido incoloros. Compuesto 48: Pureza (HPLC): > 99%; Pureza óptica (HPLC quiral): > 99%; RMN ¹H (400MHz, CD₃OD) δ 1,01 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,09 (br t, J = 6,7 Hz, 3H), 1,22 (br t, J = 6,3 Hz, 3H), 1,69 (sextete, J = 7,6 Hz, 2H), 2,65 (br s, 4H), 3,20-3,29 (m, 8H), 3,52 (br q, J = 6,4 Hz, 2H), 4,54 (s, 1H), 7,11-7,17 (m, 1H), 7,34 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,39-7,43 (m, 3H), 7,56 (d, J = 8,2 Hz, 2H). Encontrado: C, 51,41; H, 5,79; N, 7,98. C₂₅H₃₆N₄O x 0,8 H₂O x 2,4 CF₃COOH tiene C, 51,38; H, 5,79; N, 8,04%. [α]_D²⁰ = +7,18° [c 1,64, MeOH]. Compuesto 49: Pureza (HPLC): > 82%; RMN ¹H (400MHz, CD₃OD) δ 0,83 (t, J = 7,3 Hz, 6H), 1,04 (br t, J = 6,4 Hz, 3H), 1,18 (br t, J = 6,5 Hz, 3H), 1,30-1,44 (m, 4H), 2,63 (d, J = 5,1 Hz, 4H), 3,14-3,28 (m, 6H), 3,43-3,52 (m, 6H), 4,59 (s, 1H), 7,31 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,47-7,58 (m, 4H), 7,66 (s, 1H).

45

Compuesto 50

N,N-dietil-4-[*(R*)-1-piperazinil[3-(propil-amino)fenil]metil]benzamida

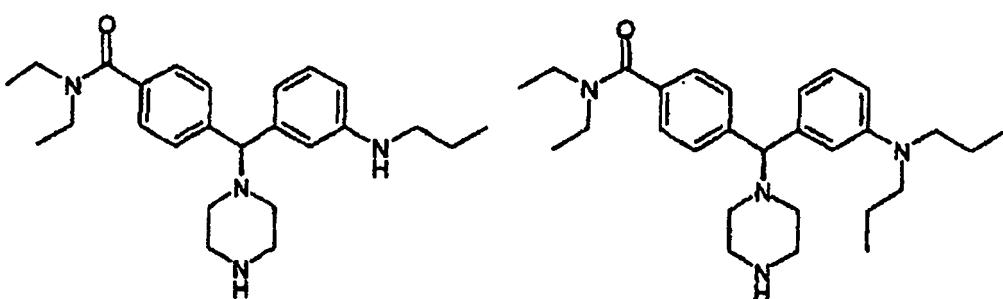
50 y

Compuesto 51

4-[*(R*)-[3-(dipropilamino)fenil]-1-piperazinilmethyl]-N,N-dietilbenzamida

55

60



55

60

Usando el mismo método que para el Compuesto 17, y usando el Intermedio 5b (404 mg, 0,87 mmoles), propionaldehído (0,069 ml, 0,96 mmoles), y decaborano (31,7 mg, 0,26 mmoles) se obtuvo el Compuesto 50 (217 mg, rendimiento 34%) y Compuesto 51 (128 mg, rendimiento 19%) como sus sales de TFA. Cada Compuesto se liofilizó a partir de CH₃CN/H₂O, produciendo el Compuesto 50 como un sólido ligeramente amarillo y el Compuesto 51 como un sólido incoloro. Compuesto 50: Pureza (HPLC): > 99%; Pureza óptica (HPLC quiral): > 99%; RMN ¹H (400MHz,

ES 2 286 474 T3

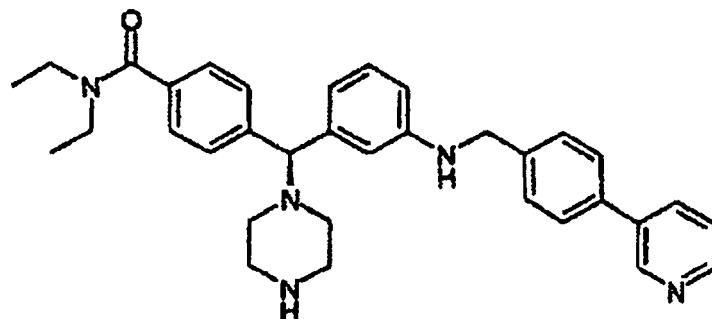
CD_3OD) δ 1,01 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,09 (br t, J = 6,8 Hz, 3H), 1,22 (br t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,70 (sextete, J = 7,6 Hz, 2H), 2,65 (br s, 4H), 3,20-3,29 (m, 8H), 3,52 (br q, J = 6,7 Hz, 2H), 4,56 (s, 1H), 7,21 (ddd, J = 7,8, 2,3, 1,3 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,43-7,52 (m, 3H), 7,56 (d, J = 8,2 Hz, 2H). Encontrado: C, 46,23; H, 5,02; N, 6,58. $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}$ x 1,0 H_2O x 3,6 CF_3COOH tiene C, 46,20; H, 5,01; N, 6,69%. $[\alpha]_D^{18} = -2,6^\circ$ [c 0,657, MeOH].

5 Compuesto 51: Pureza (HPLC): > 99%; Pureza óptica (HPLC quiral): > 99%; RMN ^1H (400MHz, CD_3OD) δ 0,83 (t, J = 7,4 Hz, 6H), 1,04 (br t, J = 6,6 Hz, 3H), 1,18 (br t, J = 6,8 Hz, 3H), 1,29-1,44 (m, 4H), 2,62 (d, J = 4,5 Hz, 4H), 3,15-3,29 (m, 6H), 3,42-3,55 (m, 6H), 4,59 (s, 1H), 7,31 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,47-7,61 (m, 4H), 7,67 (s, 1H). Encontrado: C, 45,63; H, 5,04; N, 6,21. $\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}$ x 1,5 H_2O x 4,2 CF_3COOH tiene C, 45,70; H, 5,18; N, 5,86%. $[\alpha]_D^{17} = -6,3^\circ$ [c 0,914, MeOH].

Compuesto 52

15 N,N-dietil-4-[(S)-1-piperazinil[3-[[4-(3-piridinil)fenil]metil]-amino]fenil]metil]benzamida

20



25

30

Usando el mismo método que para el Compuesto 17, y usando el Intermedio 5a (205 mg, 0,44 mmoles), 4-(3-piridinil)benzaldehído (88,7 mg, 0,48 mmoles), y decaborano (16,4 mg, 0,13 mmoles), se obtuvo el Compuesto 52 (266 mg, rendimiento 61%) como su sal de TFA. Este material se liofilizó a partir de $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ para producir un sólido ligeramente amarillo. Pureza (HPLC): > 99%; Pureza óptica (HPLC quiral): > 99%; RMN ^1H (400MHz, CD_3OD) δ 1,07 (br t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,20 (br t, J = 6,6 Hz, 3H), 2,65 (br s, 4H), 3,21 (br s, 6H), 3,49 (br q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,38 (s, 1H), 4,47 (s, 2H), 6,66 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,10 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,76 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,08 (dd, J = 8,0, 5,7 Hz, 1H), 8,79 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,82 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 9,14 (s, 1H). Encontrado: C, 53,11; H, 4,81; N, 7,56. $\text{C}_{34}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}$ x 0,5 H_2O x 3,3 CF_3COOH tiene C, 53,06; H, 4,75; N, 7,62%. $[\alpha]_D^{18} = +10,7^\circ$ [c 1,43, MeOH].

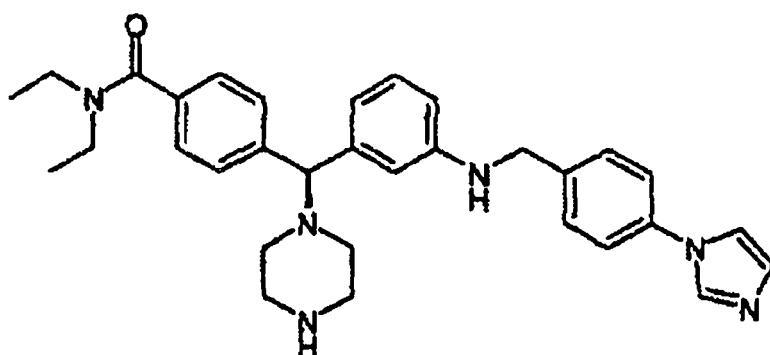
35

Compuesto 53

40

N,N-dietil-4-[(S)-[3-[[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]metil]amino]fenil]-1-piperazinilmetil]benzamida

45



50

55

60

65

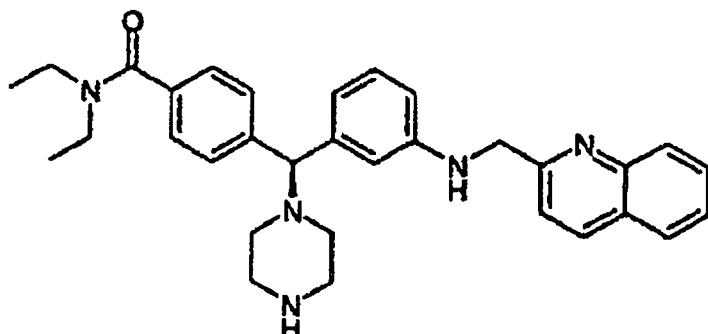
Usando el mismo método que para el Compuesto 17, y usando el Intermedio 5a (206 mg, 0,44 mmoles), 4-(1H-imidazol-1-il)benzaldehído (83,6 mg, 0,49 mmoles), y decaborano (16,4 mg, 0,13 mmoles), se obtuvo el Compuesto 53 (181 mg, rendimiento 42%) como su sal de TFA. Este material se liofilizó a partir de $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ para producir un sólido incoloro. Pureza (HPLC): > 99%; Pureza óptica (HPLC quiral): > 99%; RMN ^1H (400MHz, CD_3OD) δ 1,09 (br t, J = 6,7 Hz, 3H), 1,21 (br t, J = 6,7 Hz, 3H), 2,63 (br s, 4H), 3,15-3,28 (m, 6H), 3,51 (q, J = 6,1 Hz, 2H), 4,32 (s, 1H), 4,43 (s, 2H), 6,47-6,52 (m, 1H), 6,71-6,76 (m, 2H), 7,02 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,76 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 9,44 (s, 1H). Encontrado: C, 51,44; H, 4,89; N, 9,63. $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{N}_6\text{O}$ x 1,2 H_2O x 3,0 CF_3COOH tiene C, 51,49; H, 4,94; N, 9,48%. $[\alpha]_D^{17} = -2,1^\circ$ [c 0,872, MeOH].

ES 2 286 474 T3

Compuesto 54

N,N-dietil-4-[(S)-1-piperazinil[3-[(2-quinolinilmetil)amino]fenil]metil]benzamida

5



10

15

20

Usando el mismo método que para el Compuesto 17, y usando el Intermedio 5a (209 mg, 0,45 mmoles), 2-quino-líncarboxaldehído (77,6 mg, 0,49 mmoles), y decaborano (16,4 mg, 0,13 mmoles), se obtuvo el Compuesto 54 (162 mg, rendimiento 38%) como su sal de TFA. Este material se liofilizó a partir de CH₃CN/H₂O para producir un sólido amarillo. Pureza (HPLC): > 98%; Pureza óptica (HPLC quirral): > 99%; RMN ¹H (400MHz, CD₃OD) δ 1,07 (br t, J = 6,7 Hz, 3H), 1,23 (br t, J = 6,6 Hz, 3H), 2,59 (br s, 4H), 3,18 (br t, J = 4,4 Hz, 6H), 3,52 (br q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,30 (s, 1H), 4,89 (s, 2H), 6,58 (dd, J = 7,9, 2,1 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,82 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,04-7,12 (m, 3H), 7,36 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,85-7,93 (m, 2H), 8,09 (td, J = 7,8,1,2 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,87 (d, J = 8,6 Hz, 1H). Encontrado: C, 50,15; H, 4,57; N, 7,46. C₃₂H₃₇N₅O x 1,1 H₂O x 3,6 CF₃COOH tiene C, 50,20; H, 4,60; N, 7,47%, [α]_D¹⁷ = +20,8° [c 0,726, MeOH].

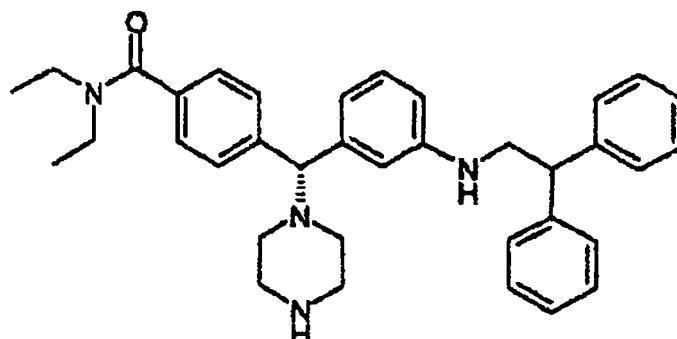
25

30

Compuesto 55

4-[(R)-{3-[(2,2-difeniletil)amino]fenil]-1-piperazinilmetil}-N,N-dietilbenzamida

35



40

45

50

Usando el mismo método que para el Compuesto 17, y usando el Intermedio 5b (251 mg, 0,54 mmoles), difenilacetaldéhido (0,11 ml, 0,62 mmoles), y decaborano (21,6 mg, 0,18 mmoles) se obtuvo el Compuesto 55 (186 mg, rendimiento 39%) como su sal de TFA. Este material se liofilizó a partir de CH₃CN/H₂O para producir un sólido blanco. Pureza (HPLC): > 96%; Pureza óptica (HPLC quirral): > 99%; RMN ¹H (400MHz, CD₃OD) δ 1,06 (br t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,22 (br t, J = 7,0 Hz, 3H), 2,65 (br s, 4H), 3,19-3,28 (m, 6H), 3,51 (br q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,79 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 4,24 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,38 (s, 1H), 6,65 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,91 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,14 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,17-7,23 (m, 2H), 7,23-7,35 (m, 10H), 7,55 (d, J = 8,2 Hz, 2H). Encontrado: C, 56,89; H, 5,33; N, 6,32. C₃₆H₄₂N₄O x 0,7 H₂O x 2,8 CF₃COOH tiene C, 56,87; H, 5,30; N, 6,38%. [α]_D¹⁸ = +2,5° [c 1,023, MeOH].

