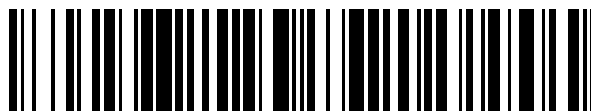


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 379 362**

51 Int. Cl.:
A61K 31/27 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **05724297 .6**
96 Fecha de presentación: **02.03.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1735268**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.12.2006**

54 Título: **Antagonistas del receptor opioide**

30 Prioridad:
15.03.2004 US 553175 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
25.04.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
25.04.2012

73 Titular/es:
**ELI LILLY AND COMPANY
LILLY CORPORATE CENTER
INDIANAPOLIS, IN 46285, US**

72 Inventor/es:
**CHAPPELL, Mark, Donald;
MITCH, Charles, Howard;
QUIMBY, Steven, James y
SIEGEL, Miles, Goodman**

74 Agente/Representante:
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).

ES 2 379 362 T3

DESCRIPCIÓN

Antagonistas del receptor opioide

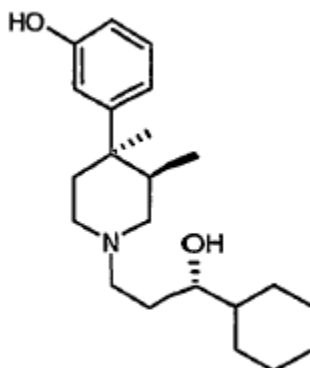
La presente invención es en el campo de química médica. La invención se refiere específicamente a compuestos útiles como antagonistas opioides, a procedimientos de tratamiento, a procedimientos de utilización, y a composiciones farmacéuticas de los mismos.

Antecedentes

En general se informa de tres tipos de receptores opioides, mu, kappa y delta. Pruebas recientes señalan las interacciones entre las combinaciones de dímeros receptores de receptores mu, kappa y/o delta (denominados heterodímeros) también contribuyen con 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 la capacidad para unirse antagonísticamente a los receptores opioides haya demostrado producir efectos de mejora, preventivos y/o de tratamiento en animales que incluyen seres humanos que padecen uno o más de estos estados de enfermedad.

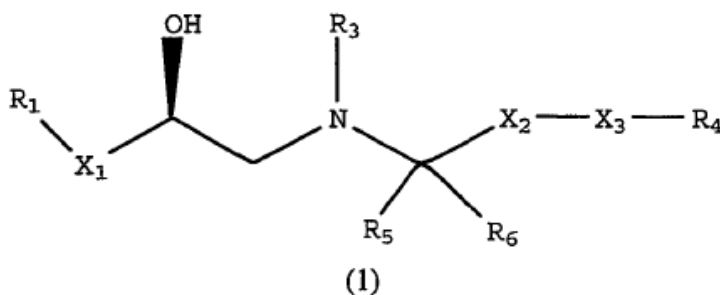
Más recientemente, se ha descubierto que ciertos antagonistas de los receptores opioides aumentan el consumo de energía metabólica y reducen el peso en ratas obesas mientras se mantiene la masa muscular. Estos descubrimientos indican que un antagonista opioide eficaz puede ser útil en la prevención,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

Aunque se han divulgado muchos antagonistas opioides, continúa la búsqueda de antagonistas alternativos y/o mejores o más eficaces que tengan un beneficio total para el paciente con pocos efectos secundarios o de poca importancia. La Patente Estadounidense Núm. 4.891.379 divulgó antagonistas opioides de fenilpiperidina útiles para el tratamiento de la diabetes y de la obesidad. En particular, la Patente Estadounidense Núm. 4.891.379 divulgó el compuesto LY 255582 representado por la estructura.



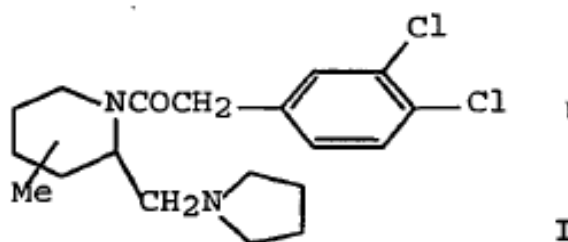
La Patente Estadounidense Núm. 6.140.352 divulga el compuesto de fórmula

Fórmula 1



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

La solicitud PCT WO 9215304 divulga los compuestos de fórmula I



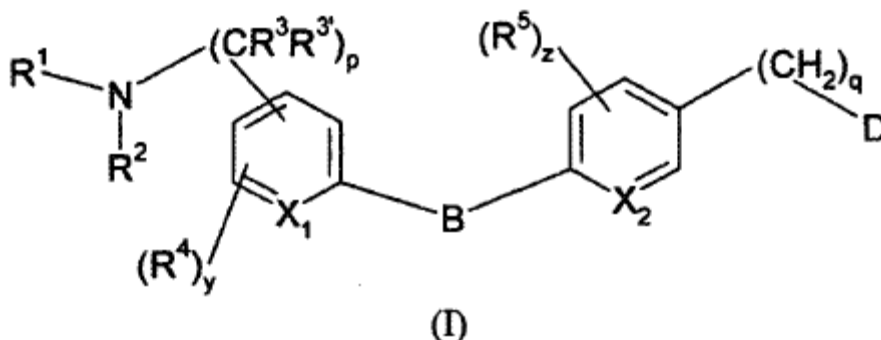
El compuesto 1 anterior, engloba los compuestos azacíclicos y heterocíclicos para el tratamiento de isquemia cerebral.

- 5 Independientemente de estas y otras divulgaciones de compuestos útiles como antagonistas del receptor opioide, o útiles para el tratamiento de obesidad, y/o diabetes mediante otros mecanismos, o que tienen estructuras parcialmente cercanas a los compuestos de la presente invención, sigue existiendo una necesidad médica no satisfecha de tratamientos o profilaxis útiles, seguros, efectivos y/o alternos o profilaxis de enfermedades asociadas a receptores opioides, particularmente obesidad y enfermedades relacionadas.

10 Sumario de la invención

La presente invención proporciona un compuesto en conformidad con la reivindicación 1 o una sal o disolvente farmacéuticamente aceptable del mismo.

La siguiente fórmula I se proporciona con el fin de referencia solamente y no forma parte de la invención.



- 15 p es 0, 1, o 2;

q es 0, 1, 2, o 3;

y es 0, 1, o 2; y z es 0, 1, o 2;

X₁ y X₂ son cada uno independientemente CH, o N;

B es O, NR^tS, SO, SO₂ o CH₂;

- 20 D es OH, CONR⁶R⁷, SO₂NR⁶R⁷, NR⁶COR⁷, o NR⁶R⁷; con la condición de que cuando B es O, D no es CONR⁶R⁷;

R¹ y R² independientemente se seleccionan de hidrógeno, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, fenilo, alquilarilo C₁-C₁₀, alquilcicloalcano C₄-C₁₀, y (CH₂)_nC(O)R⁸; en la que cada uno de los grupos alquilo, alquenilo y arilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos independientemente seleccionados de alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, fenilo, cicloalquilo C₃-C₈, alquilarilo C₁-C₈, y C(O)alquilo C₁-C₈; y en la que R¹ y R² pueden combinarse opcionalmente uno con otro para formar un heterociclo que contiene nitrógeno de 4, 5, 6, o 7 miembros cuyo heterociclo que contiene nitrógeno además puede tener sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en 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;

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

R⁴ y R⁵ cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino 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)Oalquilo C₁-C₈; en la que cada R⁴ y R⁵ está unido a su respectivo anillo solamente en átomos de carbono; en la que m es 1 o 2; y n es 1, 2, o 3;

- 5 R⁶ y R⁷ cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, C(O)alquilo C₁-C₈, arilo, alquilarilo C₁-C₈, cicloalcano C₃-C₇, alquilocicloalcano C₁-C₆, (CH₂)_mC(O)OR⁸, y (CH₂)_mNSO₂R⁸; en la que cada uno de los grupos alquilo, alqueno y arilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos independientemente seleccionados de alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, fenilo, y alquilarilo C₁-C₈; y en la que cuando D es NR⁶R⁷ o SO₂NK⁶R⁷, los grupos R⁶ y R⁷ pueden combinarse independientemente uno con otro, y con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo que contiene nitrógeno de 4, 5, 6, o 7 miembros cuyo heterociclo que contiene nitrógeno puede tener opcionalmente sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, amino, alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, fenilo, y alquilarilo C₁-C₈;
- 10

R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, fenilo, y alquilarilo C₁-C₈;

- 15 R⁸ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, fenilo, bencilo, y alquilarilo C₅-C₈.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención en asociación con un vehículo, diluyente y/o excipiente.

La presente invención también se refiere al uso de un compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o mejora de la obesidad y enfermedades relacionadas.

- 20 La presente invención se refiere al uso de un compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para suprimir el apetito.

En otra realización, la presente invención se refiere a un procedimiento no terapéutico para suprimir el apetito en un paciente que necesita el mismo que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de la invención.

- 25 La presente invención se refiere a un compuesto de la invención para el uso en el tratamiento y/o mejora de la obesidad y enfermedades relacionadas.

La presente invención proporciona un compuesto de la invención para el uso en la supresión del apetito.

Descripción detallada de la invención

Según lo que se utiliza en la presente memoria, el término "paciente" incluye animales humanos y no humanos tales como animales de compañía (perros y gatos y similares) y ganado.

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

Los términos "que trata" y "tratar", según lo que se utiliza en la presente memoria, incluyen sus significados aceptados generalmente, por ejemplo, prevenir, prohibir, restringir, aliviar, mejorar, retardar, interrumpir o revertir el progreso o gravedad de una afección patológica, o una secuela de la misma, descrita en la presente memoria.

- 35 En este documento, los términos "que mejora", "que previene", "prevención de", "profilaxis", "profiláctico" y "prevenir" se usan indistintamente y se refieren a la reducción de gravedad de la obesidad y enfermedades relacionadas y los síntomas asociados con las mismas, en un paciente que sufre las mismas, o a la reducción de la probabilidad de que el receptor de un compuesto de la invención sufra o desarrolle cualquiera de las afecciones patológicas, o secuelas de las mismas, descritas en la presente memoria.

- 40 Según lo que se utiliza en la presente memoria, la expresión "cantidad eficaz" es sinónimo de "dosis efectiva" y significa una cantidad de un compuesto de la invención que es suficiente en una o más administraciones para prevenir, mejorar o tratar una afección, o efectos perjudiciales de la misma, descritos en la presente memoria, o una cantidad de un compuesto de la invención que es suficiente para antagonizar los receptores opioides para conseguir los objetivos de la invención.

- 45 La expresión "farmacéuticamente aceptable" se usa en la presente memoria como adjetivo y significa sustancialmente no nocivo para el paciente receptor.

El término "Ingrediente activo" según lo que se utiliza en la presente memoria significa un compuesto de la invención o una combinación de compuestos de la invención o una combinación de un compuesto de la invención y un co-antagonista del receptor opioide o una combinación de un compuesto de la invención y otro agente efectivo anti-obesidad, de pérdida de peso o antidiabético.

50

El término "formulación", como en formulación farmacéutica, o "composición farmacéutica" pretende abarcar un producto que comprende el ingrediente activo (según lo definido más arriba), y el/los ingrediente(s) inerte(s) que constituyen el vehículo, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación, complejación o agregación de dos o más de los ingredientes, o de la disociación de uno o más de los ingredientes, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes. Por consiguiente, las formulaciones farmacéuticas de la presente invención abarcan cualquier composición efectiva fabricada mezclando un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéutico.

Las expresiones "enfermedades relacionadas" según lo que se utiliza en la presente memoria se refieren a dichos síntomas, enfermedades o afecciones provocadas por, exacerbadas por, inducidas por o auxiliares a la afección de estar obeso. Tales enfermedades, afecciones y/o síntomas incluyen, pero no se limitan a, trastornos de alimentación (bulimia, anorexia nerviosa, etc.), diabetes, complicaciones diabéticas, retinopatía diabética, trastornos sexuales/reproductivos, depresión (particularmente aquella inducida por el conocimiento y pérdida de la autoestima asociada a la obesidad), ansiedad, ataque epiléptico, hipertensión, hemorragia cerebral, insuficiencia cardíaca congestiva, trastornos del sueño, aterosclerosis, artritis reumatoide, apoplejía, hiperlipidemia, hipertriglicemia, hiperglicemia e hiperlipoproteínemia.

Según lo que se utiliza en la presente memoria "otros agentes" aprobados para el tratamiento de obesidad y/o enfermedad relacionada, o útil para la pérdida de peso y/o supresión del apetito incluyen pero no se limitan a Xenical®, Meridia®, Lipitor®, Crestor®, Pravachol®, Zetia®, antagonistas del receptor canabinoide, y otros antagonistas del receptor opioide.

El término "disolvente apropiado" se refiere a cualquier disolvente, o mezcla de disolventes, inerte al desarrollo de la reacción que solubiliza lo suficiente los reactivos para proporcionar un medio en el que se realice 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 mezclado, es decir, un disolvente común a más de un reactivo o componente de una mezcla.

El término "heterociclo que contiene nitrógeno" se refiere a un monociclo que es un anillo de 4, 5, 6, o 7 miembros que contiene 1, 2 o 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, o 2 átomos seleccionados de oxígeno, y azufre además del número adecuado de átomos de carbono que completan el tamaño del anillo. Un heterociclo que contiene nitrógeno, según lo que se utiliza aquí, puede tener 0, 1, 2 o 3 enlaces dobles. Un heterociclo que contiene nitrógeno puede unirse a o fusionarse a un sustituyente de anillo existente, formando de ese modo 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 a e incluye 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, solamente limita el número de átomos de carbono en el componente alquilo. Por ejemplo, alquilarilo C₁-C₈ significa un grupo arilo que tiene un sustituyente grupo alquilo C₁-C₈ de manera tal que el número de átomos de carbono en el grupo alquilarilo C₁-C₈ es efectivamente el número de átomos de carbono en el grupo arilo más el número de átomos de carbono en el grupo alquilo C₁-C₈. En forma similar, el término "alquilcicloalquilo C₁-C₈" se refiere a un grupo cicloalcano que tiene un sustituyente alquilo C₁-C₈, y en la que el grupo completo alquilcicloalcano C₁-C₈ puede ser un sustituyente unido en el grupo alquilo o grupo cicloalquilo a un sustrato. La definición y uso se aplica igual que 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" según lo que se utiliza en la presente memoria se refiere a un halógeno que incluye flúor, cloro, bromo o yodo.

Según lo que se utiliza en la presente memoria el término "alqueno" se refiere a átomos de carbono ramificados o lineales que tienen 1 o 2 enlaces dobles de carbono-carbono.

Según lo que se utiliza en la presente memoria el término "alquino" se refiere a átomos de carbono ramificados o lineales que tienen 1 o 2 enlaces triples de carbono-carbono.

