



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 347 577**

51 Int. Cl.:

C07C 235/44 (2006.01)

C07C 235/46 (2006.01)

A61K 31/166 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05724567 .2**

96 Fecha de presentación : **08.03.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1727788**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **06.12.2006**

54 Título: **Antagonistas de receptores opioides.**

30 Prioridad: **12.03.2004 EP 04380058**
15.03.2004 US 553184 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
02.11.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
02.11.2010

73 Titular/es: **Eli Lilly and Company**
Lilly Corporate Center
Indianapolis, Indiana 46285, US

72 Inventor/es: **García de la Torre, Marta y**
Mitch, Charles, Howard

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

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

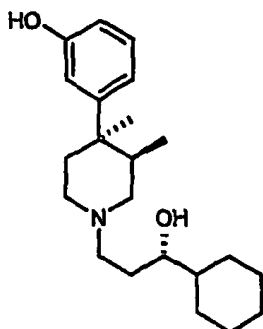
La presente invención pertenece al campo de la química medicinal. La invención se refiere específicamente a compuestos útiles como antagonistas de opioides, procedimientos de tratamientos, procedimientos de uso y composiciones farmacéuticas de los mismos.

Antecedentes

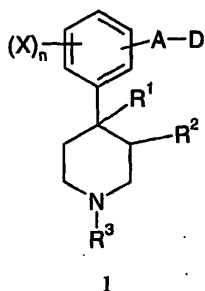
Generalmente se informa de tres tipos de receptores opioides, mu, kappa y delta. Pruebas recientes apuntan a que las interacciones entre las combinaciones de dímeros receptores de los receptores mu, kappa y/o delta (denominados heterodímeros) también contribuyen a la actividad opioide. Los receptores opioides y su regulación normal o falta de la misma han estado implicados en estados de enfermedad que incluyen síndrome del intestino irritable, náuseas, vómitos, dermatosis prurítica, depresión, adicción al tabaco y al alcohol, disfunción sexual, apoplejía y traumatismo en animales. Por lo tanto, no sorprende que se haya demostrado que la capacidad para unirse antagonísticamente a los receptores opioides produce efectos de mejora, preventivos y/o de tratamiento en animales, entre los que se incluyen seres humanos afectados por uno o más de estos estados de enfermedad.

Más recientemente, se ha descubierto que ciertos antagonistas de los receptores opioides aumentan el consumo de energía metabólica y reducen el peso en ratas obesas mientras se mantiene la masa muscular. Estos descubrimientos indican que un antagonista opioide eficaz puede ser útil en la prevención, tratamiento y/o mejora del efecto de la obesidad. Considerando el porcentaje de la población que es obesa en las sociedades occidentales y los costes indirectos asociados con el tratamiento de los efectos y síntomas de la obesidad y de enfermedades relacionadas, la importancia de estos descubrimientos no puede exagerarse.

Aunque se han descrito muchos antagonistas opioides, continúa la búsqueda de antagonistas alternativos y/o mejores o más eficaces que tengan un beneficio global para el paciente con pocos efectos secundarios o de poca importancia. La patente de Estados Unidos Nº 4.891.379 divulga antagonistas opioides de fenilpiperidina útiles para el tratamiento de la diabetes y de la obesidad. En particular, la patente de EE.UU. 4.891.379 divulgó el compuesto LY 255582 representado por la estructura



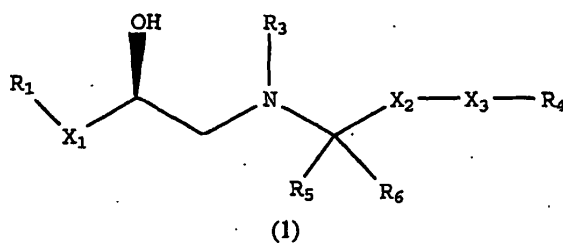
La patente de EE.UU. nº 4.191.771 también ha divulgado compuestos útiles como antagonistas opioides. Asimismo, se han preparado análogos bicíclicos de fenilpiperidina y se presentan como antagonistas opioides en Wentland, y col., Biorganic and Medicinal Chemistry Letters 11 (2001) 623-626; véase también Wentland, y col., Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 11 (2001) 1717-1721. Por último, la solicitud de patente europea número EP 1072592A2 presentada el 18 de mayo de 2000, divulga compuestos de fenilpiperidina de fórmula I



en la que A, D, R¹, R², R³, X y n tienen los significados indicados en la descripción, que son útiles en la profilaxis y en el tratamiento de enfermedades mediadas por receptores opioides, tales como prurito.

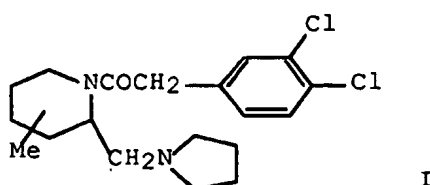
La patente de EE.UU. número 6.140.352 divulga el compuesto de fórmula

Formula 1



en la que las variables X_1, X_2, X_3 , R_1, R_3, R_4, R_5 y R_6 son como se describe en la misma, como agonistas del receptor beta adrenérgico útil para el tratamiento de la diabetes y la obesidad.

La solicitud de PCT WO 9215304 divulga los compuestos de fórmula I



El compuesto 1 en lo que antecede abarca compuestos azacíclicos y heterocíclicos para el tratamiento de la isquemia cerebral.

Con independencia de estas y otras divulgaciones de compuestos útiles como antagonistas de receptores opioides o útiles para el tratamiento de la obesidad y/o la diabetes mediante otros mecanismos, o que tienen estructuras parcialmente cercanas a los compuestos de la presente invención sigue existiendo una necesidad no satisfecha de tratamientos útiles, seguros, eficaces y/o alternativos o de profilaxis de enfermedades asociadas con los receptores opioides, particularmente la obesidad y enfermedades relacionadas.

Resumen de la invención

La presente invención se refiere un compuesto seleccionado del grupo constituido por:

- 3-{4-[(3-metil-butilamino)-metil]-fenoximetil}-benzamida,
- 4-{4-[(3-metil-butilamino)-metil]-fenoximetil}-benzamida,
- 4-{3-[(3-metil-butilamino)-metil]-benciloxi}-benzamida,
- 4-{4-[(3-metil-butilamino)-metil]-benciloxi}-benzamida,
- 4-(2-{4-[(3-metil-butilamino)-metil]-fenoxi}-etil)-benzamida,
- 2-{4-[(3-metil-butilamino)-metil]-fenoximetil}-benzamida,
- 3-{3-[(3-metil-butilamino)-metil]-fenoximetil}-benzamida,
- 3'-(4-{[(metil-(3-metil-butil)-amino)-metil]-fenoximetil}-benzamida,
- 3-{4-[(3,3-dimetil-butilamino)-metil]-fenoximetil}-benzamida,
- 3-(4-{[2-(tetrahidro-piran-4-il)-etilamino]-metil]-fenoximetil}-benzamida,
- 3-(4-{[2-(4-fluoro-fenil)-etilamino]-metil]-fenoximetil}-benzamida,

3-{3-[(3-metil-butilamino)-metil]-benciloxi}-benzamida,
3-{4-[(3-metil-butilamino)-metil]-benciloxi}-benzamida,
4-{3-[2-(3-metil-butilamino)-etil]-benciloxi}-benzamida,
3-[4-(2-bencilamino-etil)-fenoximetil]-benzamida, o una sal o solvato farmacéuticamente
5 aceptable del mismo.

la presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de de un compuesto de la reivindicación 1 ó 2, en asociación con un transportador, diluyente y/o excipiente.

10 La presente invención se refiere al uso de un compuesto de la reivindicación 1 ó 2, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la obesidad.

La presente invención también proporciona uso de un compuesto de la reivindicación 1 ó 2, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un
15 medicamento para tratar una enfermedad del grupo constituido por síndrome del intestino irritable, adicción al tabaco, adicción al alcohol y sobredosis de drogas.

La presente invención también proporciona un procedimiento no terapéutico de suprimir el apetito en un paciente que lo necesite, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1 ó 2, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del
20 mismo.

En otra forma de realización, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la reivindicación 1 ó 2, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para suprimir el apetito.

25 Descripción detallada de la invención

Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término “paciente” incluye animales humanos y no humanos, tales como animales de compañía (perros y gatos, y similares) y ganado.