65

Compuesto 56

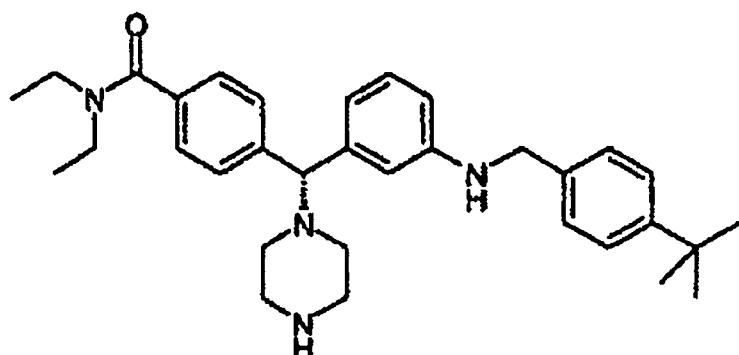
4-[(R)-[3-[[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-metil]amino]fenil]-1-piperazinilmetil]-N,N-dietilbenzamida

5

10

15

20



30

Compuesto 57

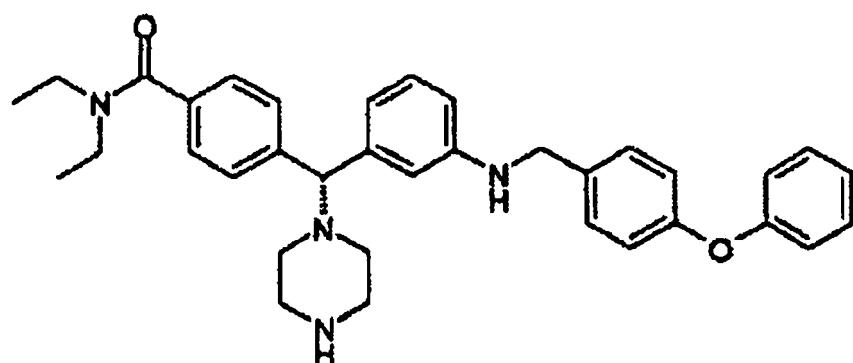
N,N-dietil-4-[(R)-[3-[(4-fenoxifenil)-metil]amino]fenil]-1-piperazinilmetil]benzamida

35

40

45

50



55

60

Usando el mismo método que para el Compuesto 17, y usando el Intermedio 5b (252 mg, 0,54 mmoles), 4-fenoxibenzaldehido (0,10 ml, 0,59 mmoles), y decaborano (21,6 mg, 0,18 mmoles), se obtuvo el Compuesto 57 (269 mg, rendimiento 56%) como su sal de TFA. Este material se liofilizó a partir de CH₃CN/H₂O para producir un sólido blanco. Pureza (HPLC): > 99%; Pureza óptica (HPLC quiral): > 99%; RMN ¹H (400MHz, CD₃OD) δ 1,07 (br t, J = 6,4 Hz, 3H), 1,21 (br t, J = 6,4 Hz, 3H), 2,60 (br s, 4H), 3,17-3,27 (m, 6H), 3,51 (br q, J = 6,6 Hz, 2H), 4,42 (s, 1H), 4,44 (s, 2H), 6,90-7,00 (m, 5H), 7,07 (s, 1H), 7,09-7,17 (m, 2H), 7,24-7,38 (m, 7H), 7,46 (d, J = 8,0 Hz, 2H). Encontrado: C, 58,02; H, 5,40; N, 6,77. C₃₅H₄₀N₄O₂ x 0,5 H₂O x 2,3 CF₃COOH tiene C, 58,01; H, 5,32; N, 6,83%. [α]_D¹⁷ = -19,7° [c 1,340, MeOH].

65

Compuesto 58

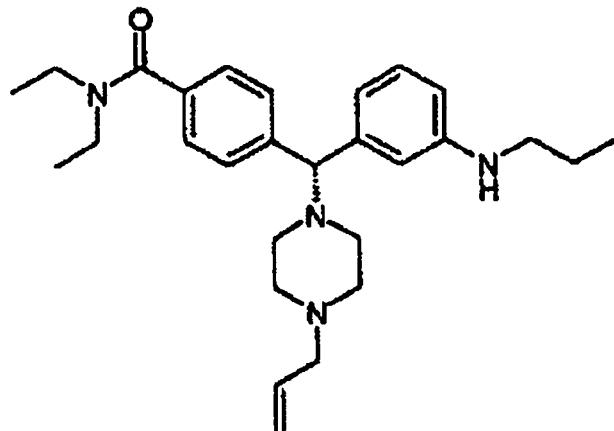
N,N-dietil-4-[*(R*)-[4-(2-propenil)-1-piperazinil][3-(propilamino)-fenil]metil]benzamida

5

10

15

20



Una disolución del Compuesto 50 (54,8 mg, 0,13 mmoles) en CH₃CN (4 ml) se enfrió hasta 0°C. Se añadieron trietilamina (22,4 µl, 0,16 mmoles) y bromuro de alilo (11,6 µl, 0,13 mmoles), y la reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente, y se dejó agitar durante 2,5 horas. La reacción se concentró entonces, y el residuo se disolvió en CH₂Cl₂ y se lavó dos veces con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa, eluyendo con 5% hasta 50% de acetonitrilo en agua que contiene 0,1% de ácido trifluoroacético. El producto se obtuvo como la sal del ácido trifluoroacético, y se liofilizó para dar el Compuesto 58 (54 mg, rendimiento 51%) como un sólido blanco higroscópico. Pureza (HPLC): > 99%; Pureza óptica (HPLC quiral): > 99%; RMN ¹H (400MHz, CD₃OD) δ 1,01 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,09 (br t, J = 6,6 Hz, 3H), 1,22 (br t, J = 6,7 Hz, 3H), 1,70 (sextete, J = 7,6 Hz, 2H), 2,38 (br s, 2H), 3,02 (br s, 2H), 3,12-3,29 (m, 6H), 3,44-3,57 (m, 4H), 3,78 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 4,57 (s, 1H), 5,57-5,63 (m, 2H), 5,87-6,00 (m, 1H), 7,20 (dt, J = 7,4, 1,9 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,41-7,50 (m, 3H), 7,56 (d, J = 8,2 Hz, 2H). Encontrado: C, 51,99; H, 5,85; N, 7,25. C₂₈H₄₀N₄O x 0,8 H₂O x 2,7 CF₃COOH tiene C, 52,04; H, 5,79; N, 7,27%. [α]_D¹⁷ = -2,6° [c 1,03, MeOH].

Compuesto 59

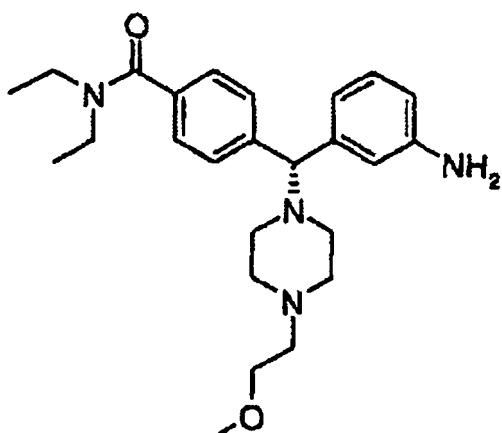
4-*{(R)*-[3-aminofenil][4-(2-metoxietil)-piperazin-1-il]metil}-N,N-dietilbenzamida

45

50

55

60



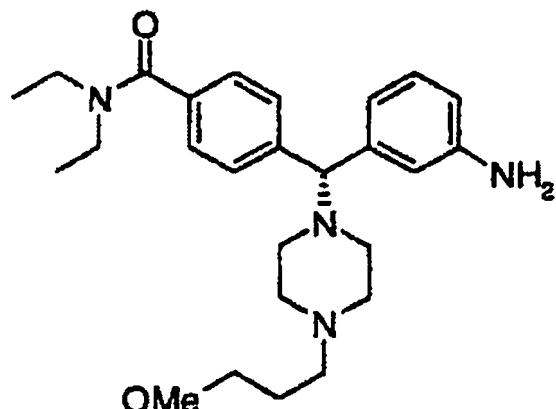
A un vial de 5 ml para microondas se añadió el Intermedio 4b (1,7 g; 4,29 mmoles) en DMF (4 ml), seguido de carbonato de potasio (1,19 g; 8,58 mmoles) y 2-bromoetilmeléter (0,53 ml; 5,58 mmoles). La mezcla de reacción se calentó hasta 130°C durante 15 minutos, después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano, y se lavó con bicarbonato de sodio saturado, seguido de agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía en columna, eluyendo con 4% de metanol en diclorometano, dio el producto deseado (0,9 g; rendimiento 46%).

ES 2 286 474 T3

El producto anterior se disolvió en una mezcla de etanol/THF/agua/NH₄Cl (2,1 ml), y se añadió hierro (1,1 g; 19,8 mmoles). La mezcla de reacción se calentó hasta 90°C durante 5 horas, después se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, se filtró sobre una almohadilla de celita, y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo, y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía en columna, eluyendo con 2% de metanol y 1% de NH₄OH en diclorometano, dio el Compuesto 59 (620 g; rendimiento 74%). Pureza (HPLC-215 nm): > 99%; Pureza óptica (HPLC quiral-215 nm): > 99%. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 0,99 (t, J = 7,52 Hz, 3H), 1,12 (t, J = 6,54 Hz, 3H), 3,08-3,17 (br s, 3H), 3,18-3,23 (m, 6H), 3,29 (s, 3H), 3,26-3,32 (m, 3H), 3,44-3,51 (br s, 1H), 3,59-3,64 (m, 3H), 5,38 (s, 1H), 7,20 (d, J = 7,42 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,01 Hz, 2H), 7,43 (t, J = 7,81 Hz, 1H), 7,47-7,54 (br s, 3H), 7,59 (d, J = 7,62 Hz, 1H). Encontrado: C, 52,41; H, 7,54; N, 9,16. C₂₅H₃₆N₄O₂ x 3,2 HCl x 1,8 H₂O tiene C, 52,34; H, 7,52; N, 9,77%. [α]_D¹⁷ = -7,0° [c 0,50, MeOH].

Compuesto 60

4-{(R)-(3-aminofenil)[4-(3-metoxipropil)-piperazin-1-il]metil}-N,N-dietilbenzamida



20

25

30

35

A un vial de 5 ml para microondas se añadió el Intermedio 4b (1,7 g; 4,29 mmoles) en DMF (3 ml), seguido de carbonato de potasio (1,19 g; 8,58 mmoles) y 1-bromo-3-metoxipropano (0,85 g; 5,58 mmoles). La mezcla de reacción se calentó hasta 130°C durante 15 minutos, después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano, y se lavó con bicarbonato de sodio saturado, seguido de agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía en columna, eluyendo con 3% de metanol en diclorometano, dio el producto deseado (1,67 g; rendimiento 83%).

45 El producto anterior se disolvió en una mezcla de etanol/THF/agua/NH₄Cl (3,5 ml) y se añadió hierro (2,0 g; 35,6 mmoles). La mezcla de reacción se calentó hasta 90°C durante 5 horas, después se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, se filtró sobre una almohadilla de celita, y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo, y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía en columna, eluyendo con 2% de metanol y 1% de NH₄OH en diclorometano, dio el Compuesto 60 (240 mg + 140 mg (93% puro); rendimiento 24%). Pureza (HPLC-215 nm): > 99%; Pureza óptica (HPLC quiral-215 nm): > 99%. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 0,98 (t, J = 6,64 Hz, 3H), 1,11 (t, J = 7,03 Hz, 3H), 1,86-1,94 (m, 2H), 3,12-3,16 (br s, 3H), 3,17-3,21 (m, 9H), 3,22 (s, 3H), 3,41-3,46 (br s, 1H), 3,47-3,54 (br s, 3H), 5,38 (s, 1H), 7,21 (d, J = 7,03 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 7,62 Hz, 2H), 7,44 (t, J = 7,91 Hz, 1H), 7,52-7,57 (br s, 3H), 7,59-7,66 (br s, 1H). Encontrado: C, 50,17; H, 7,48; N, 8,70. C₂₆H₃₈N₄O₂ x 4,0 HCl x 2,1 H₂O tiene C, 50,18; H, 7,48; N, 9,00%. [α]_D¹⁷ = -7,1° [c 0,52, MeOH].