Según lo que se utiliza en la presente memoria el término "alcoxi" se refiere al grupo "O-alquilo" en el que alquilo es según lo que se define previamente.

El término "arilo" según lo que se utiliza en la presente memoria se refiere a compuestos o grupos que tienen las disposición electrónica Huckel 4n+2 pi e incluyen fenilo, bencilo, naftilo, pero excluye carbazoles y otras estructuras

anulares tricíclicas fusionadas.

Uno experto en la técnica entiende que cuando un sustituyente está ausente, un átomo de hidrógeno es indicado para lograr la valencia requerida a menos que se indique lo contrario. Por ejemplo, si y es o, entonces R^4 está ausente, y todas las posiciones aplicables en el anillo tienen átomos de hidrógeno para lograr la valencia requerida para los átomos en el anillo.

Según lo que se utiliza en la presente memoria, el término "grupo protector" se refiere a un grupo útil para enmascarar sitios reactivos en una molécula a fin de potenciar la reactividad de otro grupo o permitir la reacción en otro sitio o sitios deseados después de lo que el grupo protector puede removerse. Los grupos protectores habitualmente se utilizan para proteger o enmascarar grupos que incluyen pero no se limitan a -OH, -NH, y -COOH. Los grupos protectores apropiados son conocidos para uno con experiencia en la técnica y se describen en Potector Groups in Organic Synthesis, 3^o edición, Greene, T. W.; Wuts, P.G.M. Eds.; John Wiley and Sons, Nueva York, 1999.

Según lo que se utiliza en la presente memoria, el término "solvato" es una forma del compuesto de la invención en la que se ha formado un cristal o cristales de un compuesto de la invención a partir de una cantidad estequiométrica o no estequiométrica del compuesto de la invención y un disolvente. Los disolventes de solvación típicos incluyen por ejemplo, agua, metanol, etanol, acetona y dimetilformamida.

En aquellos casos en los que un compuesto de la invención tiene grupos funcionales ácidos o básicos pueden formarse diversas sales que son más solubles en agua y/o más fisiológicamente apropiadas que el compuesto progenitor.

Las sales farmacéuticamente aceptables representativas, incluyen pero no se limitan a, las sales de álcali y alcalina térreas tales como litio, sodio, potasio, calcio, magnesio, aluminio u similares. Las sales se preparan convencionalmente a partir del ácido libre mediante el tratamiento del ácido en solución con una base o mediante la exposición del ácido a una resina de intercambio iónico.

Dentro de la definición de sales farmacéuticamente aceptables están incluidas las sales de adición de base orgánica e inorgánica, relativamente no tóxicas de compuestos de la presente invención, por ejemplo, amonio, amonio cuaternario, y cationes de amina, obtenidos de bases nitrogenadas de suficiente basicidad para formar sales con los compuestos de la presente invención (véase, por ejemplo, S. M. Berge, et al., "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 inorgánicos u orgánicos apropiados para formar sales tales como acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, hidrobromuro, camsilato, carbonato, clavulanato, citrato, cloruro, edetato, edisilato, estolato, esilato, fluoruro, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicilarsanilato, hexilresorcinato, hidrocloreto, hidroxinaftoato, hidroyoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbrouro, metilnitrato, metilsulfato, sulfito, sulfato, mucato, napsilato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pantotenato, fosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinata, tanato, tartrato, tosilato, trifluoroacetato, sulfonato de trifluorometano, y valerato.

Un compuesto de la invención puede producirse como uno cualquiera de los isómeros posicionales, isómeros estereoquímicos o regioisómeros, todos de los que son objetos de la invención. Ciertos compuestos de la invención pueden tener uno o más centros quirales, y de ese modo, pueden existir en formas óptimamente activas. De la misma manera, cuando los compuestos contienen un grupo alqueno o alqueno, existe la posibilidad de formas cis y trans isoméricas de los compuestos. Los isómeros R y S y mezclas de los mismos, incluyendo mezclas racémicas así como mezclas de enantiómeros o cis y trans isómeros, son contemplados por esta invención. Los átomos de carbono asimétricos adicionales puede estar presentes en un grupo sustituyente tal como un grupo alquilo. Todos dichos isómeros así como las mezclas de los mismos pretenden ser incluidos en la invención. Si se desea un estereoisómero particular, el mismo puede prepararse mediante procedimientos bien conocidos en la técnica mediante la utilización de reacciones estereoespecíficas con materiales de partida que contienen centros asimétricos y ya están resueltos o, alternativamente mediante procedimientos que llevan a mezclas de los estereoisómeros y posterior resolución mediante procedimientos conocidos. Por ejemplo, una mezcla racémica puede hacerse reaccionar con un único enantiómero de algún otro compuesto, es decir un agente de resolución quiral. Esto cambia la forma racémica en una mezcla de estereoisómeros y diaestereómeros, porque tienen diferentes puntos de fusión, diferentes puntos de ebullición, y diferentes solubilidades y pueden separarse mediante medios convencionales, tales como cristalización.

Los compuestos de la presente invención han mostrado inhibición de los efectos orexigénicos, y de ese modo son útiles como supresores del apetito ya sea como una terapia única o en conjunción con ejercicio y otras medicaciones efectivas supresoras del apetito o para la pérdida de peso.

Realizaciones preferentes de la invención

Un compuesto de la invención preferentemente existe como base libre o una sal farmacéuticamente aceptable. Más preferente es la sal de hidrocloreto, la sal de bisulfato, sal de mesilato o ácido oxálico del compuesto de la invención.

Preparación de los compuestos de la invención

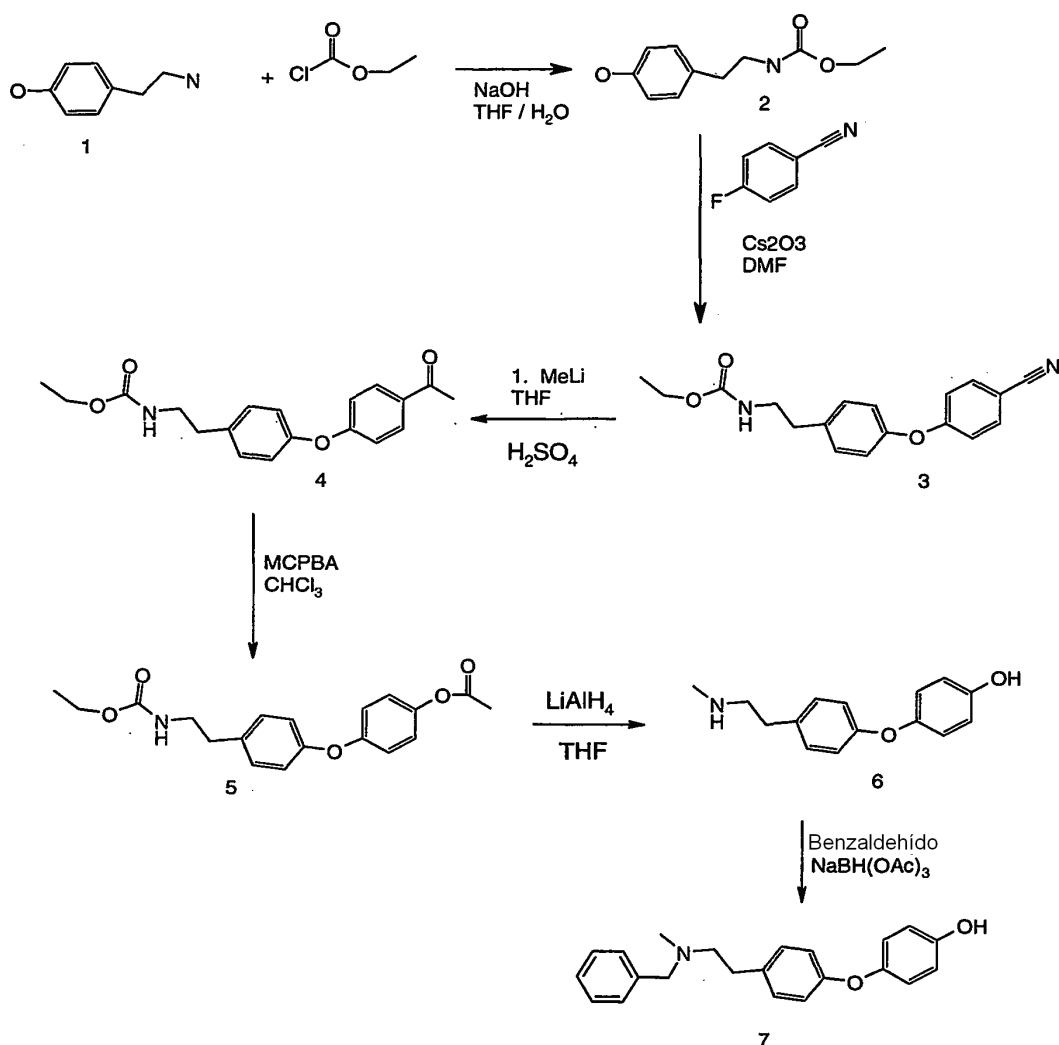
Los compuestos de la invención pueden prepararse según lo que se describe en los siguientes esquemas y/o ejemplos o siguiendo una combinación de esquemas conocidos para uno con experiencia en la técnica para fabricar fragmentos y combinaciones de los mismos.

- 5 Los compuestos empleados como materiales de partida iniciales en la síntesis de los compuestos de la invención son bien conocidos y, en la medida no disponible comercialmente, se sintetizan fácilmente utilizando referencias específicas proporcionadas, o mediante procedimientos estándar comúnmente empleados por aquellos con experiencia común en la técnica y/o encontrados en textos de referencia generales.

- 10 Más particularmente, los compuestos de la invención son producidos en conformidad con los esquemas 1 a 3 que se describen en detalle más abajo, o procedimientos análogos de los mismos. Estas reacciones a menudo se llevan a cabo siguiendo procedimientos, procedimientos, o procedimientos análogos de los mismos conocidos. Los ejemplos de dichos procedimientos y/o procedimientos conocidos incluyen aquellos que se describen en 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, 5^o Edición, Michael B. Smith and Jerry March, Wiley Interscience, 2001; Advanced Organic Chemistry, 4^o Edición, Parte B, Reactions and Synthesis, Francis A. Carey and Richard J. Sundberg, Kluwer Academic / Plenum Publishers, 2000, etc., y referencias citadas en los mismos.

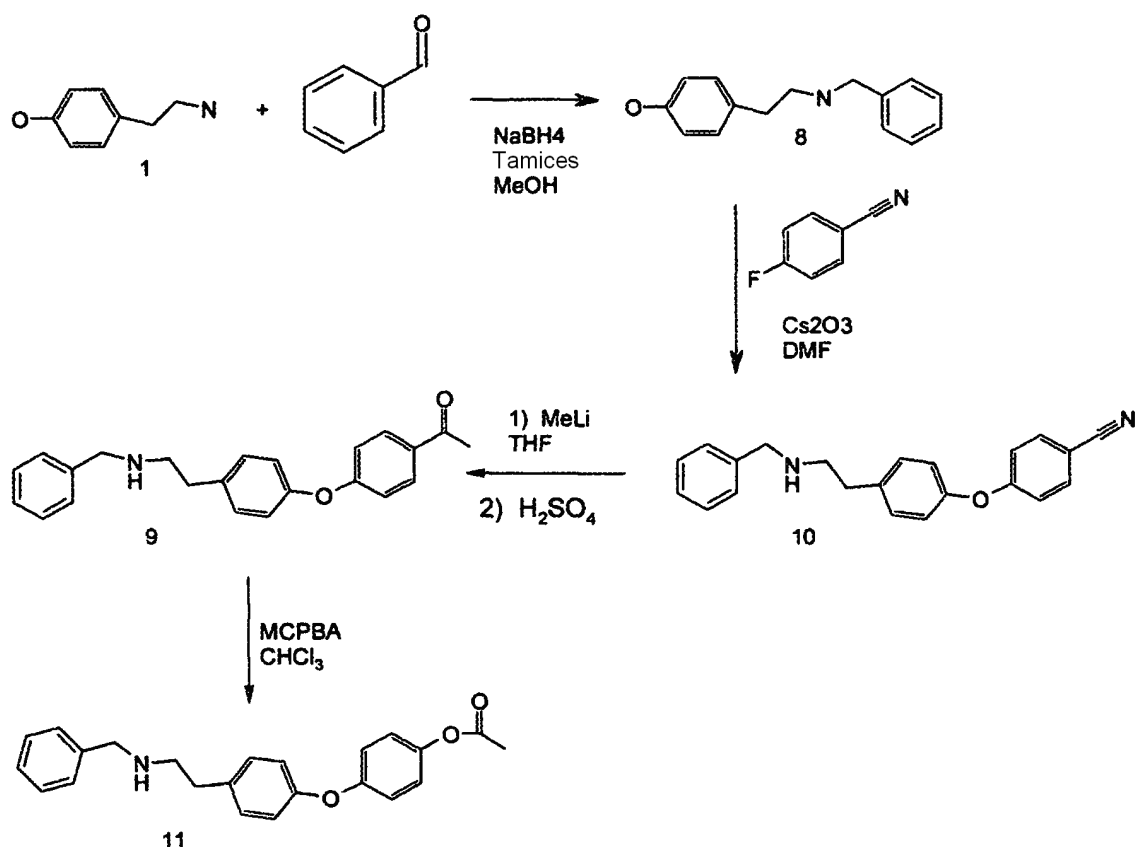
- 20 Los compuestos de la invención pueden prepararse siguiendo los procedimientos debatidos en los esquemas de más abajo, la sección experimental o siguiendo variaciones conocidas de los mismos. El esquema 1 por ejemplo muestra la preparación de los compuestos de la invención en el que B es O, y D es distinto de CONR⁶R⁷.

Esquema 1



En conformidad con el esquema 1, se añade clorofornato de etilo a una solución de tiramina (1), hidróxido de sodio, y agua para producir el éster etílico de ácido [2-(4-hidroxi-fenil)-etil]-carbámico (2). El carbamato se trata con carbonato de cesio y 4-fluorobenzonitrilo en DMF para producir el correspondiente biariléter 3. La funcionalidad nitrilo del biariléter 3 se convierte en el compuesto N-acilo 4 mediante la reacción con metil litio seguido por la hidrólisis en ácido sulfúrico acuoso. El Compuesto N-acilo 4 se convierte en el acetato 5 mediante la oxidación con ácido m-cloroperbenzoico (MCPBA) en un disolvente apropiado. El acetato 5 se reduce con hidruro de aluminio y litio para producir el compuesto 4-[4-(2-metilamino-etil)-fenoxi]-fenol (6). El compuesto 6 se trata con benzaldehído en presencia de triacetoxiborohidruro de sodio para producir el producto de aminación reductora 4- [4-[2-(benzil-metil-amino)-etil]-fenoxi]-fenol 7 de la invención. Los compuestos de la invención en los que D es acetato y q es 0, también pueden prepararse en conformidad con el esquema 2 más abajo.