30 El paciente preferido para tratamiento, mejora y/o prevención de la obesidad y enfermedades relacionadas es un ser humano.

Los términos “que trata” y “tratar”, como se usan en la presente memoria descriptiva, incluyen sus significados generalmente aceptados, por ejemplo prevención, prohibición, restricción, alivio, mejora, retraso, detención o inversión de la progresión o la gravedad de una
35 afección patológica, o secuelas de la misma, descrita en la presente memoria descriptiva.

Los términos “que mejora” “que previene”, “prevención de”, “profilaxis”, “profiláctico” y “prevenir” se usan en la presente memoria descriptiva de forma intercambiable y se refieren a la reducción de la gravedad de la obesidad y enfermedades relacionadas y los síntomas asociados con ellas, en un paciente afectado por la misma o la reducción de la probabilidad de que un receptor de un compuesto de la reivindicación 1 ó 2 se vea afectado o desarrolle alguna de las afecciones patológicas i secuelas de las mismas descritas en la presente memoria descriptiva.

Como se usa en este documento, la expresión “cantidad eficaz” es sinónima de “dosis eficaz” y significa una cantidad de un compuesto de la reivindicación 1 ó 2 que es suficiente en una o más administraciones para prevenir, mejorar o tratar una afección, o efectos perjudiciales de la misma, descrita en esta memoria descriptiva, o una cantidad de un compuesto de la reivindicación 1 ó 2 que es suficiente para antagonizar los receptores opioides para conseguir los objetivos de la invención.

En la presente memoria descriptiva, la expresión “farmacéuticamente aceptable” se usa como adjetivo y significa considerablemente no perjudicial para el paciente receptor.

La expresión “Ingrediente activo”, como se usa en la presente memoria descriptiva” significa un compuesto de la reivindicación 1 y 2 o una combinación de un compuesto de la reivindicación 1 y 2 o una combinación de un compuesto de la reivindicación 1 y 2 y un co-antagonista del receptor de opioides o una combinación de un compuesto de la reivindicación 1 y 2 y otro agente antiobesidad, de pérdida de peso o antidiabético eficaz.

Con el término “formulación”, como en formulación farmacéutica o “composición farmacéutica”, se pretende abarcar un producto que comprende el ingrediente activo (como se ha definido en lo que antecede) y el(los) ingrediente(s) inerte(s) que forman el transportador, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación, formación de complejos o agregación de cualesquiera dos o más ingredientes, o de la disociación de uno o más ingredientes, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes. En consecuencia, las formulaciones farmacéuticas de la presente invención abarcan cualquier composición eficaz fabricada mezclando un compuesto de la presente invención y un transportador farmacéutico. Las formulaciones farmacéuticas de la presente invención también abarcan un compuesto de la reivindicación 1 ó 2 y un co-antagonista farmacéuticamente aceptable de los receptores de opioides útil para el tratamiento y/o la prevención de la obesidad o enfermedades relacionadas.

Como se usa en la presente memoria descriptiva, la expresión “enfermedades relacionadas” se refiere a dichos síntomas, enfermedades o afecciones causadas por, exacerbadas por, inducidas por, o complementarias a la afección de ser obeso. Tales

enfermedades, afecciones y/o síntomas incluyen, entre otros, trastornos de la alimentación (bulimia, anorexia nerviosa, etc.), diabetes, complicaciones de la diabetes, retinopatía diabética, trastornos sexuales/de la reproducción, depresión (particularmente la inducida por la conciencia y pérdida de autoestima asociadas con la obesidad), ansiedad, crisis epilépticas, hipertensión, hemorragia cerebral, insuficiencia cardíaca congestiva, trastornos del sueño, aterosclerosis, artritis reumatoide, ictus, hiperlipidemias, hipertrigliceridemia, hiperglucemia e hiperlipoproteinemia.

Como se usa en la presente memoria descriptiva, “otros agentes” aprobados para el tratamiento de la obesidad y/o enfermedades relacionadas, o útiles para la pérdida de peso y/o la supresión del apetito incluyen, entre otros, Xenical®, Meridia®, Lipitor®, Crestor®, Pravachol®, Zetia®, antagonistas del receptor cannabinoide y otros antagonistas del receptor de opioides.

La expresión “disolvente adecuado” se refiere a cualquier disolvente, o mezcla de disolventes, inerte en la reacción en curso que solubiliza suficientemente los reactivos para dar un medido dentro del cual efectuar la reacción deseada.

La expresión “disolvente mutuo” significa un disolvente que se usa para disolver suficientemente dos o más componentes de una reacción o mezcla por separado antes de la reacción o mezcla, que es un disolvente común a más de un reactivo o componente de una mezcla.

La expresión “heterociclo que contiene nitrógeno” se refiere a un monociclo que es un anillo de 4, 5, 6 ó 7 miembros que contiene 1, 2 ó 3 átomos de nitrógeno además de los átomos de carbono que completan el tamaño del anillo, o una combinación de 1 átomo de nitrógeno y 1 ó 2 átomos seleccionados de oxígeno y azufre además del número adecuado de los átomos de carbono que completan el tamaño del anillo. Un heterociclo que contiene nitrógeno, como se usa en el presente documento, puede tener 0, 1, 2 ó 3 dobles enlaces. Un heterociclo que contiene nitrógeno se puede fijar a, o condensar con, un anillo existente sustituyente, de modo que se forma un sistema de anillo bicíclico o tricíclico. No obstante, el resultado directo de la formación de un heterociclo que contiene nitrógeno mediante la unión de dos grupos y el átomo de nitrógeno al que están unidos es formar un monociclo.

El término “alquilo C₁-C₈” o “alquilo C₁₋₈” se refiere e induce todos los grupos, isómeros estructurales y/u homólogos de grupos alquilo que tienen de 1 a 8 átomos de carbono. Cuando el término alquilo C₁-C₈ precede o es prefijo de otro grupo, el término alquilo C₁-C₈ sólo limita el número de átomos de carbono en el componente alquilo. Por ejemplo, alquilarilo C₁-C₈ significa un grupo arilo que tiene un grupo alquilo C₁-C₈ sustituyente de modo que el número de átomos de carbono en el grupo alquilarilo C₁-C₈ es eficazmente el número de átomos de carbono en el

grupo arilo más el número de átomos de carbono en el grupo alquilo C₁-C₈. De igual forma, el término “alquilcicloalquilo C₁-C₈” se refiere a un grupo cicloalcanos que tiene un alquilo C₁-C₈ sustituyente y en el que la totalidad del grupo alquilcicloalcano C₁-C₈ puede, en sí mismo, ser un sustituyente unido en el grupo alquilo p el grupo cicloalquilo a un sustrato. La definición y el uso se aplican igualmente a otros homólogos de C₁-C₈, tales como, por ejemplo, C₁-C₇, C₁-C₆ etc.

El término “cicloalcano” o “cicloalquilo” significa cicloalcanos que tienen de 3 a 8 átomos de carbono, es decir de ciclopropano a ciclooctano.

El término “hal” o “halo”, como se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a un halógeno que incluye yodo, cloro, bromo o yodo.

Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término “alquenilo” se refiere a átomos de carbono lineales o ramificados que tienen 1 ó 2 dobles enlaces carbono-carbono.

Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término “alquínilo” se refiere a átomos de carbono lineales o ramificados que tienen 1 ó 2 triples enlaces carbono-carbono.

Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término “alcoxi” se refiere al grupo “O-alquilo”, en el que alquilo es como se ha definido anteriormente.

Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término “arilo” se refiere a compuestos o grupos que tienen la disposición electrónica de Huckel $4n + 2i$, e incluye fenilo, bencilo, naftilo, pero excluye a los carbazoles y otras estructuras de anillo tricíclico condensado.

Un experto en la técnica entiende que cuando un sustituyente está ausente, está indicado un átomo de hidrógeno para alcanzar la valencia requerida a menos que se indique otra cosa. Por ejemplo, si y es 0, R⁴ está ausente, y todas las posiciones aplicables en el anillo tienen átomos de hidrógeno para alcanzar la valencia requerida para los átomos en el anillo.

Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término “grupo protector” se refiere a grupos útiles para enmascarar los centros reactivos en una molécula para potenciar la reactividad de otro grupo o para permitir la reacción en otro punto o puntos deseados, tras lo cual el grupo protector puede eliminarse. Normalmente, los grupos protectores se usan para proteger o enmascarar grupos, incluidos, entre otros, -OH, -NH y -COOH. Un experto en la técnica conoce grupos protectores adecuados y se describen en Organic Synthesis, 3^a edición, Greene, T. W.; Wuts, P.G.M. Eds.; John Wiley y Sons, New York, 1999.

Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término “solvato” es una forma del compuesto de la invención en la que se han formado un cristal o cristales de un compuesto de la invención a partir de una cantidad estequiométrica o no estequiométrica del compuesto de la reivindicación 1 ó 2 y un disolvente. Entre los disolventes para solvatar típicos se incluyen por

ejemplo, agua, metanol, etanol, acetona y dimetilformamida.

En esos casos en los que un compuesto de la invención posee grupos funcionales ácidos o básicos, se pueden formar varias sales que son más hidrosolubles y/o más fisiológicamente adecuadas que el compuesto parental. Sales representativas farmacéuticamente aceptables incluyen, entre otras, las sales alcalinas y alcalino térreas tales como de litio, sodio, potasio, calcio, magnesio, aluminio y similares. Las sales se preparan convenientemente a partir del ácido libre mediante el tratamiento del ácido en solución con una base o la exposición del ácido a una resina de intercambio iónico.

Incluidas en la definición de sales farmacéuticamente aceptables se encuentran las sales de adición de bases inorgánicas y orgánicas relativamente no tóxicas de los compuestos de la presente invención, por ejemplo cationes de amonio, de amonio cuaternario y de amina, derivados de bases nitrogenadas de suficiente basicidad como para formar sales con los compuestos de la presente invención (véase, por ejemplo, S. M. Berge, y col., "Pharmaceutical Salts," J. Phar. Sci., 66: 1-19 (1977)). Además, el(los) grupo(s) básico(s) del compuesto de la invención pueden hacerse reaccionar con ácidos orgánicos o inorgánicos adecuados para formar sales tales como acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromhidrato, camsilato, carbonato, clavulanato, citrato, cloruro, edetato, edisilato, estolato, esilato, fluoruro, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicilarsanilato, hexilresorcinato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yodhidrato, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, sulfato, mucato, napsilato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pantotenato, fosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, tannato, tartrato, tosilato, trifluoroacetato, trifluorometano sulfonato y valerato.

Un compuesto de la invención, como se ilustra en la reivindicación 1 ó 2, se puede producir en forma de uno cualquiera de sus isómeros posicionales, isómeros estereoquímicos o regioisómeros, todos los cuales son objetos de esta invención. Ciertos compuestos de la invención pueden poseer uno o más centros quirales y, por tanto, pueden existir en formas ópticamente activas. Asimismo, cuando los compuestos contienen un grupo alqueno o alquenoileno, existe la posibilidad de formas cis y trans-isoméricas de los compuestos. Los isómeros R y S y mezclas de los mismos, incluidas las mezclas racémicas así como las mezclas de enantiómeros o isómeros cis y trans, se contemplan en esta invención. En un grupo sustituyentes, tal como un grupo alquilo, puede haber átomos de carbono asimétricos adicionales. Se pretende que todos estos isómeros, así como las mezclas de los mismos, se incluyan en la invención.

Si se desea un estereoisómero concreto, se puede preparar mediante procedimientos

bien conocidos en la técnica mediante el uso de reacciones estereoespecíficas con materiales de partida que contienen los centros asimétricos y ya están resueltos o, como alternativa, mediante procedimientos que conducen a mezclas de los estereoisómeros y la posterior resolución por procedimientos conocidos. Por ejemplo, una mezcla racémica se puede hacer reaccionar con un enantiómeros sencillo de algún otro compuesto, es decir un agente de resolución quirál. Esto cambia la forma racémica a una mezcla de estereoisómeros y diaestereómeros porque poseen diferentes puntos de fusión, diferentes puntos de ebullición y diferentes solubilidades y se pueden separar por medios convencionales, tales como cristalización.

Los compuestos de la presente invención han mostrado inhibición de los efectos orexigénicos y, por tanto, son útiles como supresores del apetito bien como monoterapia o junto con ejercicio y otros medicamentos eficaces supresores del apetito o para la pérdida de peso.

Formas preferidas de realización de la invención

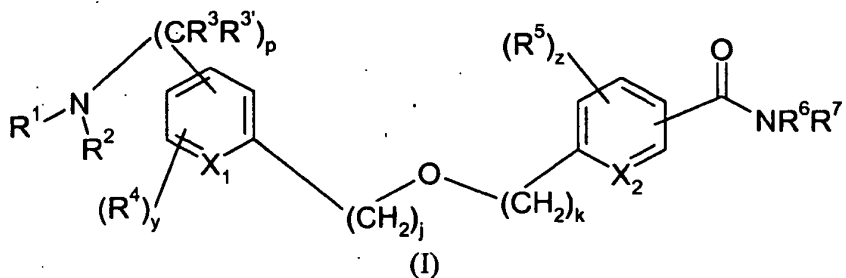
Un compuesto de la reivindicación 1 ó 2 existe, preferentemente, en forma de la base libre o de una sal farmacéuticamente aceptable. Más preferida es la sal clorhidrato, la sal bisulfato, la sal de mesilato o de ácido oxálico del compuesto de la reivindicación 1 ó 2.

Un compuesto preferido de acuerdo con la presente invención es un compuesto seleccionado del grupo compuesto por:

4-{4-[(3-metil-butilamino)-metil]-fenoximetil}-benzamida,
4-{4-[(3-metil-butilamino)-metil]-fenoximetil}-benzamida,
4-{3-[(3-metil-butilamino)-metil]-benciloxi}-benzamida,
4-{4-[(3-metil-butilamino)-metil]-benciloxi}-benzamida,
4-(2-{4-[(3-metil-butilamino)-metil]-fenoxi}-etil)-benzamida,
o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable.

Preparación de compuestos de la invención

La siguiente fórmula general se proporciona con el fin de interpretar los esquemas de síntesis que se detallan a continuación y no forma parte de la invención que se reivindica actualmente.



p es 0, 1 ó 2;

y es 0, 1 ó 2; y z es 0, 1 ó 2;

j y k son, cada uno de forma independiente, 0, 1 ó 2, con la condición de que j y k no sean simultáneamente igual a 0;

X₁ y X₂ son, cada uno de forma independiente, CH o N;

R¹ y R² se seleccionan de forma independiente de hidrógeno, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, fenilo, alquilarilo C₁-C₁₀, SO₂R⁸, (CH₂)_nC(O)NR⁸R⁸, SO₂alquilarilo C₁-C₁₀, SO₂alquilheterocíclico C₁-C₈, alquilcicloalcano C₄-C₁₀, (CH₂)_nC(O)OR⁸ y (CH₂)_nC(O)R⁸; en los que cada uno de los grupos alquilo, alquenilo y arilo están opcionalmente sustituidos con de uno a dos grupos seleccionados de forma independiente de alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, fenilo, cicloalquilo C₃-C₈, alquilarilo C₁-C₈ y C(O)alquilo C₁-C₈; y en los que R¹ y R² puede opcionalmente combinarse entre sí para formar un heterociclo que contiene nitrógeno de 4, 5, 6 ó 7 miembros en el que el heterociclo que contiene nitrógeno puede además tener sustituyentes seleccionados del grupo constituido por oxo, amino, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, fenilo, alquilarilo C₁-C₃, C(O)alquilo C₁-C₈, CO(O)alquilo C₁-C₈, halo, haloalquilo C₁-C₃;

R³ y R^{3'} se seleccionan, cada uno de forma independiente, de hidrógeno, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, fenilo, arilo, alquilcicloalquilo C₁-C₈ y alquilarilo C₁-C₈;

R⁴ y R⁵ se seleccionan, cada uno de forma independiente, de hidrógeno, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, alcoxi C₁-C₈, halo, haloalquilo C₁-C₈, fenilo, arilo, alquilarilo C₁-C₈, (CH₂)_mNSO₂alquilo C₁-C₈, (CH₂)_mNSO₂fenilo, (CH₂)_mNSO₂arilo, -C(O)alquilo C₁-C₈, y C(O)O alquilo C₁-C₈; en los que cada R⁴ y R⁵ están fijados a su anillo respectivo únicamente en los átomos de carbono; en los que m es 1 ó 2; y n es 1, 2 ó 3;