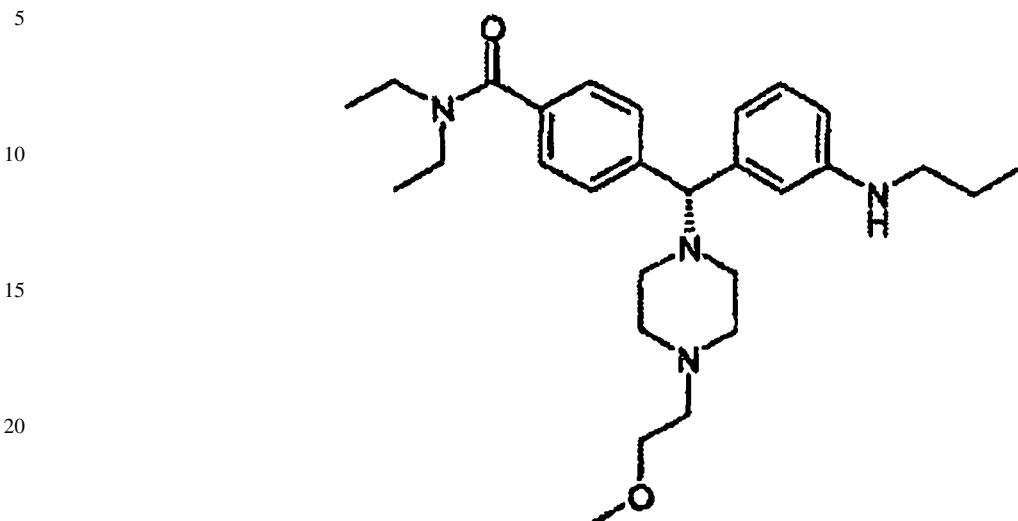
55

60

65

Compuesto 61

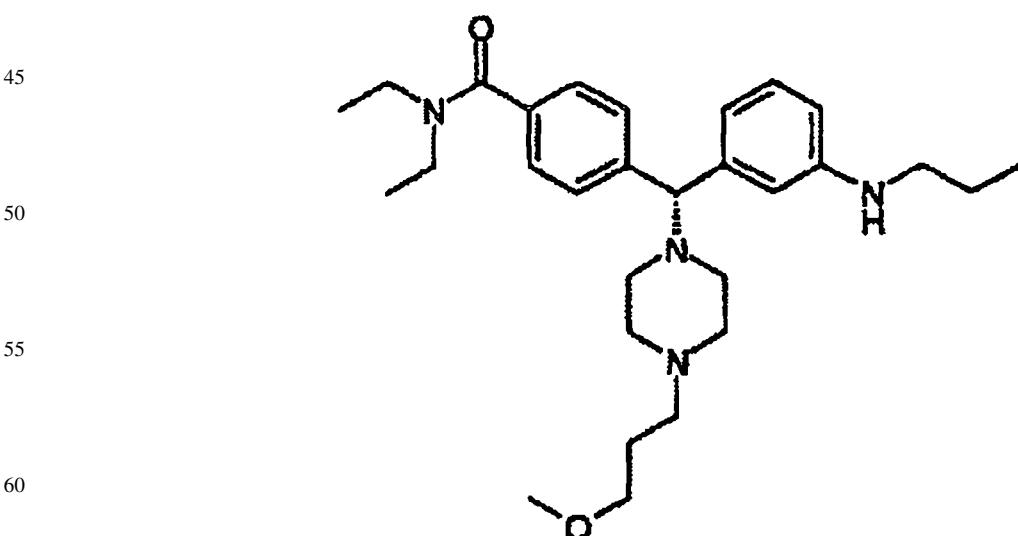
N,N-dietil-4-[(R*)-[4-(2-metoxietil)-1-piperazinil][3-(propilamino)fenil]metil]benzamida*



Una disolución del Compuesto 59 (93,0 mg, 0,22 mmoles), propionaldehído (0,016 ml, 0,22 mmoles) y decaborano (8,0 mg, 0,065 mmoles) en metanol (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se concentró y después se filtró a través de un tapón corto de gel de sílice, usando como eluyente $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ 4:1. Las fracciones apropiadas se concentraron, y el residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa, eluyendo con 5% hasta 50% de acetonitrilo en agua que contiene 0,1% de ácido trifluoroacético. El producto se obtuvo como la sal del ácido trifluoroacético, y se liofilizó para dar el Compuesto 61 (90 mg, rendimiento 51%) como un sólido ligeramente amarillo, higroscópico. Pureza (HPLC): > 95%; Pureza óptica (HPLC quiral): > 93%; RMN ^1H (400MHz, CD_3OD) δ 1,01 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 1,09 (br t, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,22 (br t, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,70 (sextete, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,44 (br s, 2H), 2,98 (br s, 2H), 3,19-3,28 (m, 5H), 3,34-3,40 (m, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,52 (br q, $J = 6,6$ Hz, 4H), 3,68-3,73 (m, 2H), 4,55 (s, 1H), 7,12-7,18 (m, 1H), 7,34 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,40-7,46 (m, 3H), 7,56 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H). Encontrado: C, 50,65; H, 6,08; N, 7,02. $\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_2 \times 1,4 \text{ H}_2\text{O} \times 2,6 \text{ CF}_3\text{COOH}$ tiene C, 50,58; H, 6,06; N, 7,11%. $[\alpha]_D^{18} = -0,6^\circ$ [c 0,688, MeOH].

Compuesto 62

N,N-dietil-4-[(R*)-[4-(3-metoxipropil)-1-piperazinil][3-(propil-amino)fenil]metil]benzamida*



Usando el mismo método que para el Compuesto 61, y using el Compuesto 60 (86,0 mg, 0,20 mmoles), propionaldehído (0,014 ml, 0,19 mmoles) y decaborano (7,2 mg, 0,059 mmoles), se obtuvo el Compuesto 62 (89 mg, rendimiento 55%) como su sal de TFA. Este material se liofilizó a partir de $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ para producir un sólido ligeramente amarillo, higroscópico. Pureza (HPLC): > 97%; Pureza óptica (HPLC quiral): > 93%; RMN ^1H (400MHz,

ES 2 286 474 T3

CD₃OD) δ 1,01 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,09 (br t, J = 6,6 Hz, 3H), 1,22 (br t, J = 6,6 Hz, 3H), 1,70 (sextete, J = 7,6 Hz, 2H), 1,95-2,04 (m, 2H), 2,39 (br s, 2H), 3,01 (br s, 2H), 3,15-3,28 (m, 8H), 3,33 (s, 3H), 3,45-3,61 (m, 6H), 4,55 (s, 1H), 7,10-7,16 (m, 1H), 7,34 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,37-7,44 (m, 3H), 7,57 (d, J = 8,0 Hz, 2H). Encontrado: C, 53,22; H, 6,76; N, 7,48. C₂₉H₄₄N₄O₂ x 2,0 H₂O x 2,0 CF₃COOH tiene C, 53,22; H, 6,77; N, 7,52%. [α]_D¹⁷ = -1,5° [c 0,779, MeOH].

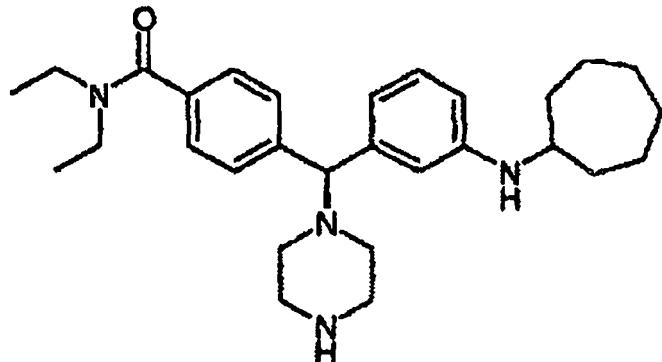
5

Compuesto 63

4-[(S)-[3-(cicloheptilamino)fenil]-(piperazin-1-il)metil]-N,N-dietilbenzamida

10

15



20

25

Sintetizada según el método usado para el Compuesto 24, excepto que se usó el Intermedio 5a. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa, eluyendo con 10% hasta 45% de acetonitrilo en agua que contiene 0,1% de ácido trifluoroacético. El producto se obtuvo como la sal del ácido trifluoroacético, y se liofilizó para dar el Compuesto 63 como un sólido incoloro. Pureza (HPLC): > 99%; Pureza óptica (HPLC quiral): > 99%; RMN ¹H (400MHz, CD₃OD) 1,06 (t, J = 6,54 Hz, 3H), 1,19 (t, J = 6,64 Hz, 3H), 1,40-1,49 (m, 2H), 1,53-1,63 (m, 6H), 1,65-1,75 (m, 2H), 1,89-1,97 (m, 2H), 2,60-2,66 (m, 4H), 3,18-3,26 (m, 6H), 3,45-3,52 (m, 2H), 3,52-3,59 (m, 1H), 4,54 (s, 1H), 7,13 (dt, J = 7,37, 1,68 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,40 Hz, 2H), 7,38-7,47 (m, 3H), 7,53 (d, J = 8,20 Hz, 2H). Encontrado: C, 52,27; H, 5,72; N, 6,94. C₂₉H₄₂N₄O x 0,4 H₂O x 2,9 TFA tiene C, 52,21; H, 5,75; N, 7,00%. [α]_D²⁰ = +8,69° [c 0,61, MeOH].

30

35

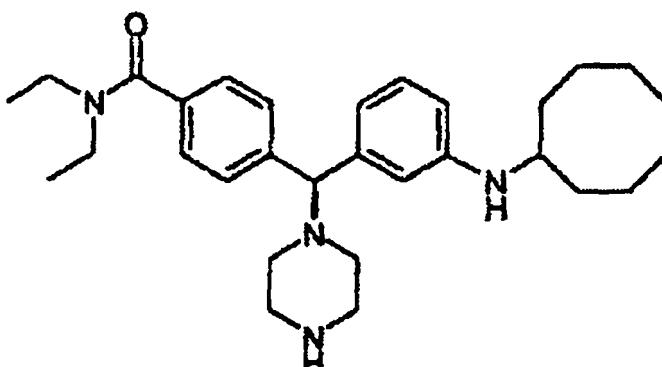
Compuesto 64

4-[(S)-[3-(ciclooctilamino)fenil]-(piperazin-1-il)metil]-N,N-dietilbenzamida

40

45

50



55

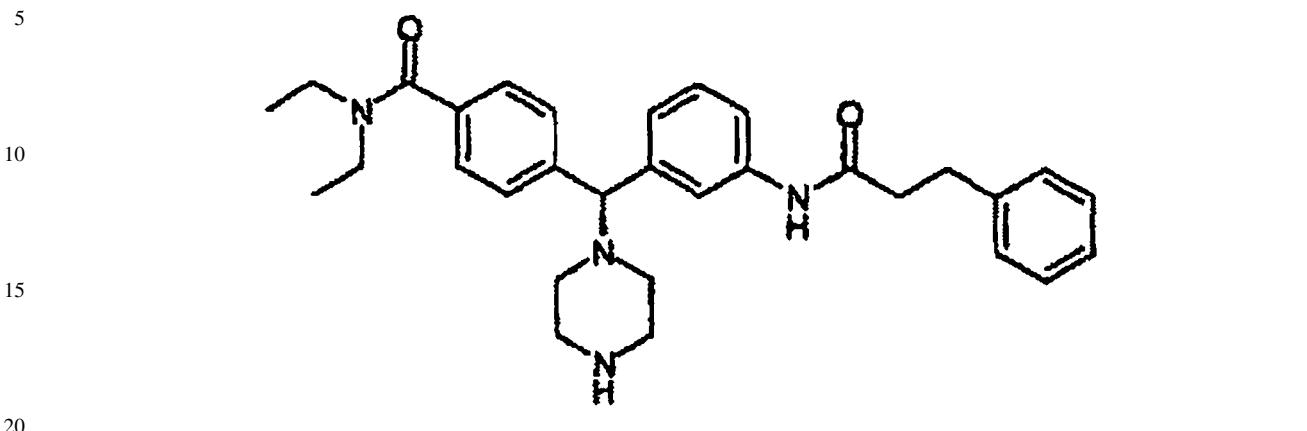
60

Sintetizada según el método usado para el Compuesto 25, excepto que se usó el Intermedio 5a. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa, eluyendo con 10% hasta 45% de acetonitrilo en agua que contiene 0,1% de ácido trifluoroacético. El producto se obtuvo como la sal del ácido trifluoroacético, y se liofilizó para dar el Compuesto 64 como un sólido incoloro. Pureza (HPLC): > 99%; Pureza óptica (HPLC quiral): > 99%; RMN ¹H (400MHz, CD₃OD) 1,06 (t, J = 6,74 Hz, 3H), 1,19 (t, J = 6,69 Hz, 3H), 1,40-1,52 (m, 3H), 1,52-1,60 (m, 4H), 1,60-1,76 (m, 5H), 180-190 (m, 2H), 2,58-2,66 (m, 4H), 3,18-3,25 (m, 6H), 3,45-3,53 (m, 2H), 3,61-3,66 (m, 1H), 4,56 (s, 1H), 7,20 (ddd, J = 7,81, 2,15, 0,98 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,47 Hz, 2H), 7,45 (t, J = 7,81 Hz, 2H), 7,49 (br s, 1H), 7,51-7,55 (m, 3H). Encontrado: C, 53,11; H, 6,01; N, 6,85. C₃₀H₄₄N₄O x 0,5 H₂O x 2,8 TFA tiene C, 53,12; H, 5,00; N, 6,96%. [α]_D²⁰ = +8,09° [c 0,45, MeOH].

65

Compuesto 65

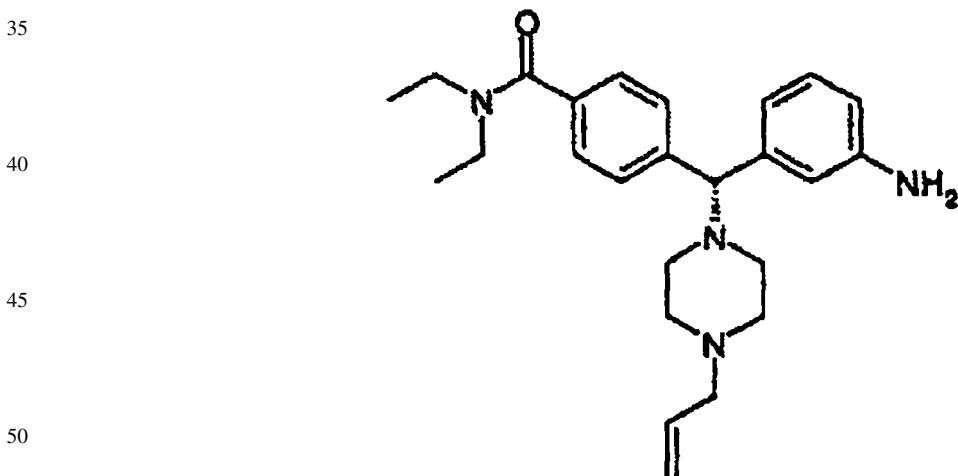
N,N-dietil-4-[{(S)-{3-[(3-fenilpropanoil)-amino]fenil}(piperazin-1-il)metil]benzamida



Sintetizada según el método usado para el Compuesto 41, excepto que se usó el Intermedio 5a. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, eluyendo 25% metanol en diclorometano, subiendo hasta 40% de metanol en diclorometano. El producto se convirtió en la sal de hidrocloruro usando HCl 2M en éter dietílico, para dar el Compuesto 65 como un sólido incoloro. Pureza (HPLC): > 99%; Pureza óptica (HPLC quiral): > 99%; RMN ¹H (400MHz, CD₃OD) 1,06 (t, J = 6,64 Hz, 3H), 1,19 (t, J = 6,88 Hz, 3H), 2,61 (t, J = 7,66 Hz, 2H), 2,56-2,67 (m, 4H), 2,95 (t, J = 7,66 Hz, 2H), 3,18-3,26 (m, 6H), 3,45-3,53 (m, 2H), 4,41 (s, 1H), 7,13-7,16 (m, 2H), 7,19-7,24 (m, 6H), 7,30 (d, J = 8,30 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 8,20 Hz, 2H). Encontrado: C, 61,14; H, 6,86; N, 9,10. C₃₁H₃₈N₄O₂ x 2,9 HCl x 0,3 H₂O tiene C, 61,06; H, 6,86; N, 9,19%. [α]_D²⁰ = -0,96° [c 0,73, MeOH].