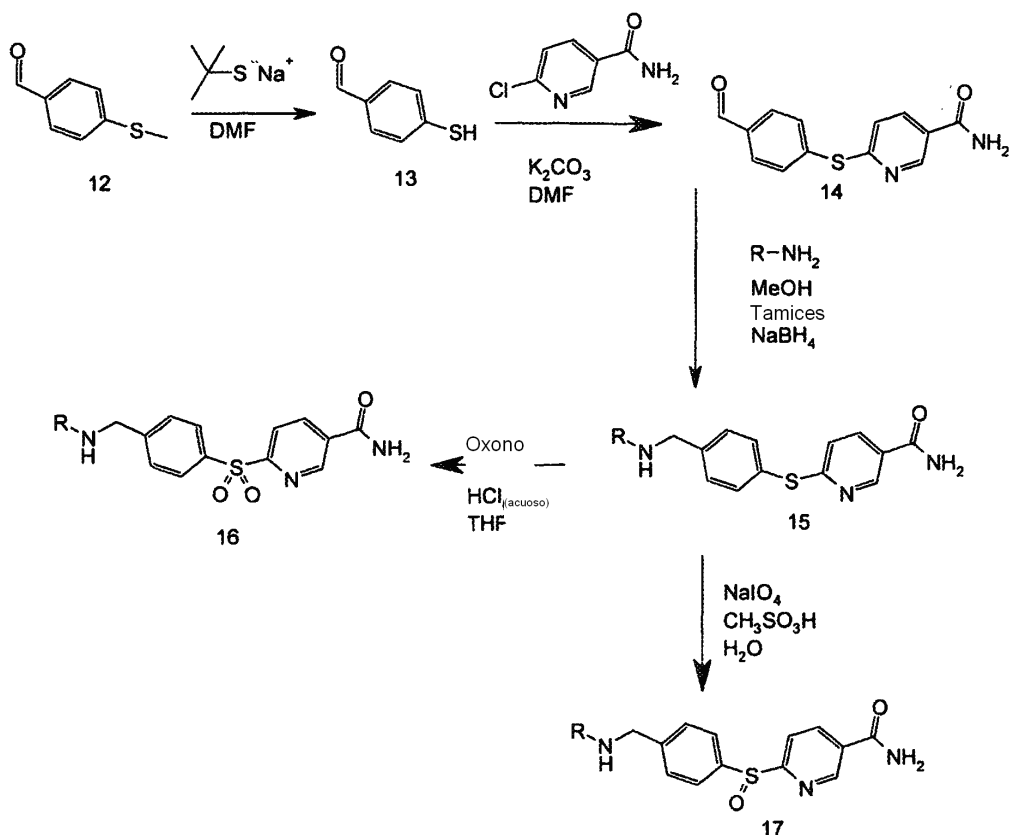
Esquema 2



En conformidad con el Esquema 2, la tiramina se trata con benzaldehído en borohidruro de sodio, tamices moleculares, y metanol para producir el producto de aminación reductor 4-(benzilamino-etil)-fenol (8). El fenol 8 se trata con carbonato de cesio y 4-fluorobenzonitrilo en DMF para producir el correspondiente biariléter 9. La funcionalidad nitrilo del biariléter puede convertirse en el acetato 10 con metil litio seguido por hidrólisis en ácido sulfúrico acuoso. El acetato 10 se oxida con MCPBA para producir éster 4-[4-(2-benzilamino-etil)-fenoxi]-fenílico de ácido acético (11).

Los compuestos de la invención en los que B es S, SO o SO_2 pueden prepararse siguiendo el procedimiento del esquema 3 y/o modificaciones del mismo.

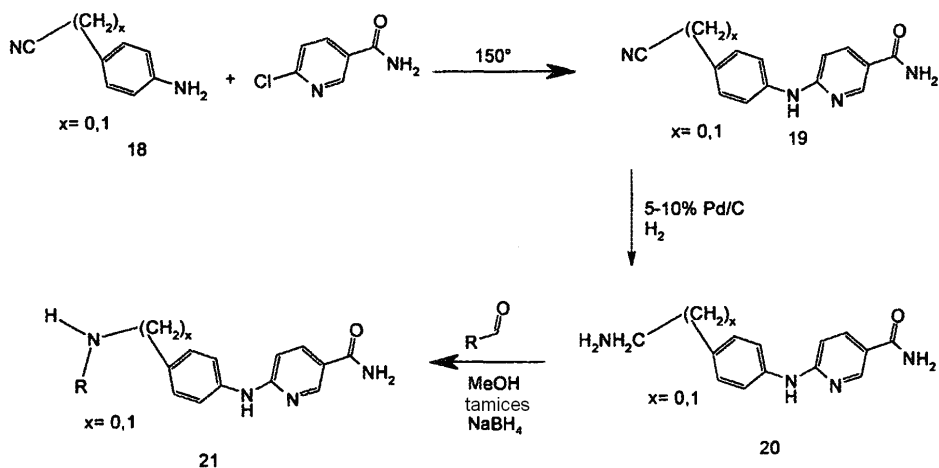
Esquema 3



En conformidad con el esquema el 3, 4-(metiltio)benzaldehído (**12**) o análogo del mismo, es desmetilado con sal de 2-metil-2-propanetiol sodio para producir el 4-mercapto-benzaldehído **13**. El producto tiol **13** se trata con carbonato de potasio y 6-cloro-nicotinamida u otra halonicotinamida o halobanzamida en DMF para producir el correspondiente biariltioéter **14**. La aminación reductora del biariltioéter **14** con una amina deseada en presencia de borohidruro de sodio, tamices moleculares, y metanol produce con trabajo y aislamiento del compuesto de carboxamida **15**. Se emplearon condiciones oxidativas para producir el sulfóxido y sulfona correspondientes. Por ejemplo, la ozonólisis del compuesto **15** produce la sulfona **16**, mientras la oxidación utilizando peryodato de sodio produce el sulfóxido **17**, ambos compuestos de la invención.

Los compuestos de la invención en los que B es NH pueden prepararse siguiente el protocolo del Esquema 4.

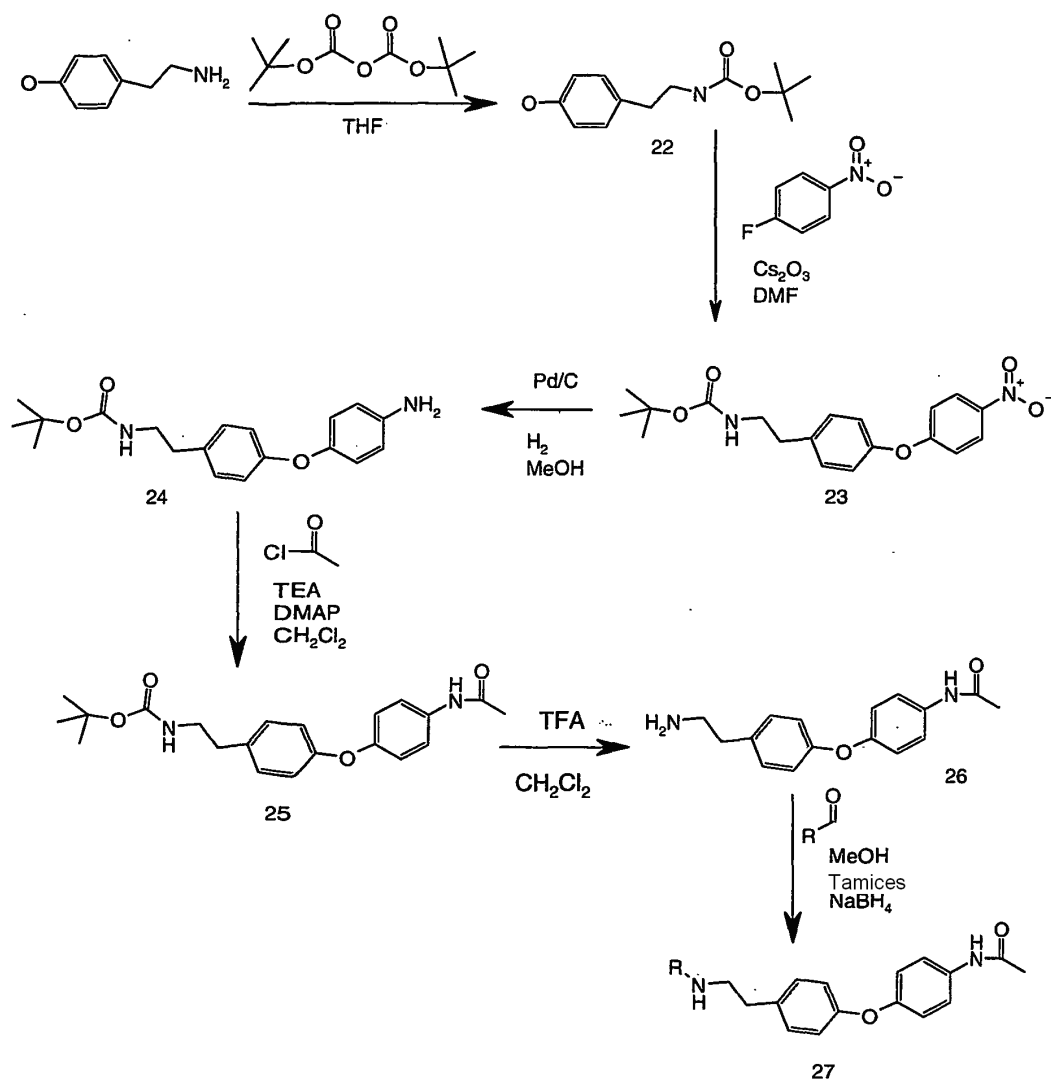
Esquema 4



Tal como se muestra en el esquema 4, el aminonitrilo deseado por ejemplo 4-amino benzonitrilo (**18**) se combina con 6-cloronicotinamida en aproximadamente 150°C para producir la fenilaminonicotinamida (**19**). El nitrilo **19** se reduce catalíticamente utilizando procedimientos conocidos para uno con experiencia en la técnica tal como por ejemplo, 5-10% paladio en carbono con o sin otros cocatalizadores para producir la amina primaria (**20**). Alternativamente, un amino nicotinonitrilo puede hacerse reaccionar con una halobenzamida o halonicotinamida apropiadamente sustituida para producir el correspondiente producto de nitrilo acoplado (análogo de **20**). El producto de nitrilo acoplado **19** o análogo del mismo después se reduce según lo que se debate más arriba para producir la correspondiente amina primaria **20** o análogo de la misma. La amina primaria **20** se trata con el aldehído apropiado en condiciones de aminación reductoras utilizando borohidruro de sodio, tamices moleculares, y metanol, para producir el compuesto deseado de la invención, por ejemplo el compuesto **21**.

Los compuestos de la invención en los que D es una amida inversa (NR^6COR^7) pueden prepararse siguiendo el protocolo del Esquema 5.

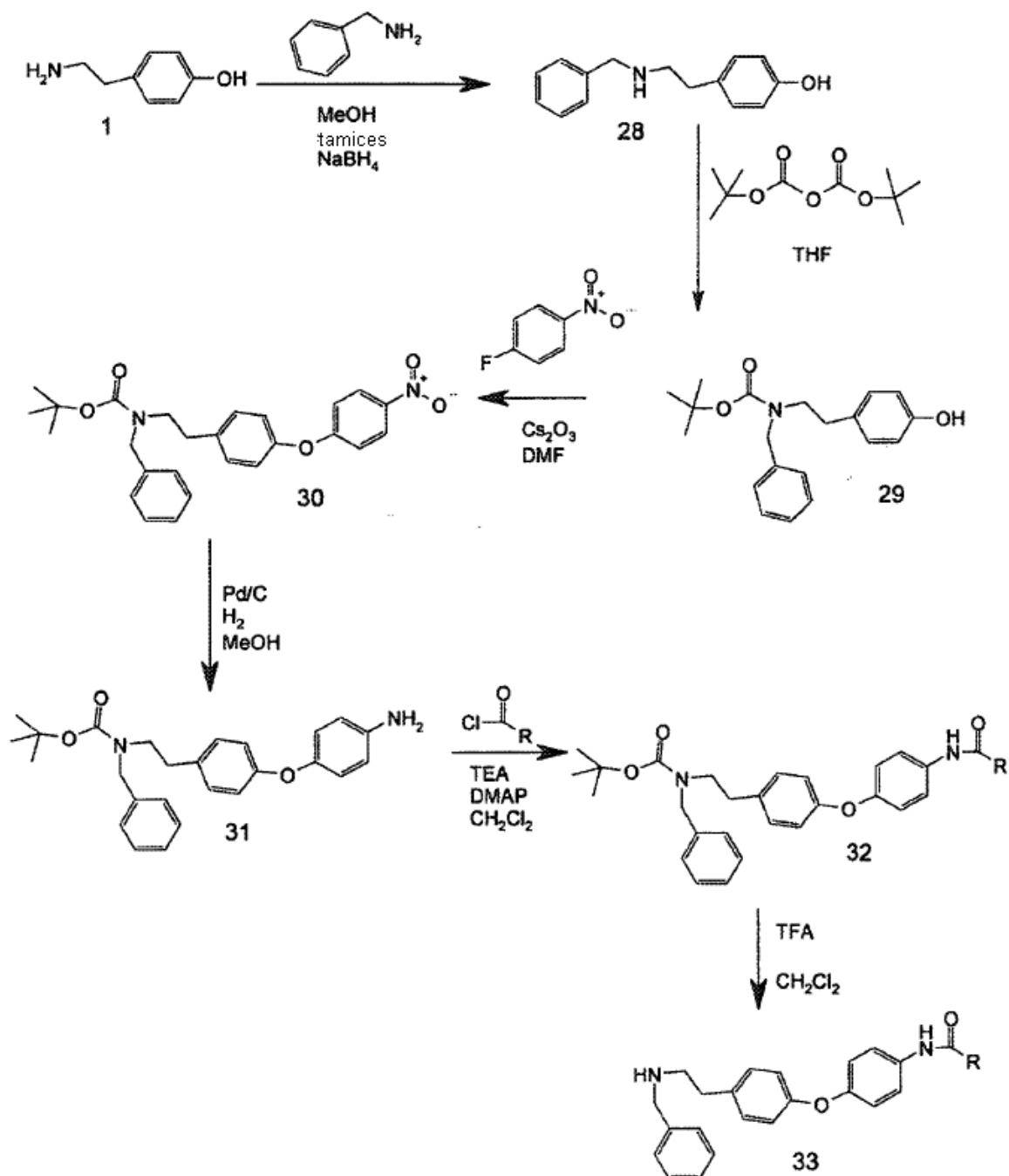
Esquema 5



Tal como se muestra en el esquema 5, la tiramina se protege como el carbamato de t-butilo **22** y después se hace reaccionar con 4-fluoronitrobenceno con carbonato de cesio en DMF para producir el correspondiente biariléter, éster terc-butilico de ácido {2-[4-(4-nitro-fenoxi)-fenil]-etil}-carbámico (**19**). El compuesto **19** se reduce mediante hidrogenación catalítica con paladio en carbono en el grupo nitró para producir la amina **23**. El compuesto **23** después es N-acilado con cloruro de acetilo para producir el Compuesto N-acilo **25**. El grupo protector t-Boc se elimina del compuesto **25** utilizando TFA en diclorometano y la amina resultante **26** se hace reaccionar con diversos aldehídos en condiciones de aminación reductoras para producir el compuesto **27**.