R⁶ y R⁷ se seleccionan, cada uno de forma independiente, de hidrógeno, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, C(O)alquilo C₁-C₈, SO₂alquilo C₁-C₈, SO₂alquilarilo C₁-C₈, SO₂alquilheterocíclico C₁-C₈, arilo, alquilarilo C₁-C₈, cicloalcano C₃-C₇, alquilcicloalcano C₁-C₆, (CH₂)_mC(O)OR⁸, (CH₂)_mC(O)R⁸, (CH₂)_mC(O)NR⁸R⁸ y (CH₂)_mNSO₂R⁸; en los que cada uno de los grupos alquilo, alquenilo y arilo están opcionalmente sustituidos con de uno a dos grupos seleccionados de forma independiente de alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, fenilo y alquilarilo C₁-

C₈; y en los que R⁶ y R⁷ se pueden combinar entre sí, de forma independiente, y con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo que contiene nitrógeno de 4, 5, 6 ó 7 miembros en el que el heterociclo que contiene nitrógeno puede, opcionalmente, tener sustituyentes seleccionados del grupo constituido por oxo, amino, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, fenilo y alquilarilo C₁-C₈;

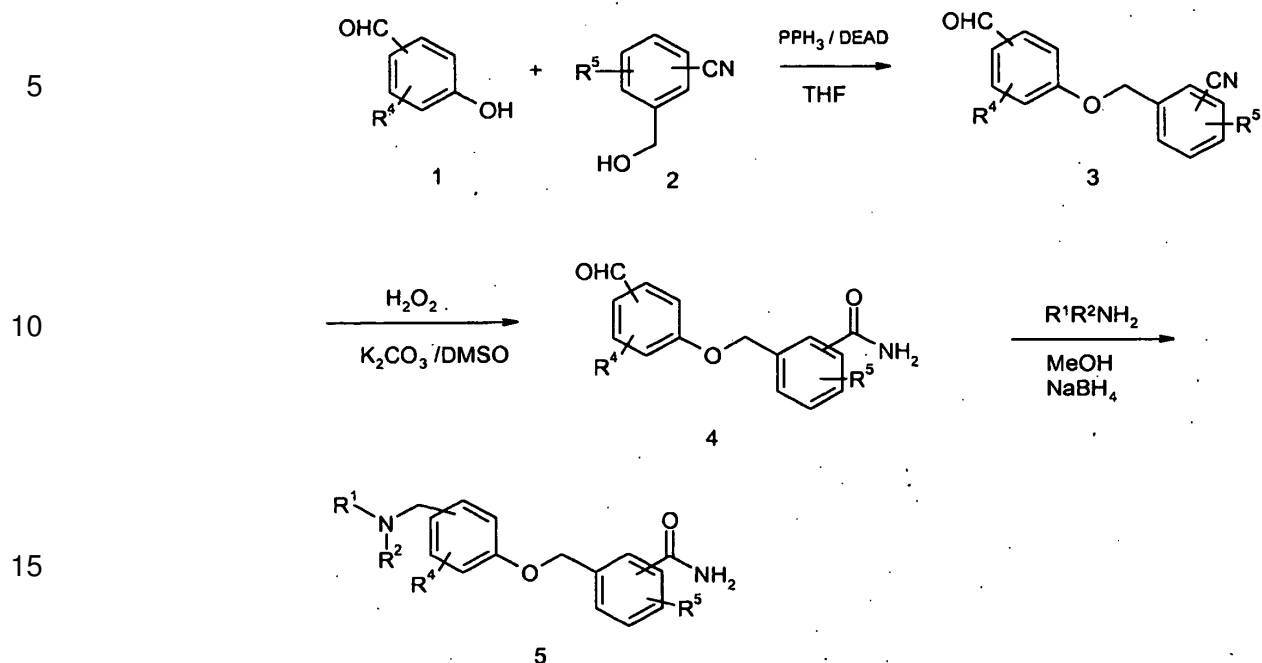
R⁸ se selecciona de forma independiente de hidrógeno, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, fenilo, bencilo y alquilarilo C₅-C₈;

Se pueden preparar compuestos de la reivindicación 1 ó 2, tal y como se describe en los siguientes esquemas y/o ejemplos o siguiendo una combinación de esquemas conocidos para el experto en la técnica para hacer fragmentos y combinaciones de los mismos. Compuestos empleados como materiales de partida iniciales en la síntesis de compuestos de la invención se conocen bien y, en la medida en la que no están disponibles comercialmente, se sintetizan con facilidad usando referencias específicas proporcionadas o mediante procedimientos estándar de uso habitual por los expertos ordinarios en la técnica y/o encontrados en los textos de referencia generales.

Más particularmente, los compuestos de la invención se producen de acuerdo con los esquemas 1 a 3 que se describen con detalle más adelante, o procedimientos análogos de los mismos. Estas reacciones a menudo se llevan a cabo siguiendo procedimientos, métodos conocidos o métodos análogos a los mismos. Ejemplos de tales procedimientos y/o métodos conocidos incluyen los descritos en los textos de referencia generales, tales como Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers Inc, 1989; Compendium of Organic Synthetic Methods, Volúmenes 1-10, 1974-2002, Wiley Interscience; Advanced Organic Chemistry, Reactions Mechanisms, and Structure, 5ª Edición, Michael B. Smith y Jerry March, Wiley Interscience, 2001; Advanced Organic Chemistry, 4ª Edición, Parte B, Reactions and Synthesis, Francis A. Carey and Richard J. Sundberg, Kluwer Academic / Plenum Publishers, 2000, etc., y referencias citadas en ellos.

Los compuestos de la reivindicación 1 ó 2 en los que k es igual a 1 y j igual a 0 se pueden preparar como se muestra en, por ejemplo, el Esquema 1.

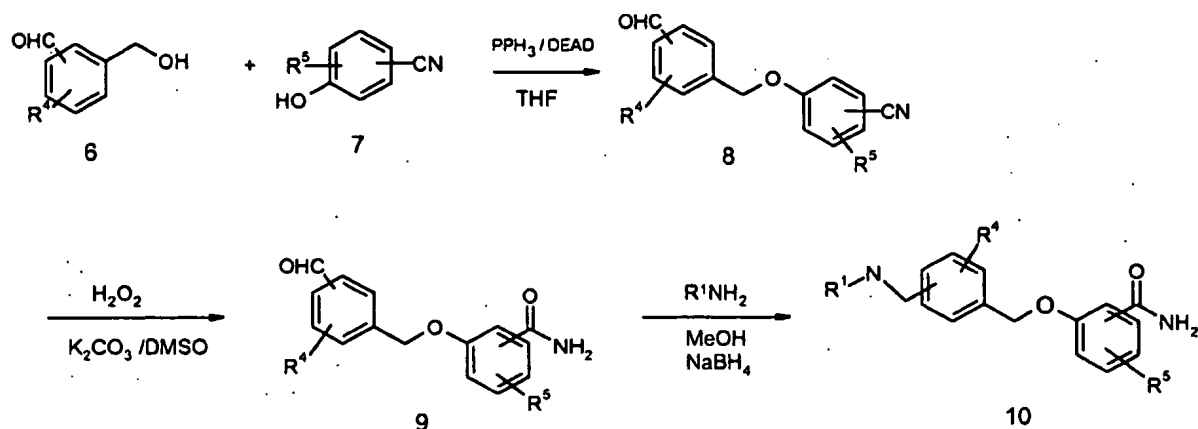
Esquema 1



El compuesto 4-hidroxi-benzaldehído **1** opcionalmente sustituido se hace reaccionar con el hidroximetilbenzonitrilo **2**. El compuesto **3** resultante se convierte después en la carboxamida **4** mediante procedimientos de hidrólisis conocidos para el experto en la técnica, incluido, por ejemplo, el uso de peróxido de hidrógeno y de carbonato potásico en un disolvente adecuado tal como DMSO. El compuesto amida resultante **4** se amina en condiciones reductoras en el aldehído con una amina opcionalmente sustituida (primaria y secundaria) en un disolvente adecuado, tal como metanol, y un agente reductor, tal como, por ejemplo, cianoborohidruro sódico. La aminación reductora del compuesto **4** da como resultado el compuesto de fórmula **5**, que es un compuesto de la invención.

Los compuestos de la reivindicación 1 ó 2 en los que j es 1 y k es 0 se pueden preparar como se muestra en el Esquema 2.