Compuesto 66

4-[(R)-(3-aminofenil)[4-(2-propenil)-1-piperazinil]metil]-N,N-dietilbenzamida



A una disolución del Intermedio 4b (212 mg) en acetona (2 ml), en un vial para microondas, se añadió carbonato de cesio (261 g; 1,5 eq.) y bromuro de alilo (55 μl, 1,2 eq.). La reacción se calentó hasta 120°C durante 5 minutos, después se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (20 ml), y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (20 ml) y agua (20 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida, eluyendo con 30% hasta 50% de acetona en hexanos, dio el producto alilado como una espuma incolora (191 mg, rendimiento 82%).

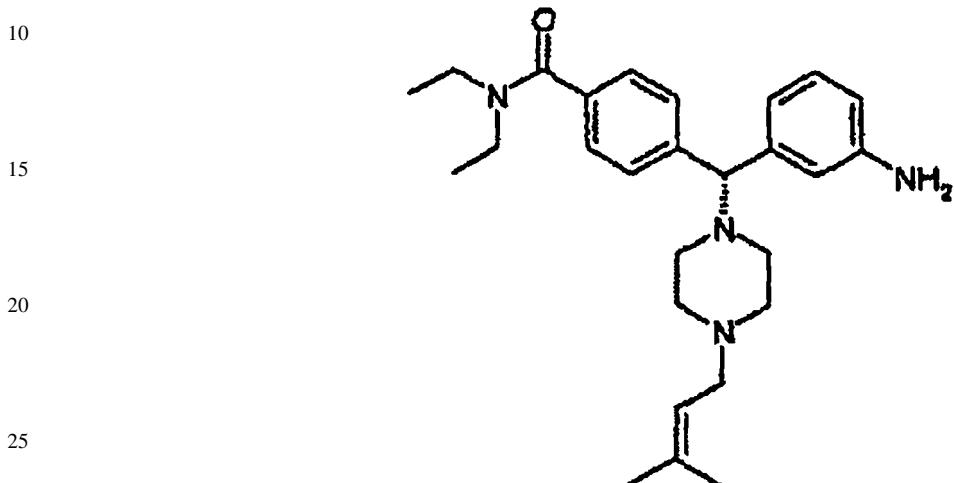
60 El producto anterior se disolvió en una mezcla de etanol/tetrahidrofurano/agua/cloruro de amonio saturado (2 ml, relación 4:2:1:1), y se colocó en un vial para microondas. A la disolución se añadió hierro (26 mg, 1,1 eq.), y la reacción se calentó hasta 140°C durante 10 minutos. La reacción se filtró a través de celita, y se añadió diclorometano/bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida, eluyendo con 30% hasta 50% de acetona en hexanos, dio el Compuesto 66 como una espuma incolora (101 mg, rendimiento 53%). Pureza (HPLC): > 99%; Pureza óptica (HPLC quiral): > 99%; (400MHz, CDCl₃) 1,06-1,15 (m, 3H), 1,16-1,27 (m, 3H), 2,30-2,60 (m, 6H), 3,00 (d, J = 6,32 Hz, 2H), 3,19-3,32 (m, 2H), 3,48-3,57 (m, 2H), 4,11 (s, 1H), 5,11-5,20 (m, 2H), 5,85 (ddt, J = 17,16 Hz, 10,25 Hz, 6,57 Hz, 1H), 6,52 (ddd,

ES 2 286 474 T3

J = 7,82 Hz, 2,25 Hz, 1,07 Hz, 1H), 6,72-6,75 (m, 1H), 6,78-6,82 (m, 1H), 7,05 (t, J = 7,64 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,21 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 8,20 Hz, 2H). Encontrado: C, 58,49; H, 7,24; N, 10,49. C₂₅H₃₄N₄O x 3,0 HCl, 0,2 C₄H₁₀O tiene C, 58,38; H, 7,41; N, 10,56%. [α]_D²⁰ = +6,09° [c 0,852, MeOH].

5 Compuesto 67

4-[(R)-(3-aminofenil)[4-(3-metil-2-butenil)-1-piperazinil]metil]-N,N-dietilbenzamida

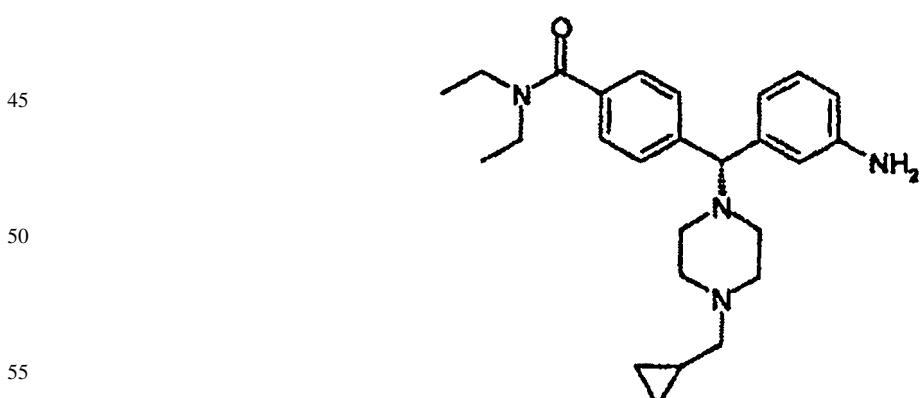


30 Sintetizada según el método del Compuesto 66, excepto que se usó 1-bromo-3-metilbut-2-eno en lugar de bromuro de alilo. A partir de 206 mg del Intermedio 4b se generaron 95 mg del Compuesto 67. Pureza (HPLC): > 99%; Pureza óptica (HPLC quiral): > 99%; (400MHz, CD₃OD) 1,06 (m, 3H), 1,19 (m, 3H), 1,63 (s, 3H), 1,70 (s, 3H), 2,13-2,77 (m, 8H), 2,96 (d, J = 7,54 Hz, 2H), 3,18-3,26 (m, 2H), 3,43-3,52 (m, 2H), 4,11 (s, 1H), 5,16-5,24 (m, 1H), 6,51 (d, J = 7,67 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 7,68 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,97 (t, J = 7,67 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,23 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 7,68 Hz, 2H). Encontrado: C, 56,55; H, 7,33; N, 9,59. C₂₇H₃₈N₄O x 3,8 HCl, 0,1 H₂O, 0,1 C₁₀H₄O tiene C, 56,51; H, 7,44; N, 9,62%. [α]_D²⁰ = +5,68° [c 0,545, MeOH].

35

Compuesto 68

40 4-[(R)-(3-aminofenil)[4-(ciclopropilmethyl)-1-piperazinil]metil]-N,N-dietilbenzamida



60 A una disolución del Intermedio 4b (198 mg) en 1,2-dicloroetano se añadió ciclopropanocarboxaldehído (75 μl, 2 eq.) y triacetoxiborohidruro de sodio (212 mg, 2 eq.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas, después se diluyó con diclorometano (20 ml) y se lavó con bicarbonato de sodio saturado (10 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El material bruto se disolvió en una mezcla de etanol/tetrahidrofurano/agua/cloruro de amonio saturado (2 ml, relación 4:2:1:1), y se colocó en un vial para microondas. A la disolución se añadió hierro, y la reacción se calentó hasta 140°C durante 10 minutos. Este procedimiento se repitió, con la adición de hierro reciente hasta que la reacción estuvo terminada. La reacción se filtró a través de celita, y se añadió diclorometano/bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida, eluyendo con 70% de acetona, 5% de metanol, 3% de hidróxido de amonio concentrado, 22% de hexanos, dio el Compuesto 68 como una espuma incolora (50 mg).

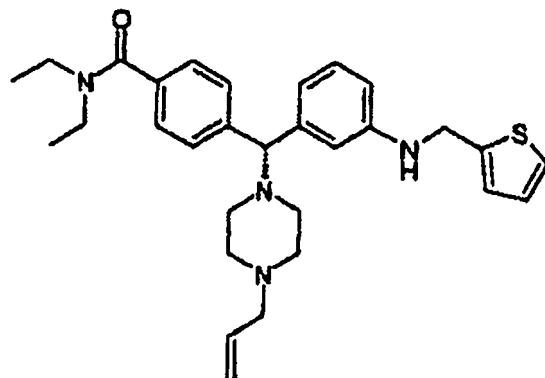
65

ES 2 286 474 T3

rendimiento 24% a lo largo de dos etapas). Pureza (HPLC): > 99%; Pureza óptica (HPLC quiral): > 99%; (400MHz, CD₃OD) 0,07-0,13 (m, 2H), 0,46-0,53 (m, 2H), 1,06 (t, J = 6,56 Hz, 3H), 1,19 (t, J = 6,84 Hz, 3H), 2,24 (d, J = 6,70 Hz, 2H), 2,25-2,98 (m, 8H), 3,16-3,26 (m, 2H), 3,41-3,56 (m, 2H), 4,13 (s, 1H), 6,51 (ddd, J = 8,01, 2,34, 0,98 Hz, 1H), 6,72 (dt, J = 7,62, 1,17 Hz, 1H), 6,80 (t, J = 1,95 Hz, 1H), 6,96 (t, J = 7,81 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,39 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 8,01 Hz, 2H). Encontrado: C, 56,28; H, 7,33; N, 9,49. C₂₆H₃₆N₄O x 3,8 HCl, 0,4 C₄H₁₀O tiene C, 56,30; H, 7,50; N, 9,52%. [α]_D²⁰ = +5,61° [c 0,641, MeOH].

Compuesto 69

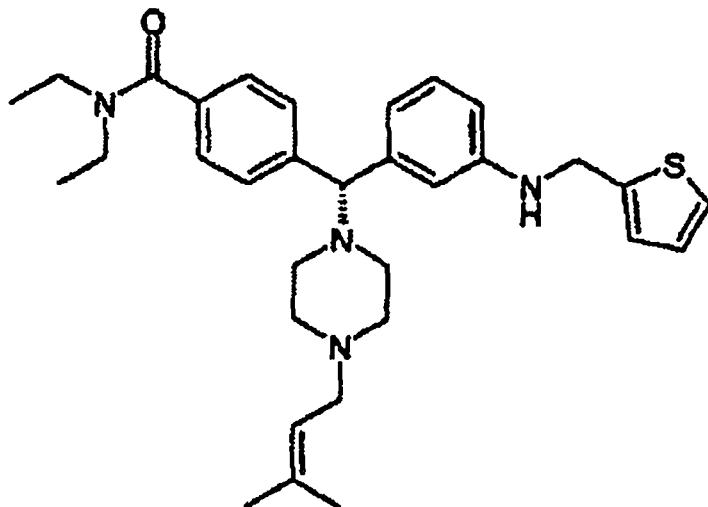
10 *N,N-dietil-4-[*(R*)-[4-(2-propenil)-1-piperazinil][3-[(2-tienilmetil)amino]fenil]metil]-benzamida*



30 A una disolución del Compuesto 66 (80 mg) en 1,2-dicloroetano (5 ml) se añadió 2-tiofenocarboxaldehído (22 μl, 1,2 eq.), triacetoxiborohidruro de sodio (83 mg, 2 eq.) y dos gotas de ácido acético. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas, después se diluyó con diclorometano (20 ml) y se lavó con bicarbonato de sodio saturado (10 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa, eluyendo con 10% hasta 45% de acetonitrilo en agua que contiene 0,1% de ácido trifluoroacético. El producto se obtuvo como la sal del ácido trifluoroacético, y se liofilizó para dar el Compuesto 69 (59 mg, rendimiento 40%) como un sólido incoloro. Pureza (HPLC): > 99%; Pureza óptica (HPLC quiral): > 99%; (400MHz, CD₃OD) 1,06 (t, J = 6,74 Hz, 3H), 1,19 (t, J = 6,74 Hz, 3H), 3,17-3,26 (m, 2H), 3,45-3,53 (m, 2H), 3,73 (d, J = 7,42 Hz, 2H), 4,32 (s, 1H), 4,53 (s, 2H), 5,54-5,61 (m, 2H), 5,89 (ddt, J = 17,27, 9,82, 7,26 Hz, 1H), 6,68 (ddd, J = 7,94, 2,15, 0,78 Hz, 1H), 6,81-6,86 (m, 2H), 6,91 (dd, J = 5,08, 3,51 Hz, 1H), 6,94-6,99 (m, 1H), 7,09 (t, J = 7,81 Hz, 1H), 7,23-7,30 (m, 3H), 7,46 (d, J = 8,21 Hz, 2H). Encontrado: C, 52,32; H, 5,51; N, 7,16. C₃₀H₃₈N₄OS x 1,6 H₂O, 2,3 CF₃COOH tiene C, 52,35; H, 5,52; N, 7,06%. [α]_D²⁰ = -18,03° [c 0,743, MeOH].