Los compuestos de la invención en los que D es una amida inversa también pueden prepararse siguiendo el protocolo del Esquema 6.

Esquema 6

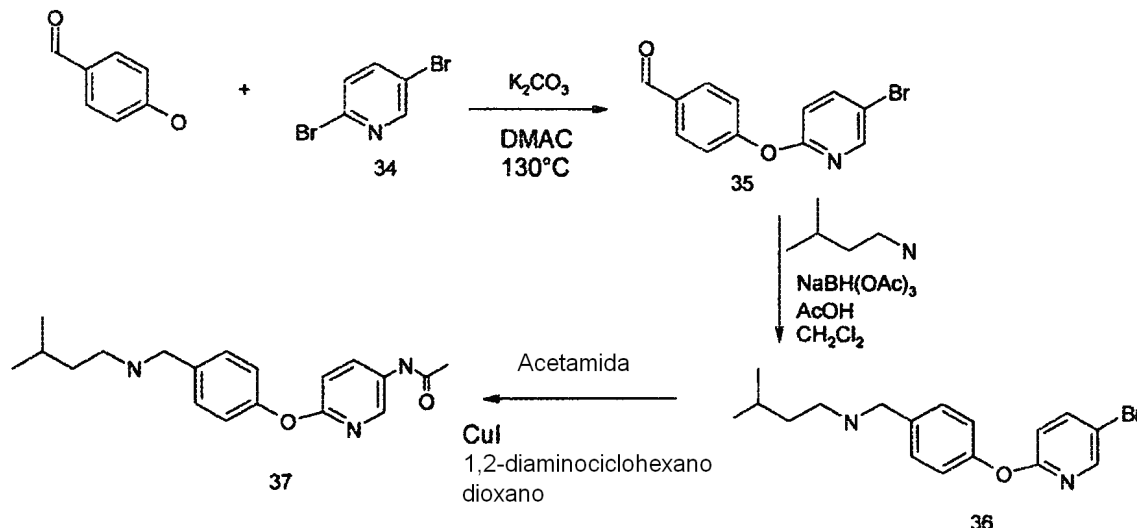


5

En conformidad con el esquema 6, la tiramina (**1**) se hace reaccionar con benzaldehído en condiciones de animación reductora para producir 4-(2-benzilamino-etil)-fenol (**28**). La amina **28** se protege como el carbamato de t-butilo (**29**). El carbamato **29** se hace reaccionar con 4-fluoronitrobencono en condiciones de reacción básicas (como las modificaciones conocidas o mostradas del mismo) para producir el producto acoplado **30**. El producto acoplado **30** después se reduce en el grupo nitro utilizando hidrogenación catalítica (paladio en carbono) para producir éster terci-butílico de ácido {2-[4-(4-amino-fenoxi)-fenil]-etil}-benzil-carbámico (**31**). La amina resultante **31** puede acilarse con uno de diversos cloruros de ácido para formar el compuesto deseado de amida inversa **32**. El grupo protector Boc se elimina con TFA en diclorometano para producir el compuesto **33**, un compuesto de la invención.

Esquema 7

En aún un procedimiento alternativo, los compuestos de amida inversa de la invención pueden prepararse siguiendo el protocolo del Esquema 7.



- 5 Tal como se muestra en el esquema 7, el 4-hidroxibenzaldehído se trata con carbonato de potasio y 2,5-dibromopiridina en DMAC para producir 4-(5-bromo-piridin-2-iloxi)-benzaldehído (35). El aldehído 35 se combina con isoamilamina, triacetoxiborohidruro de sodio, ácido acético, y diclorometano para producir el producto de aminación reductor [4-(5-bromopiridin-2-iloxi)-benzil]-(3-metil-butil)-amina (36). El bromuro de arilo resultante 36 se trata con acetamida, yoduro de cobre, y 1,2 diaminociclohexano en dioxano para producir el compuesto diana 37.
- 10 Aunque más arriba se han proporcionado los protocolos para la preparación de ejemplos específicos uno con experiencia en la técnica tiene conocimiento de que otros compuestos de la invención o análogos de aquellos pensados en los protocolos pueden prepararse siguiente en general los protocolos divulgados. Por ejemplo, pueden prepararse análogos e isómeros opcionalmente sustituidos para utilizar los análogos apropiados de materiales de partida incluyendo isómeros posicionales y análogos opcionalmente sustituidos de materiales de partida, e intermediarios. En forma similar, uno con experiencia tiene conocimiento acerca de disolventes apropiados, temperaturas y otras condiciones de reacción de rutina además de o en lugar de aquellas divulgadas que pueden ser necesarias para efectuar rendimientos mejorados para sustratos particulares o productos diana.

Procedimiento de utilización de la invención

- 20 Según lo que se observa más arriba, los compuestos de la presente invención son útiles en bloquear el efecto de agonistas en los receptores opioides μ , κ , y/o δ . Como tal, la presente invención también proporciona un procedimiento para bloquear un receptor μ , κ , δ o combinación de receptores (heterodímero) de los mismos en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una dosis bloqueadora del receptor de un compuesto de la invención.

- 25 El término "dosis bloqueadora del receptor", según lo que se utiliza en la presente memoria, significa una cantidad de un compuesto de la invención necesaria para bloquear un receptor μ , κ , o δ o combinación de receptores (heterodímero) de los mismos después de la administración a un mamífero que requiere el bloqueo de un receptor μ , κ , o δ o combinación de receptores (heterodímero) de los mismos.

- 30 Los compuestos de la invención o combinaciones de los mismos, son efectivos en un amplio intervalo de dosificación. Por ejemplo, las dosificaciones por día normalmente caerán dentro del intervalo de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 250 mg/kg del peso corporal. En el tratamiento de seres humanos adultos, es preferente el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 100 mg/kg, en dosis únicas o divididas. Sin embargo, se entenderá que la cantidad del compuesto realmente administrada será determinada por un médico en vistas de las circunstancias relevantes, incluyendo la condición a ser tratada, la elección del compuesto a ser administrado, la edad, peso, respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente, y la vía de administración elegida. Por ello, los intervalos de dosificación anteriores no pretenden limitar el ámbito de la invención de ninguna manera. Los compuestos pueden administrarse mediante una variedad de vías tales como las vías oral, transdérmica, subcutánea, intranasal, intramuscular e intravenosa.

Una variedad de funciones fisiológicas han demostrado estar sujetas a o influenciadas por los receptores μ , κ , o δ o combinación de receptores (heterodímeros) en el cerebro. Como tal, se cree que los compuestos de la

presente invención tienen la capacidad de tratar trastornos asociados a estos receptores o combinaciones de los mismos tal como trastornos alimentarios, sobredosis de opioides, depresión, cigarrillo, alcoholismo, disfunción sexual, shock, apoplejía, daño espinal y traumatismo de cabeza. Como tal, la presente invención también proporciona procedimientos para tratar los trastornos anteriores mediante el bloqueo del efecto de agonistas en un receptor μ , κ , δ o combinaciones de receptores (heterodímero) de los mismos.

Metodología de ensayo

Se ha descubierto que los compuestos de la presente invención muestran actividad útil en un ensayo de unión al receptor opioide que mide la capacidad de los compuestos de bloquear μ , κ , δ o combinación de receptores (heterodímero) de los mismos.

La potencia antagonista funcional (Kb) de los compuestos de muestra se determinó utilizando el ensayo de unión a GTPyS. Los ensayos funcionales a base de GTPgS proporcionan una medición in vitro de la actividad de los agonistas opioides y antagonistas. Los compuestos de referencia opioides o compuesto de ensayo son incubados con homogenato de membrana de células que expresan los clones receptor μ , κ o δ humano y [35S]GTPgS radioetiquetado. Si el compuesto activa el receptor opioide, se observa un incremento en la unión del GTPgS radioetiquetado. En forma similar, si el compuesto exhibe actividad antagonista, el mismo interfiere con la capacidad del agonista de control de estimular la unión a GTPgS. Estos ensayos proporcionan una medición in vitro de la actividad del compuesto en receptores opioides humanos.

Ensayo de unión a GTP-y-S

Un formato de ensayo de GTP-y-S a base de SPA se desarrolló en base al opioide previo (Emmerson et al., J. Pharm Exp Ther 278,1121,1996; Horng et al., Society for Neuroscience Abstracts, 434.6, 2000) y formatos de ensayo muscarínicos (DeLapp et al., JPET 289, 946, 1999). Las membranas se resuspendieron en HEPES 20 mM, NaCl 100 mM, MgCl₂ 5 mM, DTT 1 mM, y EDTA 1 mM. Se añadieron cincuenta (50) ml de GTP-y-[35S], compuesto, suspensión de membrana (20 microgramo/ pocillo), y cuentas de SPA de aglutinina de germen de trigo (1mg/pocillo) a las placas de ensayo de 96 pocillos de base transparente. Se añadió GDP (200 mM) a la solución de membrana previo a la adición a las placas de ensayo. Las placas se sellaron y se incubaron durante cuatro horas a temperatura ambiente después se colocaron en un refrigerador durante toda la noche para permitir que las cuentas sedimenten. La estabilidad de señal a 4 °C se determinó que era > 60 horas. Las placas se calentaron hasta temperatura ambiente y se contaron en un contador de centelleo Wallac Microbeta. Para los ensayos de antagonistas, se añadieron agonistas específicos en las siguientes concentraciones: (MOR) DAMGO 1 micromolar, (DOR) DPDPE 30 nM, (KOR) U69593 300 nM. Los Kb se determinaron mediante la ecuación de Cheng-Prusoff (véase Cheng y Prusoff, Biochem. Pharmacol. 22, 3099, 1973). Los resultados obtenidos para una muestra de compuestos de la invención en el Ensayo de Unión a GTP-y-S se muestran en la tabla 1 más abajo.

Tabla 1

Ejemplo #	Mu	Unión al receptor (Ki, nM) Kappa	Delta
24	197,995	2666,625	4024,180
25	67,475	3971,810	2513,985
27	64,255	618,350	1319,600
28	26,905	149,815	469,235
29	5,055	731,050	62,535
27	199,880	>5000	>5000
30	18,015	163,050	260,150
10	726,185	>5000	3036,670
6	228,725	1616,740	3249,040
5	1314,740	>5000,	>5000
36	>2500	>4000	>5000
37	1753,830	>4000	>5000
38	1721,810	>4000	>5000
39	>2500	>4000	>5000
40	911,870	>4000	>5000
13	563,465	2435,285	3523,735
14	86,445	1022,330	714,465
15	292,470	653,775	1824,015
16	45,395	1018,085	269,740
17	1347,320	761,245	>5000

(cont.)			
18	48,740	466,448	278,380
19	107,185	137,380	858,035
20	73,240	402,045	537,255
21	>3000	>4000	>5000
22	>3000	>4000	>5000

Formulación

Un compuesto de la invención preferentemente se presenta en forma de una formulación farmacéutica que comprende un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la invención. Dichas composiciones contendrán de aproximadamente 0,1 por ciento en peso a aproximadamente 90,0 por ciento en peso del compuesto de la invención (Ingrediente activo).

Como tal, la presente invención también proporciona formulaciones farmacéuticas que comprenden por ello un compuesto de la invención y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En la fabricación de las composiciones de la presente invención, el ingrediente activo habitualmente se mezclará con un vehículo, o se diluirá mediante un vehículo, o se encerrará dentro de un vehículo que puede estar en forma de una cápsula, sachet, papel u otro recipiente.

Cuando el vehículo sirve como un diluyente, el mismo puede ser un material sólido, semisólido o líquido que actúa como un vehículo, excipiente o medio para el ingrediente activo. De ese modo, la composición puede estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas, sachets, cápsulas, elixires, emulsiones, soluciones, jarabes, suspensiones, aerosoles (como sólido o en un medio líquido), y cápsulas de gelatina blanda y dura.

Los ejemplos de vehículos, excipientes, y diluyentes apropiados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma acacia, fosfato de calcio, alginatos, silicato de calcio, celulosa macrocristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, tragacanto, gelatina, jarabe, metil celulosa, metil y propilhidroxibenzoatos, talco, estearato de magnesio, agua, y aceite mineral. Las formulaciones también pueden incluir agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes conservantes, agentes edulcorantes y agentes saborizantes. Las formulaciones de la invención pueden formularse para proporcionar la liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo después de 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 vehículos y diluyentes y moldearse para dar comprimidos o encerrarse en cápsulas de gelatina.

Las composiciones preferentemente son formuladas en una forma de dosificación unitaria, donde cada dosificación contiene de aproximadamente 1 a aproximadamente 500 mg, más habitualmente aproximadamente 5 a aproximadamente 300 mg, del ingrediente activo. El término "forma de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas apropiadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, donde cada unidad contiene una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un vehículo farmacéutico apropiado.

A fin de ilustrar más completamente la operación de esta invención, se proporcionan los siguientes ejemplos de formulación.

Los ejemplos se ilustran solamente, y no pretenden limitar el ámbito de la invención. Las formulaciones pueden emplearse como ingrediente activo cualquiera de los compuestos de la presente invención.

FORMULACIÓN 1

Las cápsulas de gelatina dura se preparan utilizando los siguientes ingredientes:

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 y se vierten en cápsulas de de gelatina dura en cantidades de 460 mg.

FORMULACIÓN 2

Las cápsulas donde cada una contiene 20 mg de medicamento son fabricadas de la siguiente manera:

ES 2 379 362 T3

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, celulosa, almidón y estearato de magnesio se mezclan, se pasan a través de un tamiz U.S. de malla Núm. 45 y se vierten en una cápsula de gelatina dura.

FORMULACIÓN 3

- 5 Las cápsulas donde cada una contiene 100 mg de ingrediente activo son fabricadas de la siguiente manera:

Compuesto	Cantidad por cápsula (mg)	Concentración en peso (%)
Ingrediente activo	100	30
Monooleato sorbitan polioxietileno	50mcg	0,02
Almidón en polvo	250	69,98

Los ingredientes anteriores se mezclan completamente y se colocan en una cápsula de gelatina vacía.