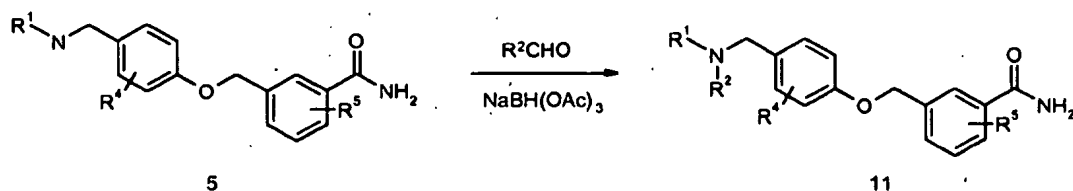
Esquema 2



De acuerdo con el esquema 2, los hidroximetilbenzaldehídos (**6**) se acoplan con un hidroxibenzonitrilo (**7**) opcionalmente sustituido. Preferentemente, la reacción se efectúa usando la reacción de tipo Mitsunobu (trifenilfosfina y ligando (DEAD) en disolventes apróticos polares tales como THF para dar el producto acoplado **8**. El grupo nitrilo de **8** se hidroliza en condiciones básicas tal como se ha descrito anteriormente para dar la carboxamida **9**, después, la carboxamida **9** se amina en condiciones reductoras para dar la amina deseada **10**, un compuesto de fórmula 1. El material de partida aldehído **6** puede prepararse mediante reducción con hidruros (Reducción DIBAL) del hidroximetilbenzonitrilo correspondiente opcionalmente sustituido en tolueno a temperaturas de aproximadamente -15 a 15°C .

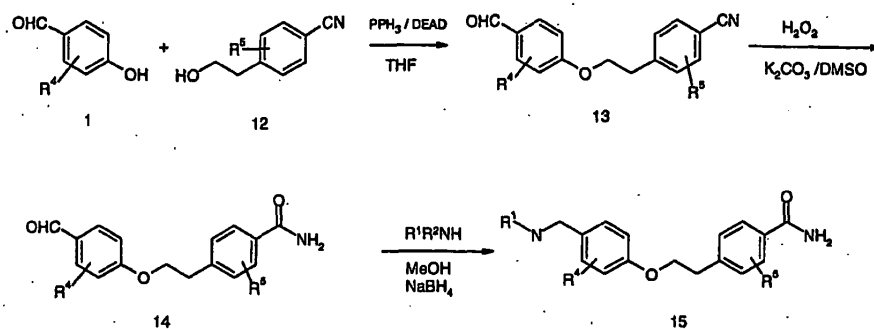
Como alternativa, el compuesto **5** se utiliza para dar un compuesto disustituido de la invención, como se muestra en el esquema 3, a continuación.

Esquema 3



Como se muestra en el Esquema 3, el compuesto **5**, tras aminación reductora, da la amina **11** (en la que ni R^1 ni R^2 es hidrógeno). Los compuestos de la reivindicación 1 ó 2 en los que k es mayor que 1, pueden prepararse, por ejemplo, de acuerdo con el esquema 4 a continuación:

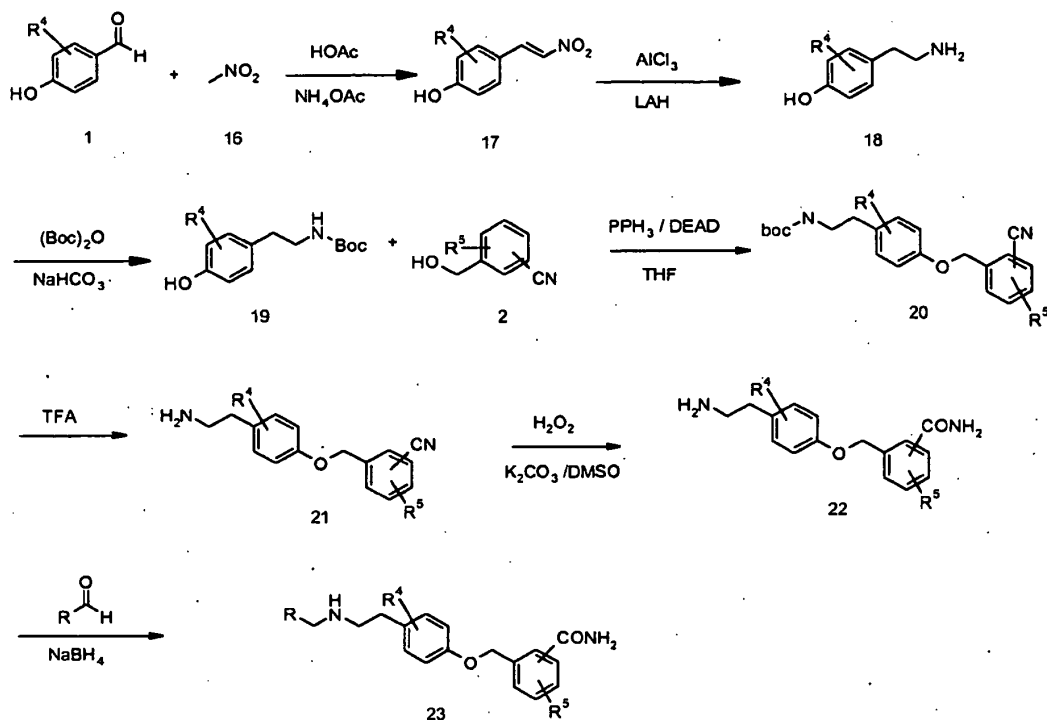
Esquema 4



Como se muestra en el esquema 4, el uso de un hidroxibenzaldehído sustituido da el compuesto éter **13** cuando reacciona con un hidroxietilbenzonitrilo. La reacción se lleva a cabo usando trifenilfosfina, DEAD y THF como disolvente. El grupo ciano del compuesto **13** se hidroliza en condiciones básicas usando H_2O_2 y carbonato potásico y DMSO como disolvente para dar la carboxamida **14**. El compuesto **14** se amina después en condiciones reductoras con una amina adecuada para dar el compuesto deseado **15**.

A ciertos compuestos de la invención se puede acceder mediante protocolos tales como el Esquema 5.

Esquema 5

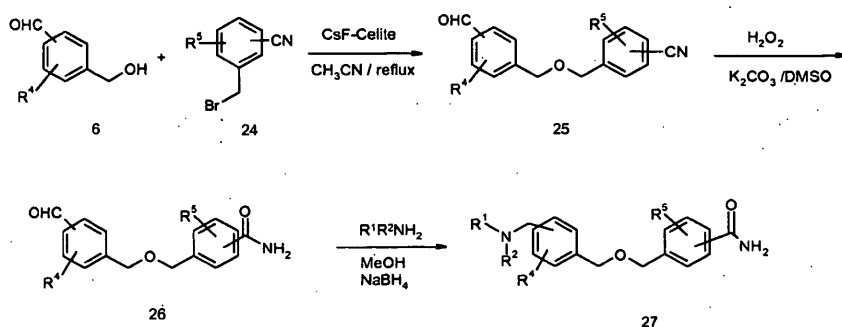


Por ejemplo, los compuestos de la reivindicación 1 ó 2 que tienen una p mayor a 1 se podrán realizar con más facilidad mediante una adición de Michael de nitrometano sobre un aldehído 1 como se muestra en el Esquema 5. El nitrolaquoeno **17** resultante se reduce a la amina **18** y, opcionalmente, se protege mediante, por ejemplo, el uso de un grupo Boc como el compuesto **19**. Después, el compuesto amino protegido **19** reacciona con el hidroximetilbenzonitrilo adecuadamente sustituido para dar el compuesto intermedio **20** que después se desprotege en el grupo Boc para dar el compuesto **21**. El compuesto **21**, tras hidrólisis del grupo ciano en la carboxamida **22** seguida por aminación reductora da el producto deseado.

El esquema siguiente no es parte de la invención y se incluye con fines de referencia únicamente.

Los compuestos de la fórmula I en los que k es 1 y j es 1 se pueden preparar tal como se muestra en, por ejemplo, el Esquema 6 siguiente.