Compuesto 70

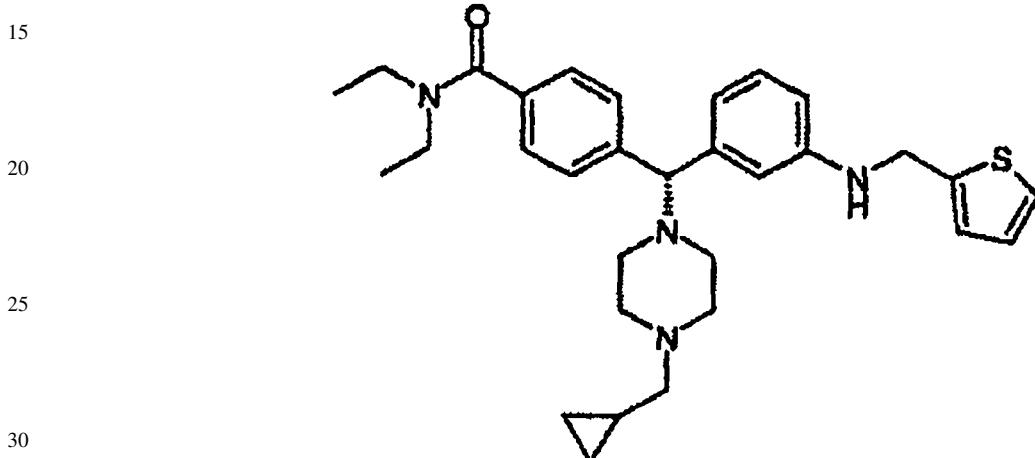
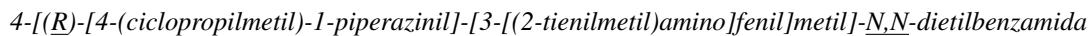
45 *N,N-dietil-4-[*(R*)-[4-(3-metil-2-butenil)-1-piperazinil][3-[(2-tienilmetil)amino]fenil]metil]-benzamida*



ES 2 286 474 T3

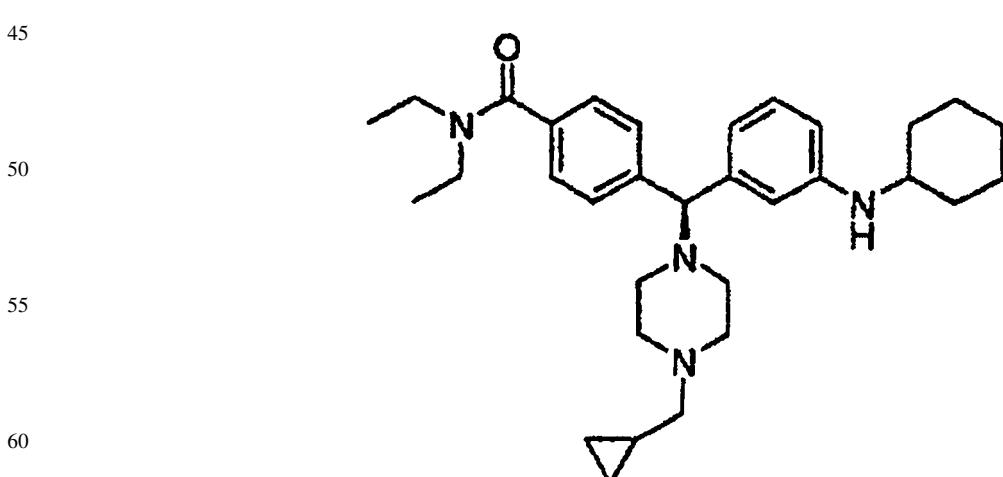
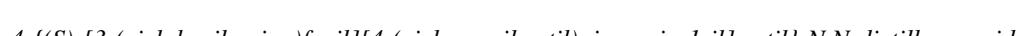
Sintetizada usando el Compuesto 67 y el método descrito para el Compuesto 69. Pureza (HPLC): > 99%; Pureza óptica (HPLC quiral): > 99%; (400MHz, CD₃OD) 1,06 (t, J = 6,61 Hz, 3H), 1,19 (t, J = 6,61 Hz, 3H), 1,76 (s, 3H), 1,82 (s, 3H), 2,11-2,27 (m, 2H), 2,893,14 (m, 4H), 3,14-3,26 (m, 2H), 3,32-3,42 (m, 2H), 3,45-3,54 (m, 2H), 3,71 (d, J = 7,93 Hz, 2H), 4,27 (s, 1H), 4,47 (s, 2H), 5,22-5,29 (m, 1H), 6,56 (ddd, J = 7,94 Hz, 2,37 Hz, 1,02 Hz, 1H), 6,68-6,71 (m, 1H), 6,77 (t, J = 2,20 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 5,07 Hz, 3,38 Hz, 1H), 6,95-6,97 (m, 1H), 7,02 (t, J = 7,77 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 5,07 Hz, 1,19 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,05 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,12 Hz, 2H). Encontrado: C, 59,49; H, 6,40; N, 7,85. C₃₂H₄₂N₄O x 0,7 H₂O 1,4 CF₃COOH tiene C, 59,46; H, 6,42; N, 7,97%. [α]_D²⁰ = -20,30° [c 0,650, MeOH].

10 Compuesto 71



Sintetizada usando el Compuesto 68 y el método descrito para el Compuesto 69. Pureza (HPLC): > 99%; Pureza óptica (HPLC quiral): > 99%; (400 MHz, CD₃OD) 0,39-0,44 (m, 2H), 0,72-0,78 (m, 2H), 1,04-1,10 (m, 1H), 1,07-1,11 (m, 3H), 1,22 (t, J = 6,99 Hz, 3H), 2,20-2,36 (m, 2H), 2,91-3,08 (m, 2H), 3,04 (d, J = 7,49 Hz, 2H), 3,06-3,19 (m, 2H), 3,21-3,30 (m, 2H), 3,46-3,60 (m, 4H), 4,33 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 6,62 (dd, J = 8,00, 2,44 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 7,58 Hz, 1H), 6,83 (t, J = 1,81 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 5,04, 3,53 Hz, 1H), 6,98-7,00 (m, 1H), 7,07 (t, J = 7,80 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 5,00, 122 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,17 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 8,16 Hz, 2H). Encontrado: C, 53,58; H, 5,46; N, 7,10. C₃₁H₄₀N₄OS x 0,70 H₂O 2,4 CF₃COOH tiene C, 53,55; H, 5,50; N, 6,98%. [α]_D²⁰ = -19,74° [c 0,947, MeOH].

40 Compuesto 72



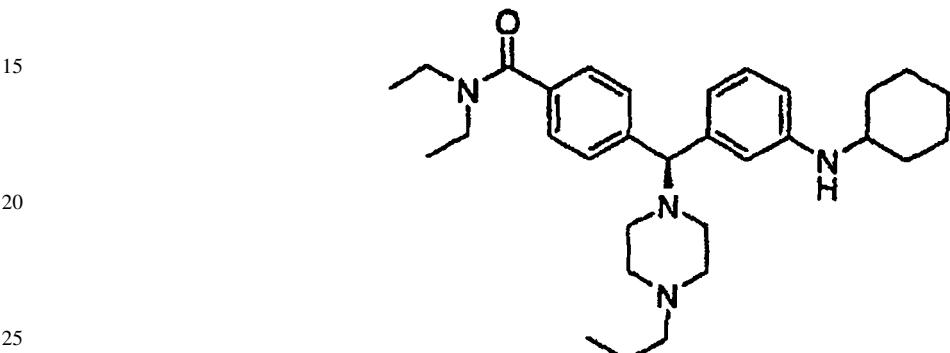
A una disolución del Compuesto 27 (250 mg; 0,56 mmoles) en acetonitrilo (8 ml) se añadió trietilamina (92,7 μl; 0,67 mmoles). La disolución se enfrió hasta 0°C, después se añadió bromometilciclopropano (53,5 μl; 0,56 mmoles). La mezcla de reacción se agitó toda la noche, después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía en columna, eluyendo con 5% de metanol en diclorometano, dio el Compuesto 72

ES 2 286 474 T3

(229 g; rendimiento 82%). Pureza (HPLC-215 nm): > 99%; Pureza óptica (HPLC quiral-215 nm): > 99%. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 0,34-0,40 (m, 2H), 0,65-0,71 (m, 2H), 0,99-1,04 (m, 3H), 1,14 (t, J = 6,83 Hz, 3H), 1,30-1,35 (m, 6H), 1,61-1,64 (m, 1H), 1,75-1,78 (m, 2H), 1,85-1,90 (m, 2H), 2,46-2,54 (br s, 1H), 2,95-3,03 (br s, 6H), 3,10-3,18 (br s, 2H), 3,37-3,44 (br s, 5H), 3,54-3,60 (br s, 2H), 7,27-2,31 (m, 3H), 7,50-7,53 (m, 3H), 7,64-7,68 (m, 2H).
 5 Encontrado: C, 59,91; H, 8,10; N, 10,28. C₃₂H₄₆N₄O x 3,2 HCl x 1,1 H₂O tiene C, 60,13; H, 8,10; N, 8,76%. [α]_D¹⁶ = +12,4° [c 0,51, MeOH].

10 Compuesto 73

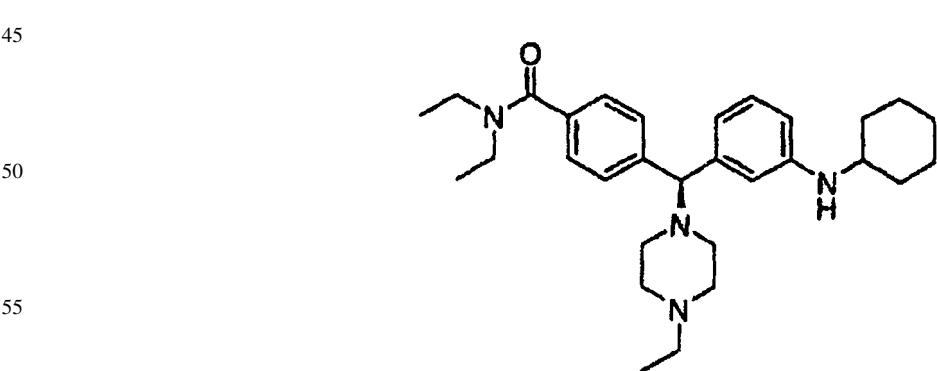
4-[(S)-[3-(ciclohexilamino)fenil](4-propil-piperazin-1-il)metil]-N,N-dietilbenzamida



A una disolución de propionaldehído a temperatura ambiente (40,6 µl; 0,56 mmoles) y Compuesto 27 (250 mg; 0,56 mmoles) en 1,2-dicloroetano se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (380 mg; 1,79 mmoles) y ácido acético (31,9 µl; 0,56 mmoles). La mezcla de reacción se agitó toda la noche, después se lavó con bicarbonato de sodio saturado, seguido de agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía en columna, eluyendo con 5% de metanol en diclorometano, dio el Compuesto 73 (169 g; rendimiento 62%). Pureza (HPLC-215 nm): > 99%; Pureza óptica (HPLC quiral-215 nm): > 99%. RMN ¹H (400 MHz; CD₃OD) δ 0,99 (t, J = 7,91 Hz, 2H), 1,10-1,16 (m, 3H), 1,28-1,33 (m, 4H), 1,61-1,65 (m, 4H), 1,75-1,79 (m, 4H), 1,83-1,90 (m, 4H), 2,97-3,01 (m, 2H), 3,13-3,15 (m, 2H), 3,17-3,28 (m, 8H), 3,42-3,46 (m, 2H), 3,52-3,54 (m, 1H), 5,08 (s, 1H) 7,24-7,29 (m, 3H), 7,48-7,51 (m, 3H), 7,55-7,57 (m, 1H), 7,62 (d, J = 7,42 Hz, 1H). Encontrado: C, 56,59; H, 7,89; N, 8,25. C₃₁H₄₆N₄O x 4,3 HCl x 0,6 H₂O tiene C, 56,56; H, 7,89; N, 8,51%. [α]_D¹⁶ = +14,5° [c 0,50, MeOH].

40 Compuesto 74

4-[(S)-[3-(ciclohexilamino)fenil](4-etilpiperazin-1-il)metil]-N,N-dietilbenzamida



60 Sintetizada usando el Compuesto 27 (250 mg; 0,56 mmoles) y el método descrito para el Compuesto 72. Se obtuvieron 163 g; rendimiento 61%. Pureza (HPLC-215 nm): > 99%; Pureza óptica (HPLC quiral-215 nm): > 99%. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 0,80 (m, 1H), 1,19 (br s, 11H), 1,59 (m, 2H), 1,88 (br s, 5H), 3,14 (br s, 11H), 3,50 (br s, 4H), 4,11 (m, 1H), 7,31 (br s, 3H), 7,67 (br s, 5H). Encontrado: C, 53,63; H, 7,55; N, 8,05. C₃₀H₄₄N₄O x 5,0 HCl x 0,7 H₂O tiene C, 53,65; H, 7,56; N, 8,34%. [α]_D¹⁶ = +12,7° [c 0,50, MeOH].

65

ES 2 286 474 T3

Compuesto 75

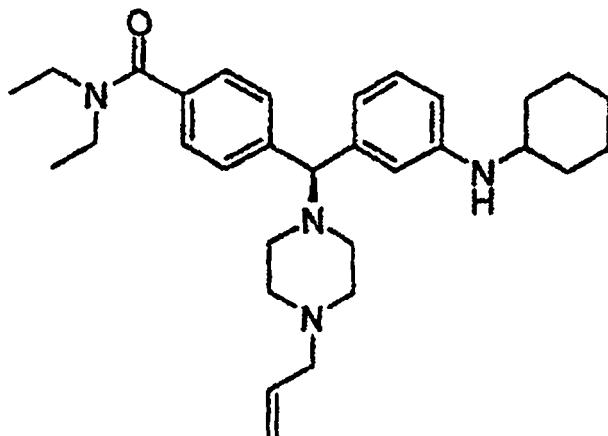
4-[(S)-(4-alilpiperazin-1-il){3-(ciclohexilamino)fenil]metil]-N,N-dietilbenzamida

5

10

15

20



Sintetizada usando el Compuesto 27 (250 mg; 0,56 mmoles) y el método descrito para el Compuesto 72. Se obtuvieron 240 g; rendimiento 88%. Pureza (HPLC-215 nm): > 97%; Pureza óptica (HPLC quirial-215 nm): > 99%.
25 RMN ^1H (400 MHz, CD₃OD) δ 1,00 (t, J = 6,44 Hz, 3H), 1,13 (t, J = 7,32 Hz, 3H), 1,22-1,40 (m, 5H), 1,58-1,63 (m, 1H), 1,73-1,79 (m, 2H), 1,86-1,90 (m, 2H), 2,94-3,11 (br s, 2H), 3,12-3,19 (br s, 2H), 3,39-3,48 (br s, 7H), 3,75 (d, J = 6,83 Hz, 2H), 5,49-5,53 (m, 3H), 5,54 (dd, J = 11,91, 10,54 Hz, 1H), 5,87-5,91 (m, 2H), 7,27-7,33 (m, 3H), 7,49 (t, J = 7,91 Hz, 1H), 7,55-7,59 (m, 2H), 7,67-7,72 (m, 2H). Encontrado: C, 56,15; H, 7,58; N, 8,34. C₃₁H₄₄N₄O x 4,4 HCl x 0,8 H₂O tiene C, 56,11; H, 7,60; N, 8,44%. $[\alpha]_D^{16} = +10,8^\circ$ [c 0,48, MeOH].