FORMULACIÓN 4

Los comprimidos donde cada uno contiene 10 mg de ingrediente activo se preparan de la siguiente manera:

Compuesto	Cantidad por cápsula (mg)	Concentración en peso (%)
Ingrediente activo	10	10
Almidón	45	45
Celulosa microcristalina	35	35
Polivinilpirrolidona (como solución al 10% en agua)	4	4
Carboximetil almidón sódico	4,5	4,5
Estearato de magnesio	0,5	0,5
talco	1	1

- 10 El ingrediente activo, almidón y celulosa se pasan a través de un tamiz U.S. de malla Núm. 45 y se mezclan completamente. La solución de Polivinilpirrolidona se mezcla con los polvos resultantes, que después se pasan a través de un Tamiz U.S. de malla Núm. 14. El gránulo así producido se seca a 50-60 °C y se pasa a través de un tamiz U.S. de malla Núm. 18. El carboximetil almidón sódico, estearato de magnesio y talco, se pasan previamente a través de un tamiz U.S. de malla Núm. 60, después se añaden a los gránulos, que después del mezclado, se comprimen en una máquina de comprimidos para producir un comprimido que pese 100 mg.
- 15

FORMULACIÓN 5

Una fórmula de comprimido puede prepararse utilizando los siguientes ingredientes:

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

- 20 Los componentes se mezclan y se comprimen para formar comprimidos donde cada uno pesa 665mg.

FORMULACIÓN 6

Las suspensiones donde cada una contiene 5 mg de medicamento por dosis de 5 ml se fabrican de la siguiente manera:

Compuesto	Cantidad cada 5ml de suspensión (ml)
Ingrediente activo	5
Carboximetil celulosa sódico	50
Jarabe	1,25
Solución de ácido benzoico	0,10
Saborizante	c.v.
Color	c.v.
Agua	c.s. hasta 5ml

- 5 El medicamento se pasa a través de un tamiz U.S. de malla núm. 45. y se mezcla con carboximetilcelulosa sódica y jarabe para formar una pasta blanda. La solución de ácido benzoico, saborizante y color se diluyen con algo de agua y se añaden a la pasta con agitación. Después se añade suficiente agua para producir el volumen requerido.

FORMULACIÓN 7

Se prepara un aerosol que contiene los siguientes componentes:

Compuesto	Concentración en peso (por ciento)
Ingrediente activo	0,25
Etanol	29,75
Propulsor 22 (clorodifluorometano)	70,0

- 10 El compuesto activo se mezcla con etanol y la mezcla se añade a una porción del Propulsor 22, se enfría hasta -30°C y se transfiere a un dispositivo de llenado. La cantidad requerida después se alimenta en un recipiente de acero inoxidable y se diluye además con la cantidad remanente de propulsor. Las unidades de válvula después se adaptan al recipiente.

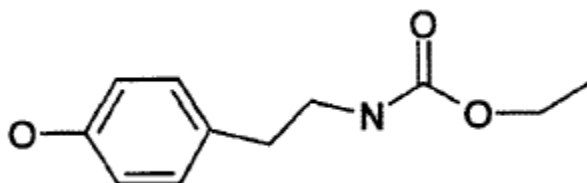
15 Ejemplos

- Los compuestos de la invención pueden prepararse siguiendo los procedimientos divulgados en la presente memoria o modificaciones conocidas de los mismos. A menos que se indique lo contrario, los reactivos en general están disponibles en distribuidores químicos que incluyen aquellos que se especializan en químicos de uso limitado. Aquellos ejemplos marcados con asterisco (*) son para fines de referencia solamente y no forman parte de la invención reivindicada.

Ejemplo 1*

Etapa 1

Éster etílico de ácido [2-(4-hidroxifenil)-etil]-carbámico

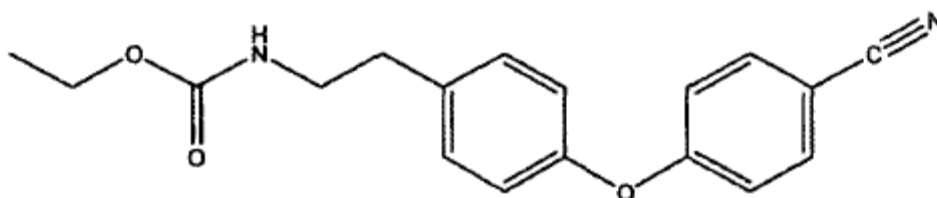


- 25 Añadir en gotas a través de un embudo de adición una solución de cloroformato de etilo (0,74ml, 7,7mmol) en tetrahidrofurano (7ml) a una solución agitada de tiramina (1,0g, 7,3mmol), hidróxido de sodio (0,7g, 17,1 mmol), y agua (7ml). Agitar a temperatura ambiente durante 18 horas después verter la reacción en ácido clorhídrico acuoso 1N de manera que el pH =1-2. Extraer con acetato de etilo (3x25ml). Secar los extractos combinados de acetato de

etilo sobre cloruro de sodio/sulfato de magnesio, filtrar, y concentrar en un evaporador rotatorio para producir 1,3g, 6,2mmol de éster etílico de ácido [2-(4-hidroxi-fenil)-etil]-carbámico: ^1H NMR (CDC13, 300.00 MHz): 7,01 (d, 2H); 6,78 (d, 2H); 6,26 (s, 1H); 4,78 (s, 1H); 4,14-4,09 (m, 2H); 3,40-3,38 (m, 2H); 2,74-2,69 (m, 2H); 1,24-1,19 (m, 3H).

Etapa 2

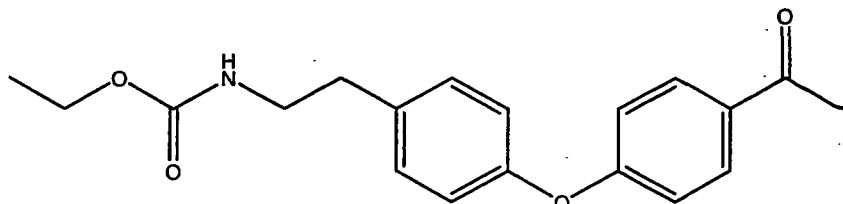
5 Éster etílico de ácido {2-[4-(4-ciano-fenoxi)-fenil]-etil}-carbámico



Combinar 6,2mmol de éster etílico de ácido [2-(4-hidroxi-fenil)-etil]-carbámico (3,60g, 17,2mmol), 4-fluorobenzonitrilo (2,1g, 17,2mmol), carbonato de cesio (11,2g, 34,4mmol), y N,N-dimetilformamida (80ml), agitar y calentar a 85°C durante 18 horas. Enfriar hasta temperatura ambiente y evaporar en un evaporador rotatorio, recolectar el residuo en salmuera después extraer con acetato de etilo (3x50ml). Secar los extractos combinados de acetato de etilo sobre cloruro de sodio/sulfato de magnesio, filtrar, y concentrar en un evaporador rotatorio para producir el producto crudo (4,5g). El producto crudo se purifica mediante cromatografía en columna flash de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo y hexanos para producir éster etílico de ácido {2-[4-(4-ciano-fenoxi)-fenil]-etil}-carbámico (2,3g): ^1H RMN (CDC13, 300,00 MHz): 7,66-7,60 (m, 2H), 7,31-7,24 (m, 2H), 7,07-7,00 (m, 4H), 4,72 (s, 1H), 4,16 (q, 2H, J=7,0 Hz), 3,48 (q, 2H, J=6,7 Hz), 2,86 (t, 2H, J=7,0 Hz), 1,27 (t, 3H, J=7,0 Hz).

Etapa 3

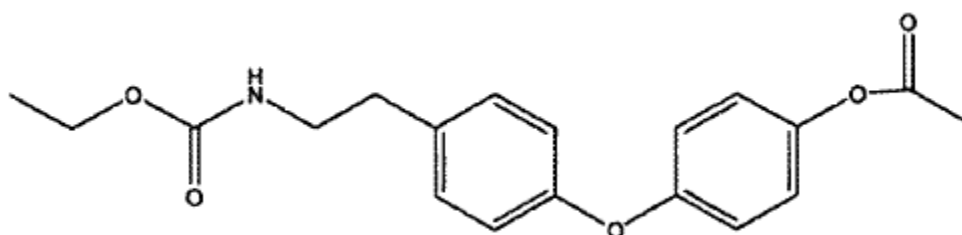
Éster etílico de ácido {2-[4-(4-acetil-fenoxi)-fenil]-etil}-carbámico



Se añadió metil litio 1,4M en dietil éter (23,2ml, 32,5mmol) a través de jeringa a una solución de éster etílico de ácido {2-[4-(4-cianofenoxi)-fenil]-etil}-carbámico (2,0g, 6,5mmol) en tetrahidrofurano (50ml) agitando al mismo tiempo a -78°C durante 4 horas. Se añadió ácido sulfúrico acuoso 3M (10,8ml, 32,5mmol) a la reacción a través de una jeringa, después se calentó hasta temperatura ambiente durante 2 horas. Se permitió que la reacción repose durante 72 horas, se inactivó con bicarbonato de sodio acuoso saturado, después se extrajo con diclorometano (3x75ml). Los extractos combinados de diclorometano se secaron sobre cloruro de sodio/sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron en un evaporador rotatorio para producir el producto crudo (2,1g). El producto crudo se purifica mediante cromatografía en columna flash de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo y hexanos para producir éster etílico de ácido {2-[4-(4-acetilfenoxi)-fenil]-etil}-carbámico (2,0g): ^1H RMN (CDC13, 300,00 MHz): 8,0-7,9 (m, 2H), 7,25-7,15 (m, 2H), 7,05-6,95 (m, 4H), 4,75 (s, 1H), 4,15 (q, 2H), 3,4,5 (q, 2H), 2,85 (t, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,25 (t, 3H).

Ejemplo 2*

30 Éster 4-[4-(2-etoxicarbonilamina-etil)-fenoxi]-fenílico de ácido acético

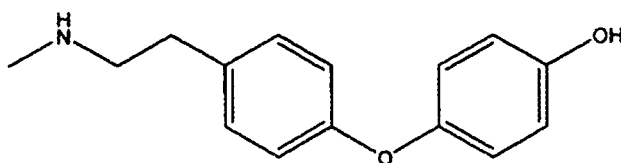


Se añadió ácido metacloroperbenzoico (1,2g, 4,1mmol) a una solución de éster etílico de ácido {2-[4-(4{acetil-fenoxi)-fenil]-etil}-carbámico (1,0g, 3,1mmol) en cloroformo (75ml). Se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas, se inactivó con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ acuoso saturado, después se extrajo con diclorometano (3x75ml). Los extractos combinados de diclorometano se secaron sobre cloruro de sodio/ sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron en un evaporador rotatorio para producir el producto crudo (2g). El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo y hexanos para producir éster 4-[4-(2-etoxicarbonilamina-etil)-fenoxil]-fenílico de ácido acético (430mag). ^1H RMN (CDCl_3 , 300,00 MHz): 7,19-6,92 (m, 8H), 4,98 (s, 1H), 4,17-4,07 (m, 2H), 3,42 (q, 2H, $J=6,6$ Hz), 2,79 (t, 2H, $J=7,2$ Hz), 2,29 (s, 3H), 1,30-1,20 (m, 3H), 1,30-1,20 (m, 3H).

Ejemplo 3

Etapas 1

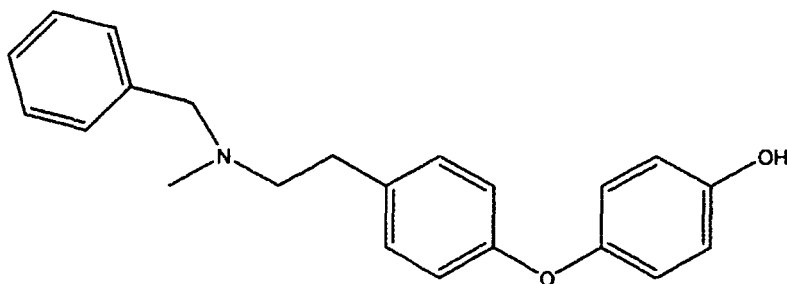
4-[4-(2-metilamino-etil)-fenoxil]-fenol



Se añadió hidruro de aluminio y litio 1,0M en tetrahidrofurano (5ml) a una solución de éster 4-[4-(2-etoxicarbonilamino-etil)-fenoxil]-fenílico ácido acético (330mg, 1,0mmol) en tetrahidrofurano (25ml). Se sometió a reflujo durante toda la noche, se enfrió hasta temperatura ambiente, después se inactivó la reacción con cloruro de amonio acuoso saturado y se agitó durante 3 horas. La capa orgánica decantó. El sólido remanente se lavó con acetato de etilo (2x30ml). Todos los lavados orgánicos se combinaron, después se concentraron en un evaporador rotatorio para producir 4-[4-(2-metilamino-etil)-fenoxil]-fenol (200mg): HPLC = 98% (5/95 a 95/5 ACN/(TFA al 0,1% en agua) durante 10 minutos, Zorbax SB- Fenil 4,6mmx15cmx5micron, $\lambda=254\text{nm}$. ^1H RMN (CDCl_3 , 300,00 MHz): 7,42-6,77 (m, 8H), 4,32 (s, 1H), 2,95-2,79 (m, 4H), 2,52 (s, 3H).

Etapas 2

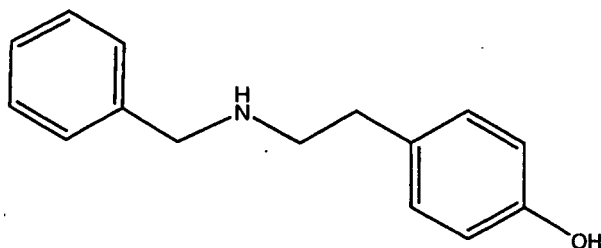
4-{4-[2-(benzil-metil-amino)-etil]-fenoxi}-fenol



Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (131mg, 0,62mmol) a una solución de 4-[4-(2-metilamino-etil)-fenoxil]-fenol (75mg, 0,31mmol), benzaldehído (34mg, 0,32mmol), ácido acético (19mag, 0,32mmol), y 1,2-dicloroetano (5ml). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante toda la noche, se inactivó con un tampón pH=10, después se extrajo con diclorometano (3x25ml). Los extractos combinados de diclorometano se secaron sobre cloruro de sodio/sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron en un evaporador rotatorio para producir el producto crudo (100mg). El producto crudo se purifica mediante cromatografía en columna flash de gel de sílice eluyendo con etanol en diclorometano para producir 4-[4-[2-(benzil-metil-amino)-etil]-fenoxi]-fenol, (60mg): $m/z = 334,01(M+1)$; HPLC = 97% (5/95 a 95/5 ACN/(TFA al 0,1% en agua) durante 10 minutos, Zorbax SB-Fenil 4,6mmx15cmx5micron, $\lambda=254\text{nm}$, ^1H NMRM (CDCl_3 , 300,00 MHz): 7,42-7,28 (m, 7H), 7,11-7,05 (m, 2H), 6,97-6,79 (m, 4H), 3,63 (s, 2H), 2,86-2,78 (m, 2H), 2,71-2,63 (m, 2H), 2,33 (s, 3H).