Esquema 6



De acuerdo con el esquema 6, un hidroximetilbenzaldehído (**6**) opcionalmente sustituido se hace reaccionar con bromuro de cianobencilo (**24**) opcionalmente sustituido usando fluoruro de ceso absorbido en celite y con acetonitrilo como disolvente. Preferentemente, la mezcla de reacción se calienta hasta aproximadamente la temperatura de reflujo para dar el compuesto acoplado **25**. El grupo nitrilo de **25** se hidroliza en condiciones básicas tal como se ha descrito anteriormente, para dar el producto **26**. Después, el compuesto **26** se amina en condiciones reductoras con una amina adecuada, para dar el compuesto **27**.

Procedimiento de uso de la invención

Como se ha indicado antes, los compuestos de la presente invención son útiles en el bloqueo del efecto de los agonistas en los receptores mu, kappa y/o delta. Como tal, la

presente invención también proporciona un procedimiento para bloquear un receptor μ , kappa y delta o una combinación de receptores (heterodímero) de los mismos en mamíferos que comprende administrar a un mamífero una dosis que bloquea el receptor de un compuesto de la reivindicación 1 ó 2. La expresión "dosis que bloquea el receptor", como se usa en la presente memoria descriptiva, significa una cantidad de un compuesto de fórmula I necesaria para bloquear un receptor μ , kappa o delta o combinación de receptores (heterodímero) de los mismos después de la administración a un mamífero que requiere el bloqueo de un receptor μ , kappa o delta o combinación de receptores (heterodímero) de los mismos. Los compuestos de la reivindicación 1 ó 2 o combinaciones de los mismos son eficaces en un amplio intervalo de dosificación. Por ejemplo, las dosificaciones al día estarán normalmente dentro del intervalo de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 250 mg/kg de peso corporal. En el tratamiento de seres humanos adultos, se prefiere el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 100 mg/kg, en dosis unitarias o divididas. Sin embargo, se entenderá que la cantidad del compuesto administrado realmente se determinará por parte de un médico en vista de las circunstancias relevantes, incluidas la afección que se va a tratar, la elección del compuesto que se va a administrar, la edad, el peso y la respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente y la vía de administración elegida. Por tanto, con los intervalos de dosificación anteriores no pretenden limitar de forma alguna el alcance de la invención. Los compuestos pueden administrarse mediante diversas vías tales como las vías oral, transdérmica, subcutánea, intranasal, intramuscular e intravenosa.

Se ha demostrado que diversas funciones fisiológicas son sujeto de influencia, o están influidas por, los receptores μ , Kappa o delta, o una combinación de receptores (heterodímeros) en el cerebro. Como tales, se cree que los compuestos de la presente invención tienen la capacidad de tratar trastornos asociados con estos receptores o combinaciones de los mismos, tales como trastornos de la alimentación, sobredosis de opioides, depresión, tabaquismo, alcoholismo, disfunción sexual, shock, ictus, daño espinal y traumatismo cerebral. Como tal, la presente invención también proporciona procedimientos de tratar los trastornos anteriores mediante el bloqueo del efecto de los agonistas en los receptores μ , kappa, delta o sus combinaciones de receptores (heterodímeros).

Metodología del ensayo

Se ha encontrado que los compuestos de la presente invención exhiben una actividad significativa en un ensayo de unión a receptores de opioides, que mide la capacidad de los

compuestos para bloquear los receptores μ , κ , δ o una combinación de receptores (heterodímeros).

La potencia antagonista funcional (K_b) de los compuestos de muestra se determinó usando el ensayo de unión a $GTP\lambda S$. Los ensayos funcionales basados en $GTPgS$ proporcionan una medida in vitro de la actividad de los agonistas y los antagonistas de opioides. Los compuestos opioides de referencia, o el compuesto de prueba, se incuban con homogeneizado de membrana de las células que expresan el receptor opioide humano μ , κ o δ y $[35S]GTPgS$ marcado radiactivamente. Si el compuesto activa el receptor opioide se observa un incremento en la unión de $GTPgS$ marcado radiactivamente. De igual forma, si el compuesto exhibe actividad antagonista, interfiere en capacidad del agonista control para estimular la unión de $GTPgS$. Estas pruebas proporcionan una medición in vitro de la actividad del compuesto en los receptores de opioides humanos.

Ensayo de unión a $GTP-\lambda-S$

Se desarrolló un formato de ensayo con $GTP-\lambda-S$ basado en SPA basado en los formatos anteriores con opioides (Emmerson y col., J. Pharm Exp Ther 278, 1121, 1996; Horng y col., Society for Neuroscience Abstracts, 434.6, 2000) y muscarínicos (DeLapp y col., JPET 289, 946, 1999). Las membranas se resuspendieron en HEPES 20 mM, NaCl 100 mM, $MgCl_2$ 5 mM, DTT 1 mM y EDTA 1 mM. En placas de ensayo de 96 pocillos de fondo plano se añadieron cincuenta (50) μ l de compuesto con $GTP-\lambda-[35S]$, suspensión de membrana (20 microgramos/pocillo) y perlas SPA recubiertas con aglutinina de germen de trigo (1 mg/pocillo). A la solución de membrana se añadió GDP (200 mM) antes de la adición a las placas de ensayo. Las placas se sellaron e incubaron durante cuatro horas a temperatura ambiente, después se colocaron en un refrigerador durante la noche, para permitir la sedimentación de las perlas. Se determinó que la estabilidad de señal a 4°C era > 60 horas. Las placas se calentaron hasta la temperatura ambiente y se contaron en un contador de centelleo Wallac Microbeta. Para los ensayos con antagonistas, se añadieron agonistas específicos a las concentraciones siguientes: (MOR) DAMGO 1 micromolar, (DOR) DPDPE 30 nM, (KOR) U69593 300 nM. Los K_b se determinaron mediante la ecuación de Cheng-Prusoff (véase, Cheng and Prusoff, Biochem. Pharmacol. 22, 3099 1973). Los resultados obtenidos para una muestra de compuestos de la invención en el ensayo de unión con $GTP-\lambda-S$ se muestran en la tabla 1, a continuación.

Tabla 1

Nº de ejemplo	Kb (nM) mu	Kb (nM) kappa	Kb (nM) delta
1	>21		>41
2	62,86		336,65
3	13,56	14,04	194,00
4	>23		>67
5	>23		>67

Formulación

5

Preferentemente, un compuesto de la invención se presenta en forma de una formulación farmacéutica que comprende un transportador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la invención. Tales composiciones contendrán de aproximadamente el 0,1 por ciento en peso a aproximadamente el 90,0 por

10

Al preparar las composiciones de la presente invención, el ingrediente activo normalmente se mezclará con un transportador, o se diluirá con un transportador, o se introducirá en un transportador, que puede estar en forma de cápsula, sello, papel u otro contenedor. Cuando el transportador sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido, que actúa como vehículo, excipiente o medio para el ingrediente activo. Por tanto, la composición puede estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas, sobres, sellos, elixires, emulsiones, soluciones, jarabes, suspensiones, aerosoles (en forma de

15

20

Entre los ejemplos de transportadores, excipientes y diluyentes adecuados se incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábiga, fosfato cálcico, alginatos, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, goma tragacanto, gelatina, jarabe, celulosa metálica, metil y propilhidroxibenzoatos, talco, estearato de magnesio, agua y aceite mineral. Las formulaciones también pueden incluir agentes

25

humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes conservantes, agentes edulcorantes o agentes aromatizantes. Las formulaciones de la invención se pueden formular de modo que proporcionen una liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo tras la administración al paciente mediante el empleo de procedimientos bien conocidos en la técnica.

Para la administración oral, el ingrediente activo, un compuesto de esta invención puede mezclarse con transportadores y diluyentes, y moldearse en comprimidos o introducirse en cápsulas de gelatina.

Preferentemente, las composiciones se formulan en una forma de dosificación unitaria, en la que cada dosificación contiene de aproximadamente 1 a aproximadamente 500 mg, más normalmente de aproximadamente 5 a aproximadamente 300 mg del ingrediente activo. La expresión "forma de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente pequeñas adaptadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, de modo que cada unidad contiene una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con un transportador farmacéutico adecuado.

Con el fin de ilustrar más completamente la operación de esta invención se proporcionan los siguientes ejemplos de formulación. Los ejemplos son solo ilustrativos y no se pretende que limiten el alcance de la invención. Las formulaciones pueden emplear como ingrediente activo cualquiera de los compuestos de la presente invención.