30

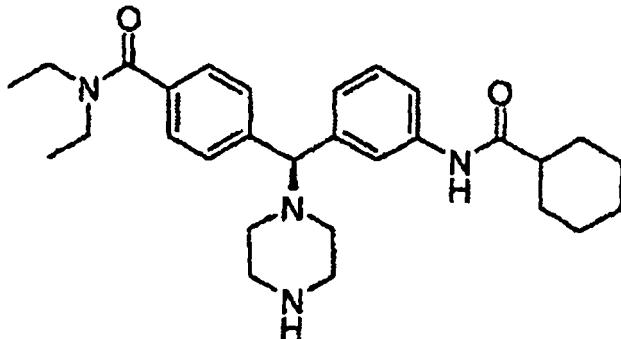
Compuesto 76

4-[(S)-{3-[(ciclohexilcarbonil)amino]fenil}-(piperazin-1-il)metil]-N,N-dietilbenzamida

35

40

45



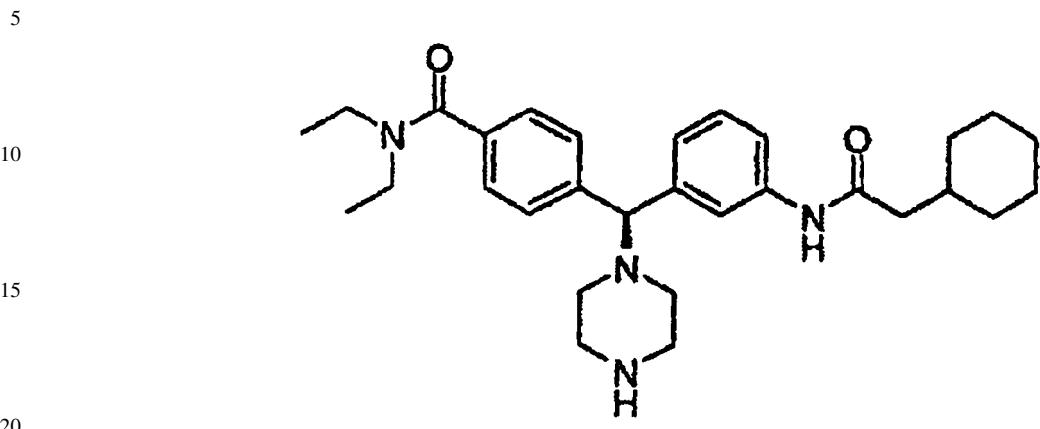
A una disolución del Intermedio 5a (250 mg; 0,54 mmoles) a temperatura ambiente en diclorometano (5 ml) se añadieron trietilamina (0,15 ml; 1,08 mmoles), DMAP (cat.) y cloruro ciclohexanocarbonilo (86 μ l; 0,64 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 5 horas, después se añadieron más trietilamina (0,08 ml; 0,58 mmoles) y DMAP (cat.). La mezcla de reacción se agitó toda la noche, después se añadió más cloruro de ciclohexanocarbonilo (28 μ l; 0,21 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 5 horas, después se lavó con dos porciones de bicarbonato de sodio saturado. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhídrico, se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía en columna, eluyendo con 2% de metanol en diclorometano, dio el producto deseado.
55

El producto anterior se disolvió en diclorometano (10 ml), y se añadió TFA (1,5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas, después se lavó con una porción de bicarbonato de sodio saturado, seguido de una porción de salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhídrico, se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía en columna, eluyendo con 4,5% de metanol en diclorometano hasta 5% de metanol en diclorometano, dio el Compuesto 76 (214 g; rendimiento 83% para dos etapas). Pureza (HPLC-215 nm): > 99%; Pureza óptica (HPLC quirial-215 nm): > 99%. RMN ^1H (400 MHz, CD₃OD) δ 0,98 (t, J = 7,52 Hz, 3H), 1,11 (t, J = 7,62 Hz, 3H), 1,16-1,34 (m, 3H), 1,37-1,42 (m, 2H), 1,58-1,64 (m, 1H), 1,70-1,78 (m, 4H), 2,18-2,31 (m, 1H), 3,10-3,17 (br s, 1H), 3,18-3,24 (m, 6H), 3,25-3,33 (br s, 3H), 3,48-3,52 (m, 2H), 5,08 (s, 1H), 7,19 (d, J = 5,86 Hz, 2H), 7,26-7,31 (m, 3H), 7,57 (d, J = 7,62 Hz, 2H), 7,84-7,87 (m, 1H). Encontrado: C, 55,91; H, 6,99; N, 8,86. C₂₉H₄₀N₄O₂ x 4,0 HCl tiene C, 55,95; H, 7,12; N, 9,00%. $[\alpha]_D^{17} = +8,3^\circ$ [c 0,52, MeOH].

ES 2 286 474 T3

Compuesto 77

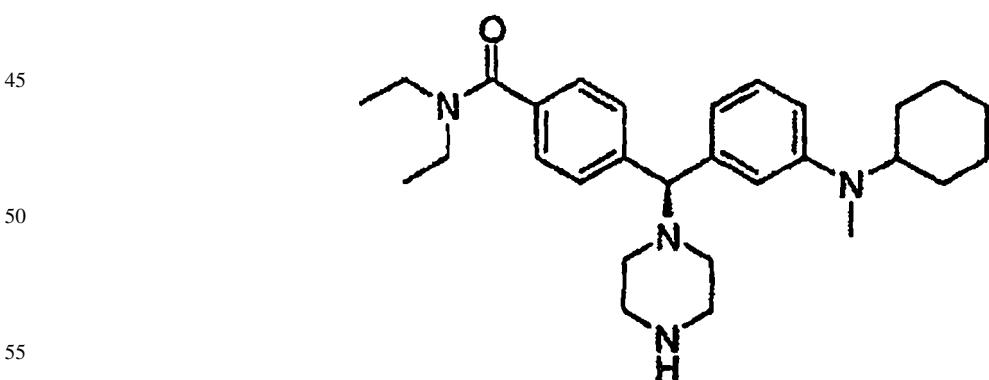
4-[(S)-{3-[ciclohexilacetil]amino}fenil]-(piperazin-1-il)metil]-N,N-dietilbenzamida



A una disolución del Intermedio 5a (250 mg; 0,54 mmoles) a temperatura ambiente en DMF (5 ml) se añadió ácido ciclohexilacético (92 mg; 0,65 mmoles), DIPEA (0,38 ml; 2,16 mmoles) y HATU (0,31 g; 0,81 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 22 horas, después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano, se lavó con hidróxido de sodio (2N) y después con HCl (1 M). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (10 ml), y se añadió TFA (1,5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas, después se lavó con bicarbonato de sodio saturado. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía en columna, eluyendo con 5% de metanol en diclorometano, dio el Compuesto 77 (242 g; 92% para dos etapas). Pureza (HPLC-215 nm): > 99%; Pureza óptica (HPLC quirial-215 nm): > 99%. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 0,87-0,93 (m, 2H), 0,98 (t, J = 7,13 Hz, 3H), 1,08-1,14 (m, 3H), 1,20-1,23 (m, 2H), 1,52-1,71 (br s, 6H), 1,72-1,77 (m, 1H), 2,12 (d, J = 7,03 Hz, 2H), 3,09-3,14 (m, 2H), 3,18-3,23 (m, 6H), 3,26-3,33 (br s, 3H), 3,48-3,52 (m, 1H), 5,08 (s, 1H), 7,20 (d, J = 4,49 Hz, 2H), 7,24-7,31 (m, 3H), 7,57 (d, J = 7,81 Hz, 2H), 7,83 (s, 1H). Encontrado: C, 58,11; H, 8,99; N, 7,46. C₃₀H₄₂N₄O₂ x 0,4 HCl x 6,5 H₂O tiene C, 57,90; H, 8,97; N, 9,00%. [α]_D¹⁷ = +4,6° [c 0,46, MeOH].

Compuesto 78

4-[(S)-{3-[ciclohexil(metil)amino]fenil}-(piperazin-1-il)metil]-N,N-dietilbenzamida



A una disolución del Intermedio 5a (300 mg; 0,64 mmoles) a temperatura ambiente en 1,2-dicloroetano (15 ml) se añadieron ciclohexanona (0,20 ml; 1,93 mmoles), triacetoxiborohidruro de sodio (0,43 g; 2,05 mmoles) y ácido acético (37 µl; 0,64 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 6 horas, después se lavó con dos porciones de bicarbonato de sodio saturado. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía en columna, eluyendo con 4% de metanol en diclorometano, dio el producto deseado.

65 A una disolución a temperatura ambiente del producto anterior (320 mg; 0,58 mmoles) en metanol (6 ml) se añadió formaldehído (37% en H₂O) (130 µl; 1,74 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, después se añadió decaborano (43 mg; 0,35 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas, después se concentró a

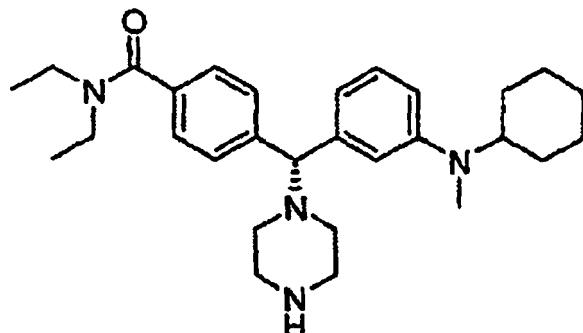
ES 2 286 474 T3

presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano, después se lavó con bicarbonato de sodio saturado. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 296 mg de material bruto. El material bruto se disolvió en diclorometano (10 ml), y se añadió TFA (1,5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2,5 horas, después se añadió bicarbonato de sodio saturado. La fase orgánica se secó sobre sulfato de

- 5 sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía en columna, eluyendo con 5% de metanol y 1% de NH₄OH en diclorometano, dio el Compuesto 78 (211 g; 78% durante dos etapas). Pureza (HPLC-215 nm): > 99%; Pureza óptica (HPLC quiral-215 nm): > 99%. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 0,98 (t, J = 7,13 Hz, 3H), 1,11 (t, J = 7,52 Hz, 3H), 1,21-1,32 (br s, 5H), 1,51-1,58 (m, 3H), 1,71-1,86 (br s, 2H), 3,11-3,18 (m, 5H), 3,22-3,33 (br s, 3H), 3,41-3,45 (m, 3H), 3,47-3,55 (br s, 2H), 4,48 (s, 3H), 5,08 (s, 1H), 7,27 (d, J = 8,40 Hz, 3H), 7,49-7,52 (m, 3H), 7,56-7,67 (br s, 1H), 7,77-7,88 (br s, 1H). Encontrado: C, 54,78; H, 7,71; N, 8,57. C₂₉H₄₂N₄O x 4,1 HCl x 1,3 H₂O tiene C, 54,80; H, 7,72; N, 8,81%. [α]_D¹⁷ = +17,9° [c 0,52, MeOH].

Compuesto 79

15 4-[(R)-{3-[ciclohexil(metil)amino]fenil}-(piperazin-1-il)metil]-N,N-dietilbenzamida



Sintetizada usando el Intermedio 5b (250 mg; 0,54 mmoles) y el método descrito para el Compuesto 78. Se obtuvieron 189 g; rendimiento 79% para dos etapas. Pureza (HPLC-215 nm): > 99%; Pureza óptica (HPLC quiral-215 nm): > 99%. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 0,98 (t, J = 7,13 Hz, 3H), 1,11 (t, J = 7,52 Hz, 3H), 1,21-1,32 (br s, 5H), 1,51-1,58 (m, 3H), 1,71-1,86 (br s, 2H), 3,11-3,18 (m, 5H), 3,22-3,33 (br s, 3H), 3,41-3,45 (m, 3H), 3,47-3,55 (br s, 2H), 4,48 (s, 3H), 5,08 (s, 1H), 7,27 (d, J = 8,40 Hz, 3H), 7,49-7,52 (m, 3H), 7,56-7,67 (br s, 1H), 7,77-7,88 (br s, 1H). Encontrado: C, 53,87; H, 7,45; N, 8,39. C₂₉H₄₂N₄O x 4,8 HCl x 0,5 H₂O tiene C, 53,86; H, 7,45; N, 8,66%. [α]_D¹⁶ = -16,3° [c 0,51, MeOH].

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

5

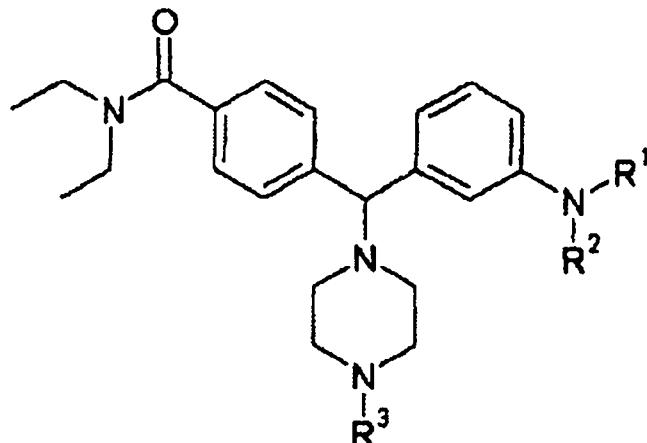
10

15

20

25

en la que

**I**

R^1 se selecciona de alquilo C_{3-6} , arilo C_{6-10} , heteroarilo C_{2-9} , aril C_{6-10} -alquilo C_{1-4} , heteroaril C_{2-9} -alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquil C_{3-10} -alquilo C_{1-4} , $R^8-C(=O)-$, $R^8-S(=O)_2-$, $R^8-S(=O)-$, $R^8-NHC(=O)-$, $R^8-C(=S)-$ y $R^8-NH-C(=S)-$, en los que R^8 se selecciona de alquilo C_{3-6} , arilo C_{6-10} , heteroarilo C_{2-9} , aril C_{6-10} -alquilo C_{1-4} , heteroaril C_{2-9} -alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-10} , y cicloalquil C_{3-10} -alquilo C_{1-4} , en el que dichos alquilo C_{3-6} , arilo C_{6-10} , heteroarilo C_{2-9} , aril C_{6-10} -alquilo C_{1-4} , heteroaril C_{2-9} -alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-10} , y cicloalquil C_{3-10} -alquilo C_{1-4} usados para definir R^1 y R^8 están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de -R, -NO₂, -OR, -Cl, -Br, -I, -F, -CF₃, -C(=O)R, -C(=O)OH, -NH₂, -SH, -NHR, -NR₂, -SR, -SO₃H, -SO₂R, -S(=O)R, -CN, -OH, -C(=O)OR, -C(=O)NR₂, -NRC(=O)R, y -NRC(=O)-OR, en los que R se selecciona, independientemente, de -H, alquilo C_{1-6} y fenilo;

30

35

40

45

R^2 se selecciona de -H y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de -CF₃, -OH, alcoxi C_{1-3} , y halógeno; y

R^3 se selecciona de -H, alquil $C_{1-6}-O-C(=O)-$, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , y cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-4} , en el que dichos alquil $C_{1-6}-O-C(=O)-$, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , y cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-4} están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} halogenado, -NO₂, -CF₃, alcoxi C_{1-6} y halógeno.