Ejemplo 4*

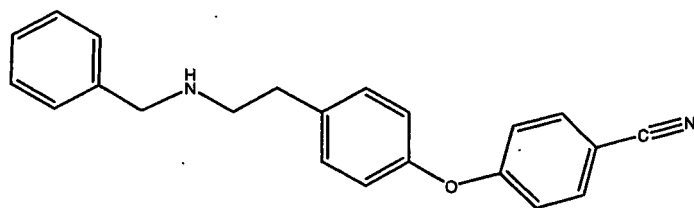
Etapa 1 4-(2-Benzilamino-etil)-fenol



5 Combinar tiramina (5g, 36,5mmol), benzaldehído (9,9g, 45,6mmol), tamices moleculares 3Å (10g), y metanol (200ml) y agitar durante toda la noche a temperatura ambiente. Enfriar hasta 5°C después añadir borohidruro de sodio (5,5g, 146mmol) a la reacción. Agitar durante 2 horas, después concentrar en un evaporador rotatorio. Diluir en metanol, filtrar, después concentrar en un evaporador rotatorio. El residuo se recolectó en ácido clorhídrico 1N y se lavó con dietil éter. La capa acuosa se basificó, después se extrajo con acetato de etilo (2x100ml). Los extractos de acetato de etilo se combinaron, se secaron sobre cloruro de sodio/sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron en un evaporador rotatorio para producir 4-(2-benzilamino-etil)-fenol (3,3g) ¹H RMN(CDC13, 300,00 MHz): 9,14 (s, 1H), 7,35-7,20 (m, 5H), 7,01-6,96 (m, 2H), 6,69-6,64 (m, 2H), 5,19 (s, 1H), 3,73 (s, 2H), 2,72-2,60 (m, 4H).

Etapa 2

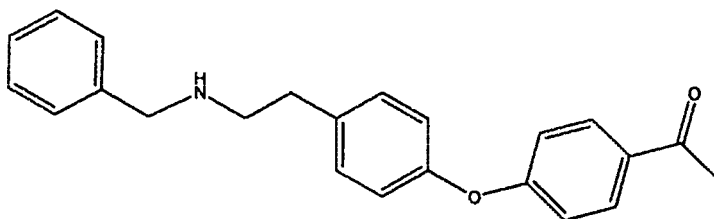
4-[4-(2-benzilamino-etil)-fenoxi]-benzonitrilo



15 La reacción de 4-fluorobenzonitrilo con el compuesto del Ejemplo 4, etapa 1 siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, etapa 2 produjo el compuesto del título, 4-[4-(2-benzilamino-etil)-fenoxi]-benzonitrilo, (2,7g): ¹H RMN (CDC13, 300,00 MHz): 7,65-7,58 (m, 2H), 7,41-7,25 (m, 7H), 7,06-6,98 (m, 4H), 3,86 (s, 2H), 3,01-2:83 (m, 4H), m/z =328,9(M+1).

Ejemplo 5*

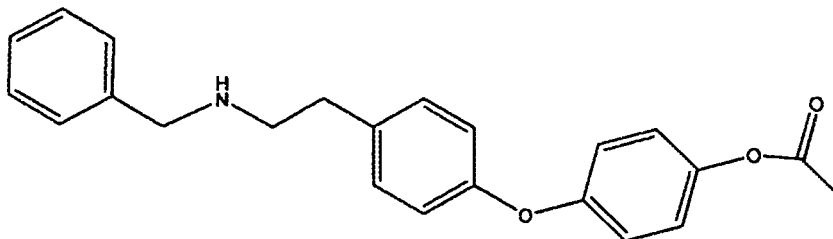
1-[4-[4-(2-benzilamino-etil)-fenoxi]-fenil]-etanona



20 Se añadió metil litio 1,4M en dietil éter a un matraz seco, después se enfrió hasta 0°C. Se añadió en gotas una solución de 4-[4-(2-benzilamino-etil)-fenoxi]-benzonitrilo (2,5g, 7,6mmol) (véase el ejemplo 4) en tetrahidrofurano seco (25ml) a la reacción, después se agitó a 0°C durante 60 minutos. Se añadió ácido sulfúrico 3M (12,7ml, 38 mmol) en gotas, después la reacción se calentó a 50°C durante 3 horas. Se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente, después se vertió en solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado, después se extrajo con diclorometano (3x75ml). Los extractos combinados de diclorometano se secaron sobre cloruro de sodio/sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron en un evaporador rotatorio para producir 3,1g de producto crudo, que se purificó mediante cromatografía en columna flash de gel de sílice eluyendo con etanol en diclorometano para producir 1-[4-[4-(2-benzilamino-etil)-fenoxi]-fenil]-etanona (0,6g) que se utilizó directamente en la etapa siguiente.

Ejemplo 6

Éster 4-[4-(2-benzilamino-etil)-fenoxi]-fenílico de ácido acético

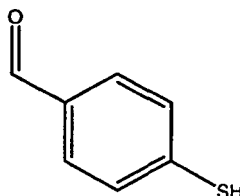


Se añadió mido metacloroperbenzoico (0,23g) a una solución de 1-{4-[4-(2-benzilaminoetil)-fenoxi]-fenil}-etanona (0,36g) en cloroformo (25ml) agitando al mismo tiempo a temperatura ambiente. Se continuó la agitación durante toda la noche, después la reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con tiosulfato de sodio acuoso saturado, se secó sobre cloruro de sodio/sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo se diluyó con metanol (5ml) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (5ml), después se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. El metanol se eliminó en un evaporador rotatorio y el pH del residuo se ajustó hasta 7-8, después se extrajo con diclorometano (3x30ml). Los extractos combinados de diclorometano se secaron sobre cloruro de sodio/sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron en un evaporador rotatorio para producir 0,4g del producto crudo, que se purificó mediante cromatografía en columna flash de gel de sílice eluyendo con etanol en diclorometano para producir éster 4-[4-(2-benzilamino-etil)-fenoxi]-fenílico de ácido acético (117mg), ¹H RMN (CDCl₃, 300,00 MHz): 8,01-7,93 (m, 2H), 7,42-7,21 (m, 7H), 7,06-6,97 (m, 4H), 3,87 (s, 2H), 3,02-2,94 (m, 4H), 2,61 (s, 3H); m/z =361,85(M+1).

Ejemplo 7

Etapa 1

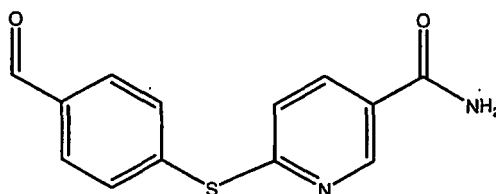
4-mercapto-benzaldehído



Combinar sal de sodio de 2-metil-2-propanetiol (2,9g, 26,3mmol) y 4-(metiltio)benzaldehído (2,0g, 13,2mmol) con dimetilformamida (40ml) en un matraz seco, después calentar a 160°C durante 4 horas. Se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en ácido clorhídrico acuoso 3N (400ml), después se extrajo con diclorometano (3x75ml). Los extractos combinados de diclorometano se secaron sobre cloruro de sodio/ sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron en un evaporador rotatorio para producir el producto crudo (3g). El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo y hexanos para producir 4-mercapto-benzaldehído (0,7g): ¹H RMN (DMSO-D₆, 300,00 MHz): 9,9 (s, 1H), 7,7 (d, 2H), 7,5 (d, 2H).

Etapa 2

6-(4-formil-fenilsulfanil)-nicotinamida

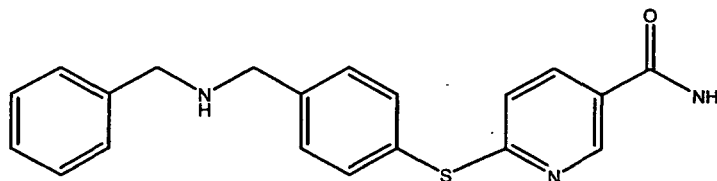


Combinar 4-mercapto-benzaldehído (0,45g, 3,3mmol), 6- cloro-nicotinamida (0,52g, 3,3mmol), carbonato de potasio

(0,7g, 5,1mmol), y dimetilformamida (15ml), después calentar a 70°C durante toda la noche. Enfriar hasta temperatura ambiente, verter en agua, y después extraer con diclorometano (3x75ml). Los extractos combinados de diclorometano se secaron sobre cloruro de sodio/sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron en un evaporador rotatorio para producir el producto crudo (1g). El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash de gel de sílice eluyendo con hidróxido de amonio acuoso al 10% en etanol y cloroformo para producir 6-(4-formil-fenilsulfanil)-nicotinamida (120mg). ¹H RMN (DMSO-D₆, 300,00 MHz): 10,08 (s, 1H), 8,91 (dd, 1H, J=2,3,0,7 Hz), 8,18-8,12 (m, 2H), 8,03-7,98 (m, 2H), 7,83-7,78 (m, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,34 (dd, 1H, J=8,4,0,8 Hz).

Etapas 3

6-[4-(benzilamino-metil)-fenilsulfanil]-nicotinamida



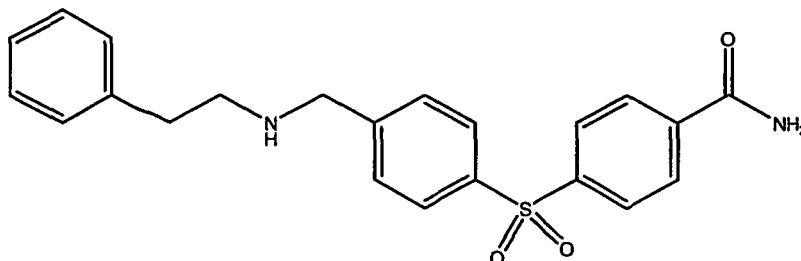
Combinar benzilamina (17mg, 0,16mmol), 6-(4-formil-fenilsulfanil)-nicotinamida (40mg, 0,16mmol), tamices moleculares 3Å (0,1g), y metanol (3ml) y agitar durante toda la noche a temperatura ambiente. Filtrar los tamices, después añadir borohidruro de sodio (25mg, 0,64mmol) a la reacción y agitar a temperatura ambiente durante 1 hora. Verter la reacción en agua, después extraer con acetato de etilo (3x 10ml)). Los extractos combinados de acetato de etilo se secaron sobre cloruro de sodio/ sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron en un evaporador rotatorio para producir el producto crudo (50mg). El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash de gel de sílice eluyendo con hidróxido de amonio acuoso al 10% en etanol y cloroformo para producir 6-[4-(benzilamino-metil)-fenilsulfanil]-nicotinamida, (24mg) : m/z =349,99(M+1); ¹H RMN (MeOD, 300,00 MHz): (8,84 (dd, 1H, J=2,3, 1,0 Hz), 8,02 (dd, 1H, J=8,6,2,3 Hz), 7,66-7,49 (m, 4H), 7,66-7,49 (m, 4H), 7,42-7,34 (m, 5H), 6,99-6,92 (m, 1H), 3,88-3,77 (m, 4H). HPLC = 99% @ 5,82 minutos (5/95 a 95/5 ACN/(TFA al 0,1% en agua) durante 10 minutos, Zorbax SB-Fenil 4,6mmx 15cmx5micron, λ=254nm).

Mediante el procedimiento del Ejemplo7, se prepararon los siguientes compuestos, se aislaron como base libre excepto donde se indicó:

Ejemplo	Nombre	Datos		
		Espectro en masa (pulverización iónica): m/z (M+1)	HPLC(5/95 a 95/5 ACN/(TFA al 0,1% en agua) durante minutos, Zorbax SB-Fenil 4,6mmx15cmx5micron, λ=254nm)	
			Pureza	Tiempo de retención (minutos)
8	6-{4-[(3-metilbutilamino)-metil]-fenilsulfanil}-nicotinamida	330,04	94	5,87
9A	6-{4-[(2-piridin-4-il-etilamino)-metil]-fenilsulfanil}-nicotinamida	365,00	97	5,49
9B	6-[4-(fenetilaminometil)-fenilsulfanil]-nicotinamida	364,02	99	5,92
10	{ 4-[(ciclopropilmetilamino)-metil]-fenilsulfanil}-nicotinamida	314,03	100	5,67
11	6-{4-[(2-tiofen-2-il-etilamino)-metil]-fenilsulfanil}-nicotinamida	369,96	100	5,67
12	6-{4-[(3-fenilpropilamino)-metil]-fenilsulfanil}-nicotinamida	378,01	99	6,01
13	6-{4-[(3-metilbutilamino)-metil]-fenilsulfanil}-	330,04	99	5,85

Ejemplo 14

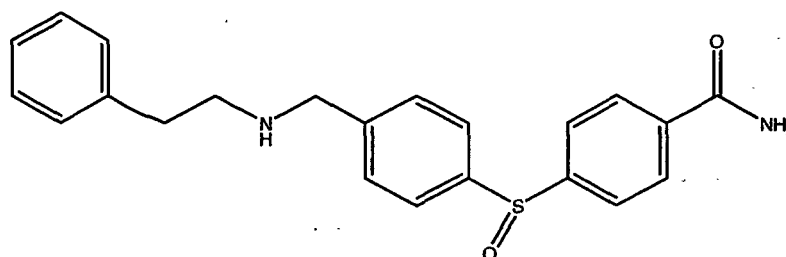
4-[4-(fenetilamino-metil)-bencenosulfonil]-benzamida



- 5 Añadir una solución de oxono (0,18g, 0,29mmol) en agua (2ml), a una solución de 4-[4-(fenetilaminometil)-fenilsulfanil]-benzamida (50mg, 0,14mmol), ácido clorhídrico acuoso 1N (0,14ml), y tetrahidrofurano (2ml) a temperatura ambiente. Agitar durante toda la noche a temperatura ambiente, verter en bisulfito de sodio acuoso saturado, y después extraer con acetato de etilo (3x50ml). Los extractos combinados de acetato de etilo se lavaron con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, agua, y salmuera, después se secaron sobre cloruro de sodio/sulfato de magnesio. Filtrar y concentrar en un evaporador rotatorio para producir 100mg del producto crudo.
- 10 El producto crudo se purifica mediante cromatografía en columna flash de gel de sílice eluyendo con (hidróxido de amonio concentrado al 0,2% / etanol al 2%) a (hidróxido de amonio concentrado al 0,2%/ etanol al 20%) en cloroformo para producir 4-[4-(fenetilamino-metil)-bencenosulfonil]-benzamida, (15mg): ¹H RMN (DMSOD6, 300,00 MHz): 9,06-9,01 (m, 1H), 8,50 (dd, 1H, J=8,1,2,1 Hz), 8,31 (dd, 2H, J=8,2,0,7 Hz), 7,96-7,81 (m, 3H), 7,61 (d, 2H, J=9,2 Hz), 7,32-7,15 (m, 6H), 3,88-3,82 (m, 2H), 2,78-2,71 (m, 4H); m/z =396,03(M+1); HPLC = 90% @ 5,81 minutos (5/95 a 95/5 ACN/(TFA al 0,1% en agua) durante 10 minutos, Zorbax SB-Fenil 4,6mmx15cmx5micron, λ=254nm).
- 15