FORMULACIÓN 1

Se preparan cápsulas de gelatina dura usando los ingredientes siguientes:

Compuesto	Cantidad por cápsula (mg)	Concentración en peso (%)
Ingrediente activo	250	55
Almidón seco	200	43
Estearato de magnesio	10	2

Los ingredientes anteriores se mezclan e introducen en cápsulas de gelatina dura en cantidades de 460 mg.

FORMULACIÓN 2

Se fabrican cápsulas que contienen, cada una de ellas, 20 mg de medicamento, del siguiente modo:

Compuesto	Cantidad por cápsula (mg)	Concentración en peso (%)
Ingrediente activo	20	10
Almidón	89	44,5
Celulosa microcristalina	89	44,5
Estearato de magnesio	2	1

El ingrediente activo, la celulosa, el almidón y el estearato de magnesio se mezclan pasan a través de un tamiz de malla EE.UU. de nº 45 y se introducen en una cápsula de gelatina dura.

FORMULACIÓN 3

Se fabrican cápsulas que contienen, cada una de ellas, 100 mg de ingrediente activo, del siguiente modo:

Compuesto	Cantidad por cápsula (mg)	Concentración en peso (%)
Ingrediente activo	100	30
Monooleato de polioxietilensorbitano	50 mcg	0,02
Polvo de almidón	250	69,98

Los ingredientes anteriores se mezclan minuciosamente y se introducen en una cápsula de gelatina vacía.

FORMULACIÓN 4

Los comprimidos, que contienen, cada uno de ellos, 10 mg de ingrediente activo, se preparan del siguiente modo:

Compuesto	Cantidad por cápsula (mg)	Concentración en peso (%)
Ingrediente activo	10	10
Almidón	45	45

Celulosa microcristalina	35	35
Polivinilpirrolidona (como 10% de solución en agua)	4	4
Almidón carboximetil sódico	4,5	4,5
Estearato de magnesio	0,5	0,5
Talco	1	1

El ingrediente activo, el almidón y la celulosa se pasan a través de un tamiz de malla de EE.UU. nº 45 y se mezclan minuciosamente. La solución de polivinilpirrolidona se mezcla con los polvos resultantes, que después se pasan a través de un tamiz de malla de EE.UU. nº 14. El gránulo producido de este modo se seca a 50-60°C y se pasa a través de un tamiz de malla de EE.UU. Nº 18. El almidón de carboximetil sódico, estearato de magnesio y el talco, previamente pasados a través de un tamiz de malla de EE.UU. nº 60, se añaden a los gránulos, que, después de mezclar, se comprimen en una máquina de formación de comprimidos para dar un comprimido de 100 mg de peso.

FORMULACIÓN 5

Se puede preparar una fórmula para comprimidos usando los ingredientes siguientes:

Compuesto	Cantidad por cápsula (mg)	Concentración en peso (%)
Ingrediente activo	250	38
Celulosa microcristalina	400	60
Dióxido de silicio ahumado	10	1,5
Ácido esteárico	5	0,5

Los componentes se mezclan y comprimen para formar comprimidos cada uno de ellos con un peso de 665 mg.

FORMULACIÓN 6

Las suspensiones, cada una con 5 mg de medicamento por 5 ml de dosis, se preparan del siguiente modo:

Compuesto	Cantidad por 5 ml de suspensión (ml)
Ingrediente activo	5
Carboximetilcelulosa sódica	50
Jarabe	1,25
Solución de ácido benzoico	0,10
Sabor	c.v.
Color	c.v.
Agua	c.s. hasta 5 ml

- 5 El medicamento se pasa a través de un tamiz de malla de EE.UU. nº 45 y se mezcla con la carboximetilcelulosa sódica y jarabe para formar una pasta fina. La solución de ácido benzoico, el sabor y el color se diluyen con algo del agua y se añaden a la pasta con agitación. A continuación se añade suficiente agua para producir el volumen requerido.

10 FORMULACIÓN 7

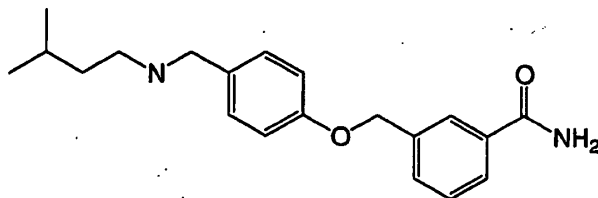
Se prepara una solución en aerosol que contiene los componentes siguientes:

Compuesto	Concentración en peso (porcentaje)
Ingrediente activo	0,25
Etanol	29,75
Propelente 22 (clorodifluorometano)	70,0

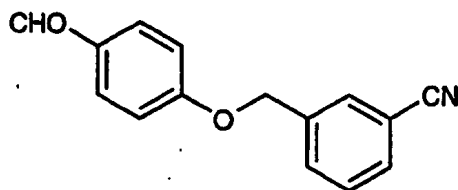
- 15 El compuesto activo se mezcla con etanol y la mezcla se añade a una porción del propelente 22, se enfría hasta -30°C y se transfiere a un dispositivo de carga. A continuación, la cantidad requerida se introduce en un contenedor de acero inoxidable y se diluye más con la cantidad restante de propelente. A continuación, las unidades valvulares se ajustan con el recipiente.

Ejemplos**Ejemplo 1**

3-{4-[(3-metil-butilamino)-metil]-fenoximetil}-benzamida

**Etapas 1**

3-(4-formil-fenoximetil)-benzonitrilo

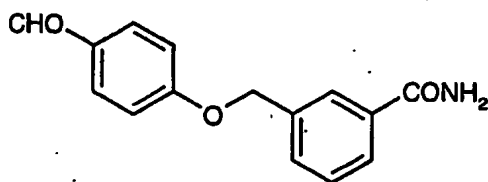


A una solución de 3-(hidroximetil)benzonitrilo (1,1 eq.), trifenilfosfina (1,1 eq.) y 4-hidroxibenzaldehído (1 eq.) en THF seco se añadió azodicarboxilato de dietilo (DEAD) (1,4 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Tras la reacción se monitorizó mediante TLC. El disolvente se eliminó al vacío. Se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando hexano: acetato de etilo (3:1), para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco. Rendimiento del 58%.

RMN ^1H -(CDCl_3 , 300 MHz) δ : 9,91 (s, 1H), 7,87 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,68 7,63 (m, 2H), 7,54 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 5,17 (s, 2H).

Etapas 2

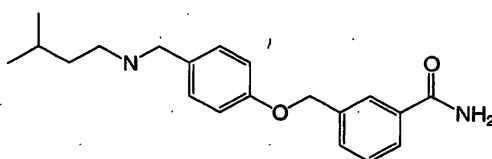
3-(4-formil-fenoximetil)-benzamida



A una solución de 3-(4-formil-fenoximetil)benzonitrilo (1 eq.) en DMSO se añadió carbonato de potasio (0,5 eq.) y peróxido de hidrógeno (4 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Tras la reacción se monitorizó mediante TLC. Se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo (x 3). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para dar un sólido blanco. Rendimiento del 99 %.

RMN ^1H -(CDCl_3 , 300 MHz) δ : 9,84 (s, 1H), 7,99-7,98 (m, 1H), 7,88 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,86-7,83 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,17 (s, 2H). EM (electropulverización): ($\text{M}^+ + 1$) 254,3

Etapa 3

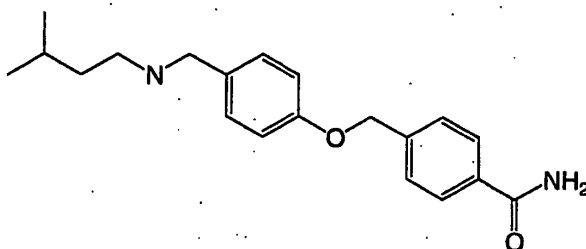


Una mezcla de 3-(4-formil-fenoximetil)benzamida (1 eq.), isoamilamina (1 eq.), tamices moleculares de 4 Å (1000% en peso) en metanol (0,1M) se agitó durante la noche en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Al día siguiente se añadió el NaBH_4 (5 eq.) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas. La reacción se monitorizó mediante análisis TLC. La mezcla de reacción se filtró y el disolvente se evaporó para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando CHCl_3 : EtOH 7%: NH_4OH 0,7 para dar el compuesto del título en forma de un sólido. Rendimiento del 75%.