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

50

55

60

R^1 se selecciona de alquilo C_{3-6} , arilo C_{6-10} , heteroarilo C_{2-6} , aril C_{6-10} -alquilo C_{1-4} , heteroaril C_{2-6} -alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquil C_{3-10} -alquilo C_{1-4} , en el que dichos alquilo C_{3-6} , arilo C_{6-10} , heteroarilo C_{2-6} , aril C_{6-10} -alquilo C_{1-4} , heteroaril C_{2-6} -alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquil C_{3-10} -alquilo C_{1-4} están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de alquilo C_{1-4} , -CF₃, -OH, alcoxi C_{1-3} , fenoxi, y halógeno;

R^2 se selecciona de -H y alquilo C_{1-3} ; y

R^3 se selecciona de -H y alquil $C_{1-6}-O-C(=O)-$.

3. Un compuesto según la reivindicación 2,

65

en el que R^1 es R^9-CH_2- , en el que R^9 se selecciona de fenilo, piridilo, tienilo, furilo, imidazolilo, triazolilo, pirrolilo, tiazolilo, N-óxido-piridilo, bencilo, piridilmetilo, tienilmelito, furilmelito, imidazolilmelito, triazolilmelito, pirrolilmelito, tiazolilmelito y N-óxido-piridilmelito, opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de alquilo C_{1-4} , -CF₃, -OH, alcoxi C_{1-3} , fenoxi y halógeno; y

65

R^2 y R^3 son hidrógeno.

ES 2 286 474 T3

4. Un compuesto según la reivindicación 3,

en el que R⁹ se selecciona de bencilo, fenilo, piridilo, tienilo, furilo, imidazolilo, pirrolilo y tiazolilo, opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de alquilo C₁₋₄, -CF₃, -OH, alcoxi C₁₋₃, fenoxi, y halógeno.

5

5. Un compuesto según la reivindicación 4, en el que

R⁹ se selecciona de bencilo, fenilo, piridilo, tienilo, furilo, imidazolilo, pirrolilo y tiazolilo;

10

6. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que

15

R¹ se selecciona de alquilo C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, y cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄, en el que dichos alquilo C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀ y cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄ están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de alquilo C₁₋₄, -CF₃, -OH, alcoxi C₁₋₃, fenoxi, y halógeno;

R² es -H o alquilo C₁₋₃; y

20

R³ es -H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, y cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, en el que dichos alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄ están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de alquilo C₁₋₄, -CF₃, -OH, alcoxi C₁₋₃, fenoxi, y halógeno.

25

7. Un compuesto según la reivindicación 6, en el que

R¹ se selecciona de 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, t-butilo, 2-metil-1-propilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, y ciclononilo;

30

R² se selecciona de -H, metilo, etilo, 1-propilo y 2-propilo; y

R³ se selecciona de -H, metilo, etilo, alilo, 3,3-dimetil-alilo, ciclopropilmetilo, 2-metoxi-etilo, y 3-metoxi-1-propilo.

35

8. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que

40

R¹ se selecciona de R⁸-C(=O)-, R⁸-S(=O)₂-, R⁸-S(=O)-, R⁸-NHC(=O)-, R⁸-C(=S)- y R⁸-NH-C(=S)-, en los que R⁸ se selecciona de alquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo C₂₋₆, aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄, heteroaril C₂₋₆-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀, y cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄; en el que dichos alquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo C₂₋₆, aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄, heteroaril C₂₋₆-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀, y cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄ están opcionalmente sustituidos con alquilo C₁₋₄, -CF₃, -OH, alcoxi C₁₋₃, fenoxi, y halógeno;

R² es -H; y

45

R³ se selecciona de -H y alquil C₁₋₆-O-C(=O)-.

50

9. Un compuesto según la reivindicación 8, en el que

55

R⁸ se selecciona de fenilo, bencilo, fenetilo y ciclohexilo, en el que dichos fenilo, bencilo, fenetilo y ciclohexilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de metilo, metoxi y halógeno;

60

10. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona de:

N,N-dietil-4-((S)piperazin-1-il{3-[(1,3-tiazol-2-ilmetil)amino]fenil}metil)benzamida;

N,N-dietil-4-((R)-piperazin-1-il{3-[(1,3-tiazol-2-ilmetil)amino]fenil}metil)benzamida;

65

4-[(S)-[3-(bencilamino)fenil](piperazin-1-il)metil]-N,N-dietilbenzamida;

N,N-dietil-4-((R)-piperazin-1-il{3-[(tien-2-ilmetil)-amino]fenil}metil)benzamida;

N,N-dietil-4-((S)-piperazin-1-il{3-[(tien-2-ilmetil)-amino]fenil}metil)benzamida;

N,N-dietil-4-[(S)-{3-[(2-furilmethyl)amino]fenil}-(piperazin-1-il)metil]benzamida;

ES 2 286 474 T3

4-[(R)-[3-(bencilamino)fenil](piperazin-1-il)metil]-N,N-dietilbenzamida;
N,N-dietil-4-[(R)-{3-[(2-furilmetil)amino]fenil}-(piperazin-1-il)metil]benzamida;
5 N,N-dietil-4-((R)-piperazin-1-il{3-[(tien-3-ilmetil)-amino]fenil}metil)benzamida;
N,N-dietil-4-((S)-piperazin-1-il{3-[(tien-3-ilmetil)-amino]fenil}metil)benzamida;
10 N,N-dietil-4-[(R)-{3-[(3-furilmetil)amino]fenil}-(piperazin-1-il)metil]benzamida;
N,N-dietil-4-[(R)-{(3-[(2-feniletil)amino]fenil}-(piperazin-1-il)metil]benzamida;
4-[(R)-{3-[(ciclohexilmetil)amino]fenil}(piperazin-1-il)metil]-N,N-dietilbenzamida;
15 N,N-dietil-4-[(R)-piperazin-1-il(3-{[4-trifluorometil]-bencil]amino}fenil)metil]benzamida;
4-[(R)-{3-[(ciclopentilmetil)amino]fenil}(piperazin-1-il)metil]-N,N-dietilbenzamida;
20 4-[(S)-{3-[(ciclohexilmetil)amino]fenil}(piperazin-1-il)metil]-N,N-dietilbenzamida;
4-[(R)-{3-[(ciclohex-1-en-1-ilmetil)amino]fenil}-(piperazin-1-il)metil]-N,N-dietilbenzamida;
N,N-dietil-4-[(S)-{3-[metil(fenil)amino]fenil}-(piperazin-1-il)metil]benzamida;
25 N,N-dietil-4-[(S)-3-[etil(fenil)amino]fenil}(piperazin-1-il)metil]benzamida;
N,N-dietil-4-[(R)-{3-[metil(fenil)amino]fenil}-(piperazin-1-il)metil]benzamida;
30 N,N-dietil-4-[(R)-{3-[etil(fenil)amino]fenil}-(piperazin-1-il)metil]benzamida;
4-[(R)-{3-[(ciclohexilmetil)amino]fenil}(piperazin-1-il)metil]-N,N-dietilbenzamida;
4-[(R)-[3-(ciclopentilamino)fenil](piperazin-1-il)metil]-N,N-dietilbenzamida;
35 4-[(R)-[3-(cicloheptilamino)fenil](piperazin-1-il)metil]-N,N-dietilbenzamida;
4-[(R)-[3-(ciclooctilamino)fenil](piperazin-1-il)metil]-N,N-dietilbenzamida;
4-[(R)-[3-(cyclononilamino)fenil](piperazin-1-il)metil]-N,N-dietilbenzamida;
40 4-[(S)-[3-(ciclohexilamino)fenil](piperazin-1-il)metil]-N,N-dietilbenzamida;
N,N-dietil-4-[(R)-{3-[(4-metilfenil)amino]fenil}-(piperazin-1-il)metil]benzamida;
45 N,N-dietil-4-[(S)-{3-[(4-metilfenil)amino]fenil}-(piperazin-1-il)metil]benzamida;
4-[(R)-{3-[(3-clorofenil)amino]fenil}(piperazin-1-il)metil]-N,N-dietilbenzamida;
4-[(S)-{3-[(3-clorofenil)amino]fenil}(piperazin-1-il)metil]-N,N-dietilbenzamida;
50 4-[(R)-{3-[(2-fluorofenil)amino]fenil}(piperazin-1-il)metil]-N,N-dietilbenzamida;
4-[(S)-{3-[(2-fluorofenil)amino]fenil}(piperazin-1-il)metil]-N,N-dietilbenzamida;
4-[(R)-[3-(benzoilamino)fenil](piperazin-1-il)metil]-N,N-dietilbenzamida;
55 N,N-dietil-4-[(R)-{3-[(fenilacetil)amino]fenil}-(piperazin-1-il)metil]benzamida;
4-[(S)-[3-(benzoilamino)fenil](piperazin-1-il)metil]-N,N-dietilbenzamida;
60 N,N-dietil-4-[(S)-{3-[(fenilacetil)amino]fenil}-(piperazin-1-il)metil]benzamida;
N,N-dietil-4-[(R)-{3-[(2-metil-2-fenilpropanoil)amino]fenil}(piperazin-1-il)metil]benzamida;
N,N-dietil-4-[(R)-(3-[(3-fluorofenil)acetil]amino)-fenil](piperazin-1-il)metil]benzamida;
65 4-[(R)-{3-[(ciclohexilacetil)amino]fenil}(piperazin-1-il)metil]-N,N-dietilbenzamida;

ES 2 286 474 T3

N,N-dietil-4-[(R)-{3-[(3-fenilpropanoil)amino]fenil}-(piperazin-1-il)metil]benzamida;
4-[(R)-{3-[(ciclohexilcarbonil)amino]fenil}(piperazin-1-il)metil]-N,N-dietilbenzamida;
5 N,N-dietil-4-[(R)-{3-[(fenilsulfonil)amino]fenil}-(piperazin-1-il)metil]benzamida;
4-[(R)-{3-[(bencilsulfonil)amino]fenil}(piperazin-1-il)metil]-N,N-dietilbenzamida;
10 N,N-dietil-4-[(S)-{3-[(fenilsulfonil)amino]fenil}-(piperazin-1-il)metil]benzamida;
4-[(R)-{3-[(anilinocarbonil)amino]fenil}(piperazin-1-il)metil]-N,N-dietilbenzamida;
4-[(R)-{3-[(anilinocarbonotioil)amino]fenil}(piperazin-1-il)metil]-N,N-dietilbenzamida;
15 N,N-dietil-4-[(S)-1-piperazinil[3-(propilamino)fenil]-metil]benzamida;
4-[(S)-[3-(dipropilamino)fenil]-1-piperazinilmetil]-N,N-dietilbenzamida;
N,N-dietil-4-[(R)-1-piperazinil[3-(propilamino)fenil]-metil]benzamida;
20 4-[(R)-[3-(dipropilamino)fenil]-1-piperazinilmetil]-N,N-dietilbenzamida;
N,N-dietil-4-[(S)-1-piperazinil[3-[[[4-(3-piridinil)-fenil]metil]-amino]fenil]metil]benzamida;
N,N-dietil-4-[(S)-[3-[[[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]-metil]-amino]-fenil]-1-piperazinilmetil]benzamida;
25 N,N-dietil-4-[(S)-1-piperazinil[3-[(2-quinolinilmetil)-amino]fenil]-metil]benzamida;
4-[(R)-[3-[(2,2-difeniletil)amino]fenil]-1-piperazinil-metil]-N,N-dietilbenzamida;
30 4-[(R)-[3-[[[4-(1,1-dimetiletil)fenil]metil]amino]-fenil]-1-piperazinilmetil]-N,N-dietilbenzamida;
N,N-dietil-4-[(R)-[3-[(4-fenoxifenil)metil]amino]-fenil]-1-piperazinilmetil]benzamida;
N,N-dietil-4-[(R)-[4-(2-propenil)-1-piperazinil][3-(propilamino)-fenil]metil]benzamida;
35 4-{(R)-(3-aminofenil)[4-(2-metoxietil)piperazin-1-il]metil}-N,N-dietilbenzamida;
4-{(R)-(3-aminofenil)[4-(3-metoxipropil)piperazin-1-il]metil}-N,N-dietilbenzamida;
40 N,N-dietil-4-[(R)-[4-(2-metoxietil)-1-piperazinil][3-(propilamino)-fenil]metil]benzamida;
N,N-dietil-4-[(R)-[4-(3-metoxipropil)-1-piperazinil][3-(propilamino)fenil]metil]benzamida;
45 4-[(S)-[3-(cycloheptilamino)fenil](piperazin-1-il)metil]-N,N-dietilbenzamida;
4-[(S)-[3-(cyclooctilamino)fenil](piperazin-1-il)metil]-N,N-dietilbenzamida;
N,N-dietil-4-[(S)-{3-[(3-fenilpropanoil)amino]fenil}-(piperazin-1-il)metil]benzamida;
50 4-[(R)-(3-aminofenil)[4-(2-propenil)-1-piperazinil]-metil]-N,N-dietilbenzamida;
4-[(R)-(3-aminofenil)[4-(3-metil-2-butenil)-1-piperazinil]metil]-N,N-dietilbenzamida;
55 4-[(R)-(3-aminofenil)[4-(ciclopropilmetil)-1-piperazinil]metil]-N,N-dietilbenzamida;
N,N-dietil-4-[(R)-[4-(2-propenil)-1-piperazinil][3-[(2-tienilmetil)amino]fenil]metil]-benzamida;
60 N,N-dietil-4-[(R)-[4-(3-metil-2-butenil)-1-piperazinil][3-[(2-tienilmetil)amino]fenil]metil]-benzamida;
4-[(R)-[4-(ciclopropilmetil)-1-piperazinil][3-[(2-tienilmetil)amino]fenil]metil]-N,N-dietilbenzamida;
4-[(S)-[3-(cyclohexilamino)fenil][4-(ciclopropilmetil)-piperazin-1-il]metil}-N,N-dietilbenzamida;
65 4-[(S)-[3-(cyclohexilamino)fenil](4-propilpiperazin-1-il)metil]-N,N-dietilbenzamida;
4-[(S)-[3-(cyclohexilamino)fenil](4-etylpirazin-1-il)metil]-N,N-dietilbenzamida;