Ejemplo 15

4-[4-(fenetilamino-metil)-bencenosulfonil]-benzamida

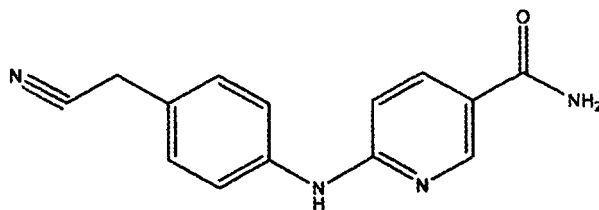


- 20 Se añadió peryodato de sodio (43mg) a una solución de 4-[4-(denetilamino-metil)-fenilsulfanil]-benzamida (73mg, 0,2mmol), agua (10ml), y ácido sulfónico de metano (39mg, 0,4mmol) agitando al mismo tiempo a temperatura ambiente. Después de 1 y 2 horas, y un equivalente adicional de peryodato de sodio (43mg) y continuar agitando a temperatura ambiente. Verter la reacción en solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, después extraer con acetato de etilo (3x50ml). Los extractos combinados de acetato de etilo se secaron sobre cloruro de sodio/sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron en un evaporador rotatorio para producir el producto crudo (60mg). El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash de gel de sílice eluyendo con hidróxido de amonio acuoso al 10% en etanol y cloroformo para producir 4-[4-(fenetilamino-metil)-bencenosulfonil]-benzamida (26mg): ¹H RMN (DMSO-D6, 300,00 MHz): 8,98 (d, 1H, J=1,3 Hz), 8,46 (dd, 1H, J=7,9,2,2 Hz), 8,23 (s, 1H), 8,09 (d, 1H, J=8,3 Hz), 7,75-7,66 (m, 4H), 7,49 (d, 2H, J=8,3 Hz), 7,30-7,15 (m, 5H), 3,76 (s, 2H), 2,75-2,70 (m, 4H); m/z =380,04(M+1); HPLC = 100% @ 5,67 minutos (5/95 a 95/5 ACN/(TFA al 0,1% en agua) durante 10 minutos, Zorbax SB-Fenil 4,6mm15cmx5micron, λ=254nm).
- 25
- 30

Ejemplo 16*

Etapa 1

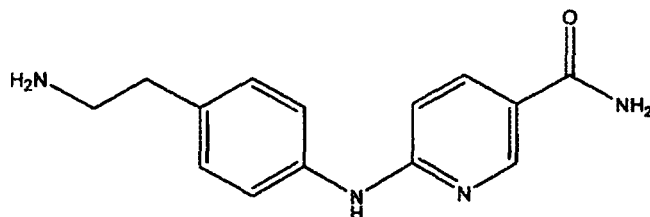
6-(4-cianometil-fenilamino)-nicotinamida



Combinar 4-aminofenilacetnitrilo (5,0g, 37,9mmol) y 6-cloro-nicotinamida (6,3g, 40,3mmol) en un matraz y calentar a 150°C durante 5 horas. Enfriar, disolver el residuo en metanol, diluir con acetato de etilo, después lavar con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Secar la capa orgánica sobre cloruro de sodio/sulfato de magnesio, filtrar, y concentrar en un evaporador rotatorio para producir el producto crudo (10g). El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash de gel de sílice eluyendo con hidróxido de amonio acuoso al 10% en etanol y cloroformo para producir 6-(4-cianometil-fenilamino)-nicotinamida. Triturar el sólido resultante con isopropanol caliente, recolectar el precipitado para producir 6-(4-cianometil-fenilamino)-nicotinamida (1,8g): ¹H RMN (DMSO- D6, 300,00 MHz): 9,48 (s, 1H), 8,69 (d, 1H, J=2,1 Hz), 8,03-7,71 (m, 4H), 7,31-7,21 (m, 3H), 6,85 (d, 1H, J=8,8 Hz), 3,97 (s, 2H).

Etapa 2

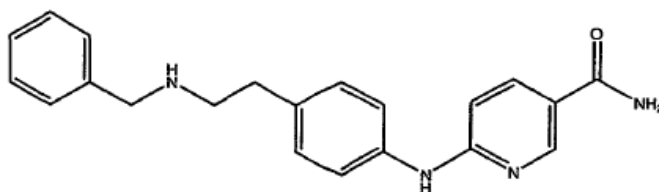
6-[4-(2-amino-etil)-fenilamino]-nicotinamida



Combinar 6-(4-cianometil-fenilaminornicotinamida (1,8g), níquel raney (350mg), tetrahidrofurano (50ml), y metanol (100ml) después se hidrogenó a 60PSIG a 40°C durante toda la noche. Filtrar el catalizador después concentrar en un evaporador rotatorio para producir 6-[4-(2-amino-etil)-fenilamino]-nicotinamida (1,9g).

Ejemplo 17

6-[4-(2-benzilamino-etil)-fenilamino]-nicotinamida



Combinar 6-[4-(2-amino-etil)-fenilamino]-nicotinamida (200mg, 0,78mmol) (etapa 2, Ejemplo 16), benzaldehído (83mg, 0,78mmol), tamices moleculares 3Å (0,2g), y metanol (10ml) y agitar durante toda la noche a temperatura ambiente. Filtrar los tamices, después añadir borohidruro de sodio (0,4mg) a la reacción y agitar a temperatura ambiente durante 4 horas. Añadir agua (20ml), después extraer con diclorometano (3x50ml). Secar los extractos de diclorometano con cloruro de sodio/ sulfato de magnesio, filtrar, después concentrar en un evaporador rotatorio para producir 0,2g del producto crudo. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en columna flash de gel de sílice eluyendo con hidróxido de amonio concentrado al 10% en etanol y cloroformo para producir 6-[4-(2-benzilamino-etil)-fenilamino]-nicotinamida (24mg): ¹H RMN (MeOD, 300,00 MHz): 8,66 (d, 1H, J=1,8 Hz), 8,00 (dd, 1H, J=9,0,2,4 Hz), 7,55-7,15 (m, 10H), 6,81 (d, 1H, J=8,8 Hz), 3,80 (s, 2H), 3,38 (m, 1H), 2,84 (m, 5H); m/z =347,01(M+1); HPLC = 95% @ 5,54 minutos (5/95 a 95/5 ACN/ (TFA al 0,1% en agua) durante 10 minutos, Zorbax SB-Fenil 4,6mmx 15cmx5micron, λ=254nm.

Mediante el procedimiento del Ejemplo17 se prepararon los siguientes compuestos, se aislaron como base libre excepto donde se indicó:

Ejemplo	Nombre	Datos		
		Espectro de masa (pulverización iónica): m/z (M+1)	HPLC(5/95 a 95/5 ACN/(TFA al 0,1% en agua) durante 10 minutos, Zorbax SB-Fenil 4.6mmx15cmx5micron, λ=254nm	
			Pureza	Tiempo de retención (minutos)
18	6-{4-[2-(ciclohexilmetilamino)-etil]-fenilamino}-nicotinamida	353,06	97	5,68
19	6-{4-[(2-piridin-4-il-etilamino)-metil]-fenilsulfanil}-nicotinamida	327,05	99	5,60

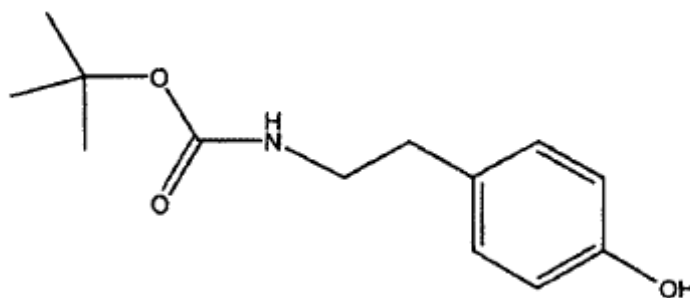
Mediante el procedimiento del Ejemplo 15, 16, y 17 se prepararon los siguientes compuestos utilizando 4-aminobenzonitrilo como material de partida:

Ejemplo	Nombre	Datos		
		Espectro en masa (pulverización iónica): m/z (M+1)	HPLC(5/95 a 95/5 ACN/(TFA al 0,1% en agua) durante 10 minutos, Zorbax SB-Fenil 4,6mmx15cmx5micron, λ=254nm	
			Pureza	Tiempo de retención (minutos)
20	6-[4-(benzilaminometil)-fenilamino]-nicotinamida	332,99	5,55	701
21	6-[4-[(ciclohexilmetilamino)-metil]-fenilamino]-nicotinamida	339,04	5,67	706
22	6-[4-(fenetilaminometil)-fenilamino]-nicotinamida	347,02	5,66	704
23	6-[4-[(3-Metilbutilamino)-metil]-fenilamino]-nicotinamida	313,05	5,57	708

5 Ejemplo 24*

Etapas 1

Éster terc-butílico de ácido [2-(4-hidroxi-fenil)-etil]-carbámico

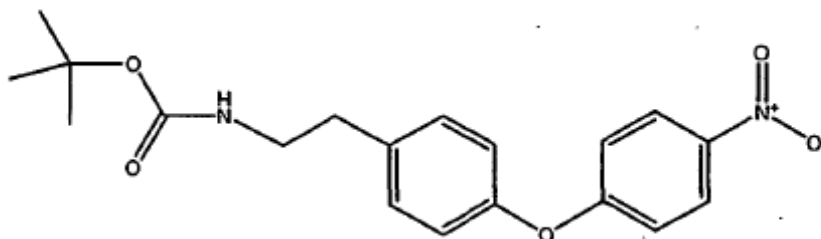


- 10 Combinar dicarbonato de di-terc-butilo (29,1g, 133,6mmol), tiramina (15g, 109,5mmol), y tetrahidrofurano (750ml) y agitar a temperatura ambiente durante 18 horas. Concentrar en un evaporador rotatorio para producir el producto crudo. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en columna flash de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 20% en hexanos para producir éster terc-butílico de ácido [2-(4-hidroxi-fenil)-etil]-carbámico (23,5g): ¹H RMN

(CDC13, 300,00 MHz): 7,04 (d, 2H, J=8,4 Hz), 6,82 (d, 2H, J=8,4 Hz), 4,68 (s, 1H), 3,36 (d, 2H, J=5,3 Hz), 2,74 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

Etapa 2

Éster terc-butílico de ácido {2-[4-(4-nitro-fenoxi)-fenil]-etil}-carbámico



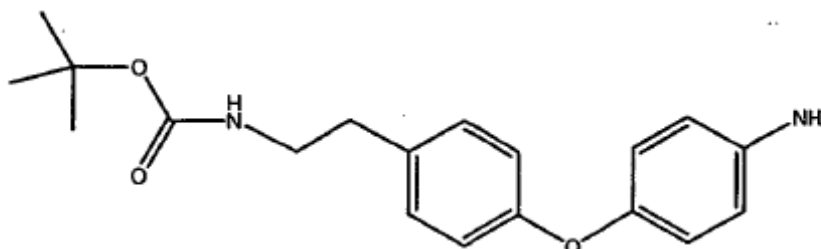
5

Combinar éster terc-butílico de ácido [2-(4-hidroxifenil)etil]-carbámico (1,0g, 4,2mmol), 4-fluoronitrobenceno (0,6g, 4,2mmol), carbonato de cesio (2,7g, 8,4mmol), y N,N-dimetilformamida (35ml), agitar y calentar a 100°C durante 18 horas. Enfriar hasta temperatura ambiente y evaporar en un evaporador rotatorio para producir el producto crudo (9,5g). El producto crudo se purifica mediante cromatografía en columna flash de gel de sílice eluyendo con (hidróxido de amonio concentrado al 10% en etanol) y cloroformo para producir éster terc-butílico de ácido {2-[4-(4-nitro-fenoxi)-fenil]-etil}-carbámico (1,3g). ¹H RMN (CDCl₃, 300,00 MHz): 8,23 (d, 2H, J=9,2 Hz), 7,32-7,25 (m, 2H), 7,10-7,00 (m, 4H), 4,63 (s, 1H), 3,43 (m, 2H), 2,86 (t, 2H, J=7,0 Hz), 1,48 (s, 9H).

10

Etapa 3

Éster terc-butílico de ácido {2-[4-(4-amino-fenoxi)-fenil]-etil}-carbámico



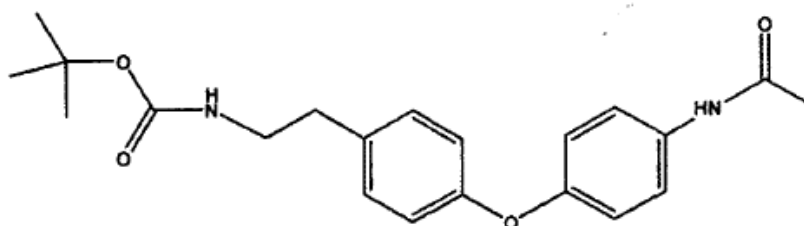
15

Combinar éster terc-butílico de ácido {2-[4-(4-nitro-fenoxi)-fenil]-etil}-carbámico (1,3g), Pd/C al 5% (100mg), y metanol (50ml), después hidrogenar a 40PSIG a temperatura ambiente durante 2 horas. Filtrar el catalizador, después concentrar en un evaporador rotatorio para producir éster terc-butílico de ácido {2-[4-(4-amino-fenoxi)-fenil]-etil}-carbámico (1,2g). ¹H RMN (CDCl₃, 300,00 MHz): 7,12 (d, 2H, J=8,4 Hz), 6,89 (d, 4H, J=8,8 Hz), 6,72 (d, 2H, J=8,8 Hz), 4,61 (s, 1H), 3,42-3,32 (m, 2H), 2,77 (t, 2H, J=7,0 Hz), 1,46 (s, 9H).