RMN ^1H (CD_3OD , 300 MHz) δ : 7,96 (s, 1H), 7,82-7,80 (m, 1H), 7,64-7,61 (m, 1H), 7,49 7,46 (m, 1H), 7,25 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,97 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 5,13 (s, 2H), 3,69 (s, 2H), 2,61 2,56 (m, 2H), 1,61-1,54 (m, 1H), 1,45-1,40 (m, 2H), 0,89 (d, J = 6,6 Hz, 6H). EM (electropulverización): ($\text{M}^+ + 1$) 327,3

Ejemplo 2

4-{4-[(3-metil-butilamino)-metil]-fenoximetil}-benzamida

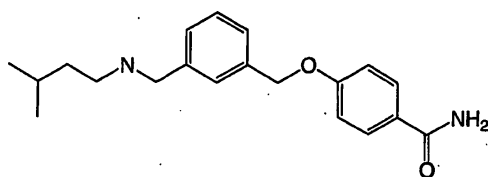


El compuesto del Ejemplo 2 puede prepararse esencialmente como se describe en el Ejemplo 1. Rendimiento del 42%

RMN ^1H (CD_3OD , 300 MHz) δ : 7,87 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,95 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 5,14 (s, 2H), 3,66 (s, 2H), 2,58-2,53 (m, 2H), 1,58-1,56 (m, 1H), 1,43-1,36 (m, 2H), 0,88 (d, J = 6,6 Hz, 6H). EM (electropulverización): ($\text{M}^+ + 1$) 327,3
HPLC = 98% @ 5,95m(5/95 a 95/5ACN/(0,1% de TFA en agua) durante 10 minutos, Zorbax SB-Fenil 4,6mm x 15 cm x smicrómetro, λ =254nM.de

Ejemplo 3

4-{3-[(3-metil-butilamino)-metil]-benciloxi}-benzamida



El compuesto del Ejemplo 3 puede prepararse esencialmente como se describe en el Ejemplo 1.

Rendimiento del 32%.

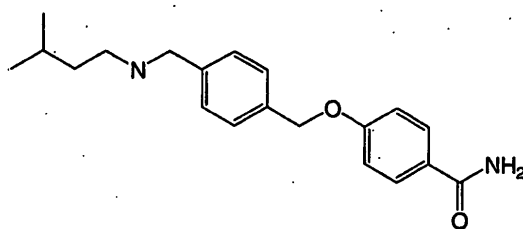
RMN ^1H (CD_3OD , 300 MHz) δ : 7,83 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,36-7,34 (m, 2H), 7,34-7,30 (m, 1H), 7,04 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 5,15 (s, 2H), 3,76 (s, 2H), 2,59-2,56 (m, 2H), 1,60 1,55 (m, 1H), 1,44-1,40 (m, 2H), 0,92 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

EM (electropulverización): ($\text{M}^+ + 1$) 327,2

HPLC = 94% @ 5,96m (5/95 a 95/5 ACN/(0,1% de TFA en agua) durante 10 minutos, Zorbax SB-Fenil 4,6mm x15 cm x 5 micrómetros, λ = 254 nM.de

Ejemplo 4

4-{4-[(3-metil-butilamino)-metil]-benciloxi}-benzamida



El compuesto del Ejemplo 4 puede prepararse esencialmente como se describe en el Ejemplo 1.

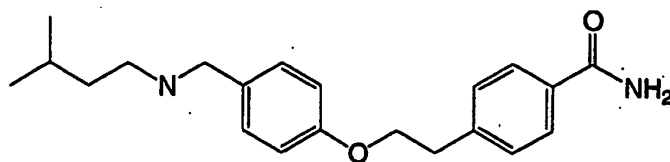
Rendimiento del 59% RMN ^1H (CD_3OD , 300 MHz) δ : 7,85 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,42-7,38 (m, 4H), 7,04 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 5,15 (s, 2H), 3,79 (s, 2H), 2,58-2,53 (m, 2H), 1,65-1,58 (m, 1H), 1,46-1,40 (m, 2H), 0,90 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H).

EM (electropulverización): ($\text{M}^+ + 1$) 327,2

HPLC = 97% @ 6,02m (5/95 a 95/5 ACN/(0,1% de TFA en agua) durante 10 minutos, Zorbax SB-Fenil 4,6mm x15 cm x 5 micrómetros, $\lambda = 254$ nM.de

Ejemplo 5

4-(2-{4-[(3-metil-butilamino)-metil]-fenoxi}-etil)-benzamida



El compuesto del Ejemplo 5 puede prepararse esencialmente como se describe en el Ejemplo 1. Rendimiento del 71 %

RMN ^1H (CD_3OD , 300 MHz) δ : 7,81 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,40 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,23 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,87 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 5,15 (s, 2H), 4,21 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,12 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,63-2,58 (m, 2H), 1,65-1,58 (m, 1H), 1,45-1,40 (m, 2H), 0,89 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H).

EM (electropulverización): ($\text{M}^+ + 1$) 341,3 ($\text{M}^+ - 1$) 339,4

HPLC = 91 % @ 6,07m (5/95 a 95/5 ACN/(0,1% de TFA en agua) durante 10 minutos, Zorbax SB-Fenil 4,6mm x15 cm x 5 micrómetros, $\lambda = 254$ nM.de

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado del grupo constituido por:

3-{4-[(3-metil-butilamino)-metil]-fenoximetil}-benzamida,
 4-{4-[(3-metil-butilamino)-metil]-fenoximetil}-benzamida,
 4-{3-[(3-metil-butilamino)-metil]-benciloxi}-benzamida,
 4-{4-[(3-metil-butilamino)-metil]-benciloxi}-benzamida,
 4-(2-{4-[(3-metil-butilamino)-metil]-fenoxi}-etil)-benzamida,
 4-{4-[(3-metil-butilamino)-metil]-fenoximetil}-benzamida,
 3-{3-[(3-metil-butilamino)-metil]-fenoximetil}-benzamida,
 3'-(4-{[(metil-(3-metil-butil)-amino)-metil]-fenoximetil}-benzamida,
 3-{4-[(3,3-dimetil-butilamino)-metil]-fenoximetil}-benzamida,
 3-(4-{[2-(tetrahidro-piran-4-il)-etilamino]-metil]-fenoximetil}-benzamida,
 3-(4-{[2-(4-fluoro-fenil)-etilamino]-metil]-fenoximetil}-benzamida,
 3-{3-[(3-metil-butilamino)-metil]-benciloxi}-benzamida,
 3-{4-[(3-metil-butilamino)-metil]-benciloxi}-benzamida,
 4-{3-[2-(3-metil-butilamino)-etil]-benciloxi}-benzamida,
 3-[4-(2-bencilamino-etil)-fenoximetil]-benzamida, o una sal o solvato farmacéuticamente
 aceptable del mismo.

2. Un compuesto de la reivindicación 1 que es:

3-{4-[(3-metil-butilamino)-metil]-fenoximetil}-benzamida,
 4-{4-[(3-metil-butilamino)-metil]-fenoximetil}-benzamida,
 4-{3-[(3-metil-butilamino)-metil]-benciloxi}-benzamida,
 4-{4-[(3-metil-butilamino)-metil]-benciloxi}-benzamida,
 4-(2-{4-[(3-metil-butilamino)-metil]-fenoxi}-etil)-benzamida, o una sal o solvato
 farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1 ó 2, en asociación con un transportador, diluyente y/o excipiente.

4. Uso de un compuesto de la reivindicación 1 ó 2, o una sal o solvato

farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la obesidad.

5 5. Uso de un compuesto de la reivindicación 1 ó 2, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad del grupo constituido por síndrome del intestino irritable, adicción al tabaco, adicción al alcohol y sobredosis de drogas.

10 6. Un procedimiento no terapéutico de suprimir el apetito en un paciente que lo necesite, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1 ó 2, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 7. Uso de un compuesto de la reivindicación 1 ó 2, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para suprimir el apetito.

 8. Un compuesto de la reivindicación 1 ó 2, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en el tratamiento de la obesidad.

20 9. Un compuesto de la reivindicación 1 ó 2, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en el tratamiento de una enfermedad del grupo constituido por síndrome del intestino irritable, adicción al tabaco, adicción al alcohol y sobredosis de drogas.

25 10. Un compuesto de la reivindicación 1 ó 2, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en la supresión del apetito.