ES 2 286 474 T3

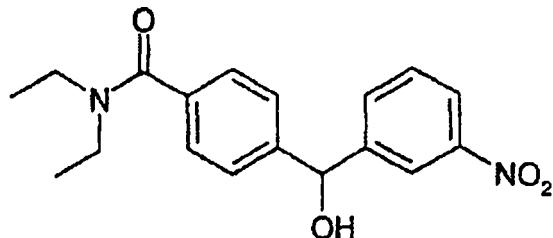
4-(S)-(4-alilpiperazin-1-il)[3-(ciclohexilamino)fenil]-metil-N,N-dietilbenzamida;
4-[(S)-3-[(ciclohexilcarbonil)amino]fenil(piperazin-1-il)metil]-N,N-dietilbenzamida;
5 4-[(S)-{3-[(ciclohexilacetil)amino]fenil(piperazin-1-il)metil}-N,N-dietilbenzamida;
4-[(S)-{3-[ciclohexil(metil)amino]fenil}(piperazin-1-il)metil]-N,N-dietilbenzamida;
10 4-[(R)-{3-[ciclohexil(metil)amino]fenil}(piperazin-1-il)metil]-N,N-dietilbenzamida;
enantiómeros de los mismos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

11. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, para uso como medicamento.

15 12. El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en la fabricación de un medicamento para la terapia del dolor, ansiedad o trastornos gastrointestinales funcionales.

10 13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

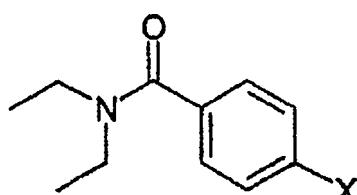
20 14. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula II



III

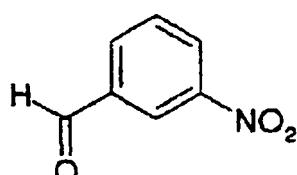
35 que comprende:

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula III,



III

50 con un compuesto de fórmula IV



IV

en presencia de una base que tiene un pKa de más de 15

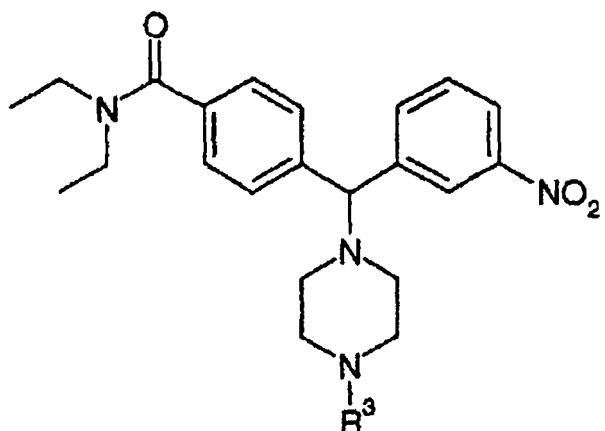
en la que

65 X es halógeno.

ES 2 286 474 T3

15. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula VI,

5

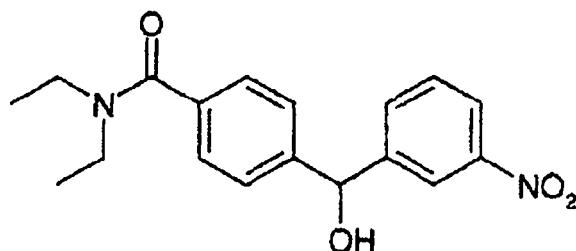


VI

que comprende: hacer reaccionar un compuesto de fórmula II,

25

30



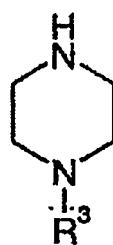
II

40

con un compuesto de fórmula VII

45

50



VII

en presencia de SOX₂, para formar el compuesto de fórmula VI,

en la que

60

R³ se selecciona de -H, alquil C₁₋₆-O-C(=O)-, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, y cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, en el que dichos alquil C₁₋₆-O-C(=O)-, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, y cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄ están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halogenado, -NO₂, -CF₃, alcoxi C₁₋₆ y halógeno; y

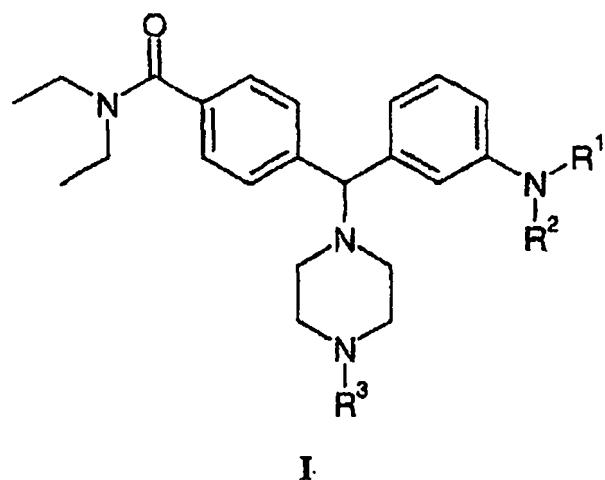
65

X es halógeno.

ES 2 286 474 T3

16. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I,

5



10

15

20

25

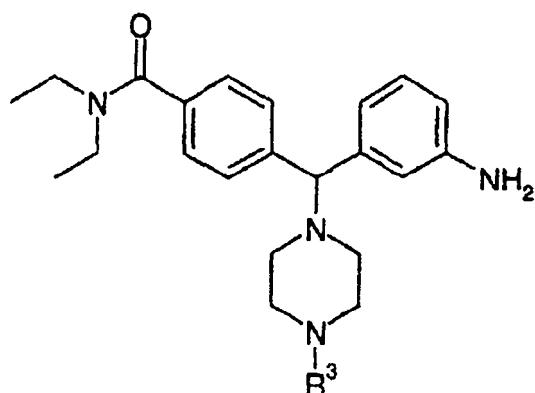
que comprende: hacer reaccionar un compuesto de fórmula VIII,

30

35

40

45



con R⁹-CHO en presencia de un agente reductor, para formar el compuesto de fórmula I,

en la que

50

R¹ es R⁹-CH₂-; en el que R⁹ se selecciona de fenilo, piridilo, tienilo, furilo, imidazolilo, triazolilo, pirrolilo, tiazolilo, N-óxido-piridilo, bencilo, piridilmetilo, tienilmelito, furilmelito, imidazolilmelito, triazolilmelito, pirrolilmelito, tiazolilmelito y N-óxido-piridilmelito, opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de alquilo C₁₋₄, -CF₃, -OH, alcoxi C₁₋₃, fenoxy y halógeno;

55

R² es -H; y

60

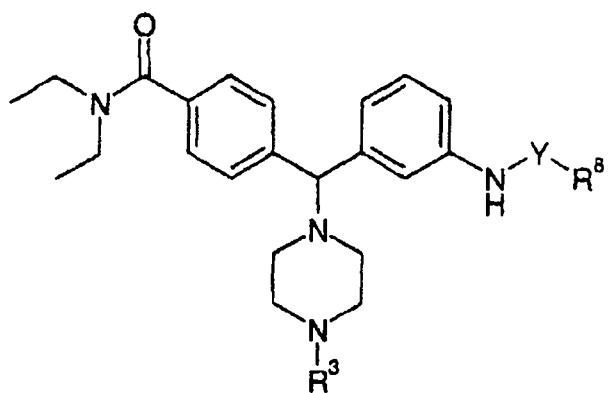
R³ se selecciona de alquil C₁₋₆-O-C(=O)-, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, y cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, en el que dichos alquil C₁₋₆-O-C(=O)-, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, y cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄ están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halogenado, -NO₂, -CF₃, alcoxi C₁₋₆ y halógeno.

65

ES 2 286 474 T3

17. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula IX,

5



10

15

20

IX

que comprende: hacer reaccionar un compuesto de fórmula VIII,

25

30

35

40

VIII

45

con R⁸-Y-X o R⁸-Y-O-Y-R⁸, para formar el compuesto de fórmula IX:

en la que

50

X es halógeno;

Y se selecciona de -C(=O)- y -S(=O)₂;

55

R⁸ se selecciona de alquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo C₂₋₆, aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄, heteroaril C₂₋₆-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀, y cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄; en el que dichos alquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo C₂₋₆, aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄, heteroaril C₂₋₆-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀, y cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄ están opcionalmente sustituidos con alquilo C₁₋₄, -CF₃, -OH, alcoxi C₁₋₃, fenoxi, y halógeno; y

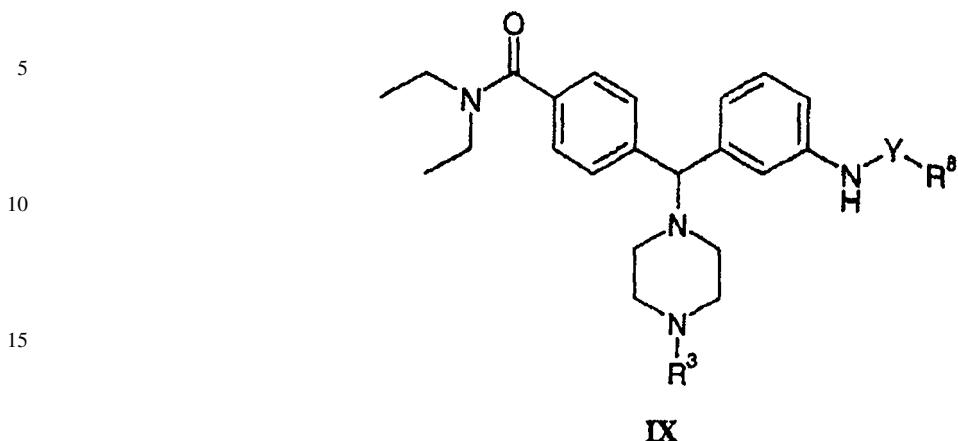
60

R³ se selecciona de alquil C₁₋₆-O-C(=O)-, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, y cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, en el que dichos alquil C₁₋₆-O-C(=O)-, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, y cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄ están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halogenado, -NO₂, -CF₃, alcoxi C₁₋₆ y halógeno.

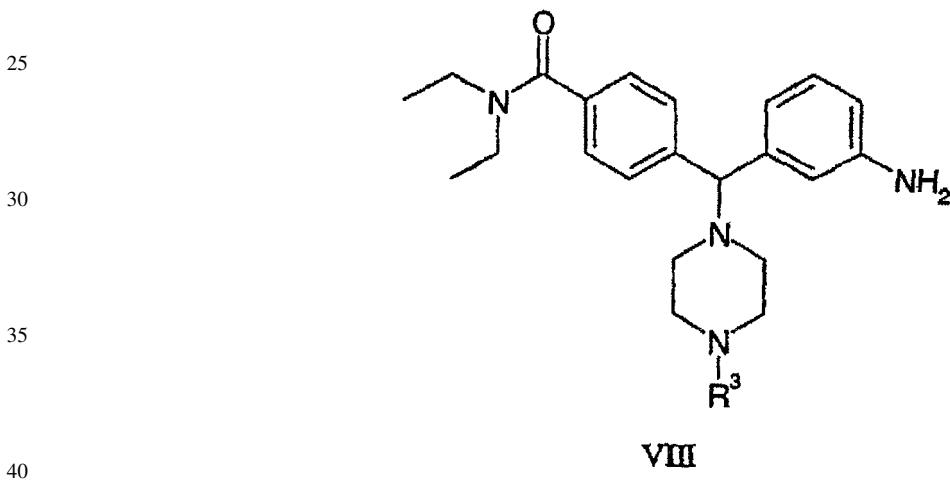
65

ES 2 286 474 T3

18. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula IX,



que comprende: hacer reaccionar un compuesto de fórmula VIII,



con R8-Z, para formar el compuesto de fórmula IX:

en la que

45 Z se selecciona de -NCO y -NCS;

Y se selecciona de -C(=O)NH- y -C(=S)NH-;

50 R8 se selecciona de alquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo C₂₋₆, aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄, heteroaril C₂₋₆-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀, y cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄; en el que dichos alquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo C₂₋₆, aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄, heteroaril C₂₋₆-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀, y cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄ están opcionalmente sustituidos con alquilo C₁₋₄, -CF₃, -OH, alcoxi C₁₋₃, fenoxi, y halógeno; y

55 R3 se selecciona de alquil C₁₋₆-O-C(=O)-, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, y cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, en el que dichos alquil C₁₋₆-O-C(=O)-, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, y cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄ están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halogenado, -NO₂, -CF₃, alcoxi C₁₋₆ y halógeno.

60

65



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA

(11) Nº de publicación : ES 2 286 474 T3

(21) Número de solicitud: E 03770197

CORRECCIÓN DE ERRATAS DEL FOLLETO DE PATENTE

Pág./Inid	Errata	Corrección
1/54	DERIVADOS DE 4-(FINILPIPERAZINILMETIL) BENZAMIDA Y SU USO PARA EL TRATAMIENTO DE DOLOR O TRASTORNOS GASTROINTESTINALES.	DERIVADOS DE 4-(FENILPIPERAZINILMETIL) BENZAMIDA Y SU USO PARA EL TRATAMIENTO DE DOLOR O TRASTORNOS GASTROINTESTINALES.