20

Etapa 4

Éster terc-butílico de ácido {2-[4-(4-acetilamino-fenoxi)-fenil]-etil}-carbámico



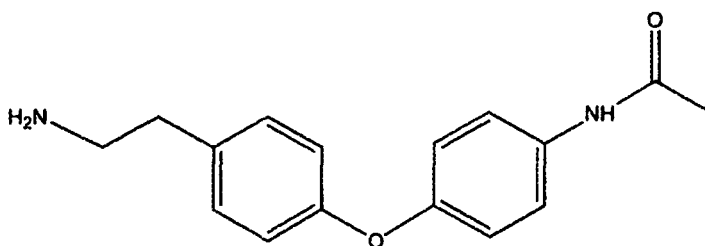
25

Añadir una solución de éster terc-butílico de ácido {2-[4-(4-amino-fenoxi)-fenil]-etil}-carbámico (1,2g, 3,66mmol) en diclorometano (25ml) en gotas a una solución de cloruro de acetilo (0,35g, 4,50mmol) en diclorometano (125ml) a temperatura ambiente. Al completar la adición de la amina, añadir trietilamina (0,74g, 7,32mmol) y un cristal de

DMAP a la reacción y agitar a temperatura ambiente durante 18 horas. Añadir 65ul adicionales de cloruro de acetilo a la reacción y agitar 2 horas adicionales. Verter la reacción en bicarbonato de sodio acuoso saturado después extraer con diclorometano (3x100ml). Secar los extractos de diclorometano sobre cloruro de sodio/sulfato de magnesio, filtrar, después concentrar en un evaporador rotatorio para producir 1,3g del producto crudo. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en columna flash de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo y hexanos para producir éster terc-butílico de ácido {2-[4-(4-acetilamino-fenoxi)-fenil]-etil}-carbámico (1,2g): ^1H RMN (CDCl_3 , 300,00 MHz): 8,00 (s, 1H), 7,49 (d, 2H, $J=8,8$ Hz), 7,13 (d, 2H, $J=8,4$ Hz), 6,98-6,89 (m, 4H), 4,69 (s, 1H), 3,37 (d, 2H, $J=6,2$ Hz), 2,77 (t, 2H, $J=7,0$ Hz), 2,18 (s, 3H), 1,46 (s, 9H).

Ejemplo 25*

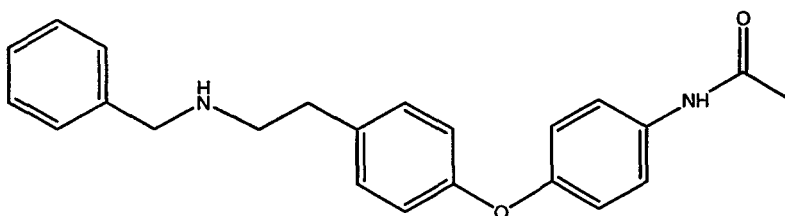
N-{4-[4-(2-amino-etil)-fenoxi]-fenil}-acetamida



Añadir ácido trifluoroacético (10 ml) en gotas a una solución de éster terc-butílico de ácido {2-[4-(4-acetilamino-fenoxi)-fenil]-etil}-carbámico (3,7g, 10mmol) en diclorometano (50ml) a 0°C. Calentar hasta temperatura ambiente y agitar durante toda la noche. Concentrar en un evaporador rotatorio, disolver el residuo en metanol, después aplicar a una columna de intercambio catiónico fuerte (Varian, 0,79meq/g), y lavar con metanol. Eluir el producto con amoníaco 2M en metanol, después concentrar en un evaporador rotatorio para producir N-{4-[4-(2-amino-etil)-fenoxi]-fenil}-acetamida (2,3g): ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 300,00 MHz): 9,97 (s, 1H), 7,58 (d, 2H, $J=8,8$ Hz), 7,19 (d, 2H, $J=7,9$ Hz), 6,92 (dd, 4H, $J=21,3$, 8,1 Hz), 3,60-3,05 (m, 3H), 2,73-2,55 (m, 3H), 2,04 (s, 3H).

Ejemplo 26

N-{4-[4-(2-benzilamino-etil)-fenoxi]-fenil}-acetamida



Combinar N-{4-[4-(2-amino-etil)-fenoxi]-fenil}-acetamida (100mg, 0,37mmol), benzaldehído (47mg, 0,44mmol), tamices moleculares 3Å (300mg), y metanol (3ml) y agitar durante toda la noche a temperatura ambiente. Filtrar los tamices, después añadir borohidruro de sodio (28mg) a la reacción y agitar a temperatura ambiente durante 2 horas. Concentrar en un evaporador rotatorio y purificar mediante cromatografía radial sobre gel de sílice eluyendo con hidróxido de amonio concentrado al 10% en etanol y cloroformo para producir N-{4-[4-(2-benzilaminoetil)-fenoxi]-fenil}-acetamida, (61mg): ^1H RMN (CDCl_3 , 300,00 MHz): 7,51-6,88 (m, 13H), 3,84 (s, 2H), 2,97-2,78 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 1,55 (s, 1H); HPLC = 99% (5/95 a 95/5 ACN/(TFA al 0,1% en agua) durante 10 minutos, Zorbax SB-Fenil 4,6mmx 15cmx5micron, $\lambda=254\text{nm}$).

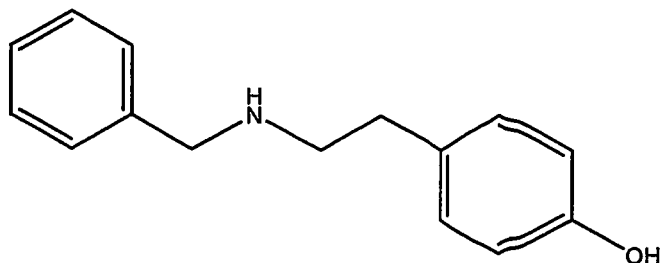
Mediante el procedimiento del Ejemplo26 se prepararon los siguientes compuestos, se aislaron como base libre excepto donde se indicó:

Ejemplo	Nombre	Datos		
		Espectro en masa (pulverización iónica): m/z (M+1)	HPLC(5/95 a 95/5 ACN/ (TFA al 0,1% en agua) durante 10 minutos, Zorbax SB-Fenil 4,6mmx 15cmx5micron, $\lambda=254\text{nm}$	
			Pureza	Tiempo de retención (minutos)
27	N-{4-[4-(2-hexilamino-etil)-fenoxi]-fenil}-acetamida	355.16	91	
28	N-[4-(4-{2-[(Tiofen-2-ilmetil)-amino]-etil}-fenoxi)-fenil]-acetamida	367.07	99	
29	N-(4-{4-[2-(3-fenilpropilamino)-etil]-fenoxi}-fenil)-acetamida	389.14	97	
30	N-(4-{4-[2-(2-ciclohexil-etilamino)-etil]-fenoxi}-fenil)-acetamida	381.17	97	
31	N-{4-[4-(2-fenetilamino-etil)-fenoxi]-fenil}-acetamida	375.12	81	
32	N-{4-[4-(2-propilamino-etil)-fenoxi]-fenil}-acetamida	353.1	92	
33	N-{4-[4-(2-pentilamino-etil)-fenoxi]-fenil}-acetamida	341.1	81	
34	N-(4-{4-[2-(ciclohexilmetil-amino)-etil]-fenoxi}-fenil)-acetamida	367,2	97	
35	N-(4-{4-[2-(2-trifluorometil- benzilamino)-etil]-fenoxi}-fenil)-acetamida	429,1	92	
36	N-[4-(4-{2-[(furan-2-ilmetil)-amino]-etil}-fenoxi)-fenil]-acetamida	351,1	95	
37	N-(4-{4-[2-(3-cloro-benzilamino)-etil]-fenoxi}-fenil)-acetamida	395,1	98	
38	N-{4-[4-(2-isobutilamino- etil)-fenoxi]-fenil}-acetamida	327,1	98	
39	N-{4-[4-(2-ciclohexilamino- etil)-fenoxi]-fenil}-acetamida	353,1	99	
40	N-(4-{4-[2-(2-metil-benzilamino)-etil]-fenoxi}-fenil)-acetamida	375,1	99	
41	N-(4-{4-[2-(3- fluorobenzilamino)-etil]-fenoxi}-fenil)-acetamida	379,1	87	
42	N-[4-(4-{2-[(3-metiltiofen-2-ilmetil)-amino]-etil}-fenoxi)-fenil]-acetamida	381,1	99	
43	N-(4-{4-[2-(3-metil-butilamino)-etil]-fenoxi}-fenil)-acetamida	341,2	95	
44	N-(4-{4-[2-(3,5-difluoro-benzilamino)-etil]-fenoxi}-fenil)-acetamida	397,1	86	
45	N-[4-(4-{2-[(piridin-3-ilmetil)-amino]-etil}-fenoxi)-fenil]-acetamida	362,1	99	

Ejemplo 46

Etapa 1

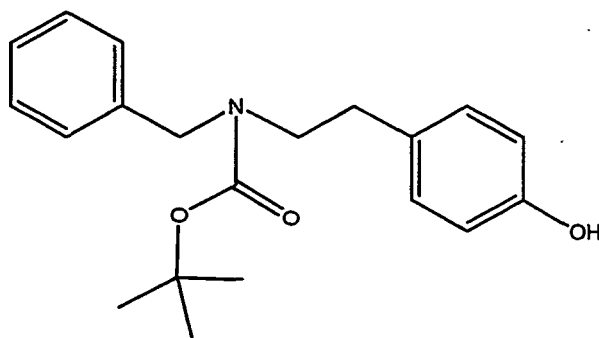
4-(2-benzilamino-etil)-fenol



- 5 Combinar tiramina (3,0g, 3,3mmol), benzaldehído (3,0, 2,2mmol), tamices moleculares 3Å (5g), y etanol (3ml) y agitar durante toda la noche a temperatura ambiente. Filtrar los tamices, después añadir borohidruro de sodio (2,5g) a la reacción a 0°C, después agitar a temperatura ambiente durante toda la noche. Concentrar en un evaporador rotatorio, recolectar el residuo en agua, y después extraer con diclorometano (3x100ml). Secar los extractos de diclorometano sobre cloruro de sodio/sulfato de magnesio, filtrar, después concentrar en un evaporador rotatorio para producir 4,3g del producto crudo. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en columna flash de gel de sílice eluyendo con hidróxido de amonio concentrado al 10% en etanol y cloroformo para producir 4-(2-benzilamino-etil)-fenol (2,6g): ¹H RMN (DMSO-D₆, 300,00 MHz): 9,17 (s, 1H), 7,31 (m, 5H), 6,99 (d, 2H, J=8,4 Hz), 6,67 (d, 2H, J=8,8 Hz), 3,70 (s, 2H), 2,64 (m, 4H), 2,11 (s, 1H).

Etapa 2

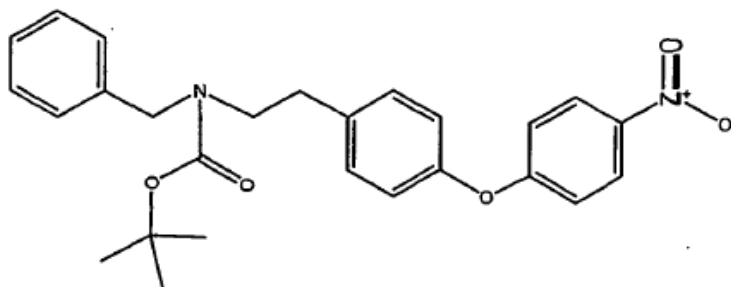
- 15 Éter terc-butílico de ácido benzil-[2-(4-hidroxi-fenil)-etil]-carbámico



- 20 Combinar dicarbonato de di-terc-butilo (3,1g, 14,0mmol), 4-(2-benzilamino-etil)-fenol (2,6g, 11,5mmol), y tetrahidrofurano (75ml) y agitar a temperatura ambiente durante 18 horas. Concentrar en un evaporador rotatorio para producir el producto crudo. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en columna flash de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 20% en hexanos para producir éster terc-butílico de ácido benzil-[2-(4-hidroxi-fenil)-etil]-carbámico (2,7g): ¹H RMN (CDCl₃, 300,00 MHz): 7,01-6,16 (m, 9H), 5,44 (s, 1H), 3,95 (s, 2H), 2,89 (m, 2H), 2,26 (m, 2H), 1,06 (s, 9H).

Etapa 3

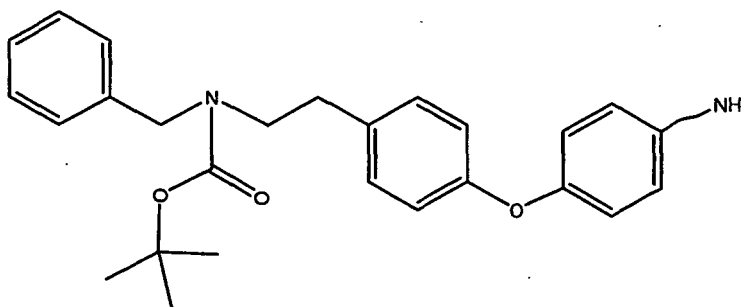
Éster terc-butílico de ácido benzil-[2-[4-(4-nitro-fenoxi)-fenil]-etil]-carbámico



- 5 Combinar éster terc-butílico de ácido benzil-[2-(4-hidroxi-fenil)-etil]-carbámico (2,7g, 8,3mmol), 4-fluoronitrobenceno (1,2g, 8,3mmol), carbonato de cesio (5,4g, 16,6mmol), y N,N-dimetilformamida (70ml), agitar a temperatura ambiente durante toda la noche. Verter la reacción en salmuera, después extraer con acetato de etilo (3x100ml). Los extractos combinados de acetato de etilo se secaron sobre cloruro de sodio/sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron en un evaporador rotatorio para producir el producto crudo (3,5g). El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo y hexanos para producir éster terc-butílico de ácido benzil-[2-[4-(4-nitro-fenoxi)-fenil]-etil]-carbámico ((2,7g) : ^1H RMN (CDCl_3 , 300,00 MHz): 8,22 (d, 2H, J=9,2 Hz), 7,44-6,95 (m, 11H), 4,44 (m, 2H), 3,44 (m, 2H), 2,84 (m, 2H), 1,52 (m, 9H).

Etapa 4

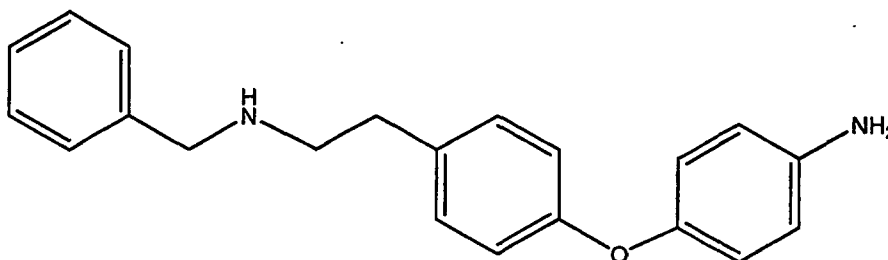
- 10 Éster terc-butílico de ácido {2-[4-(4-amino-fenoxi)-fenil]-etil}-benzil-carbámico



- 15 Combinar éster terc-butílico de ácido benzil-[2-[4-(4-nitro-fenoxi)-fenil]-etil]-carbámico (2,5g), Pd/C al 5% (200mg), y metanol (100ml) después hidrogenar a 40PSIG a temperatura ambiente durante 2 horas. Filtrar el catalizador, después concentrar en un evaporador rotatorio para producir éster terc-butílico de ácido {2-[4-(4-amino-fenoxi)-fenil]-etil}-benzil-carbámico (2,3g): ^1H RMN (CDCl_3 , 300,00 MHz): 7,42-6,70 (m, 13H), 4,41 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 2,77 (m, 2H), 1,52 (s, 9H).

Etapa 5

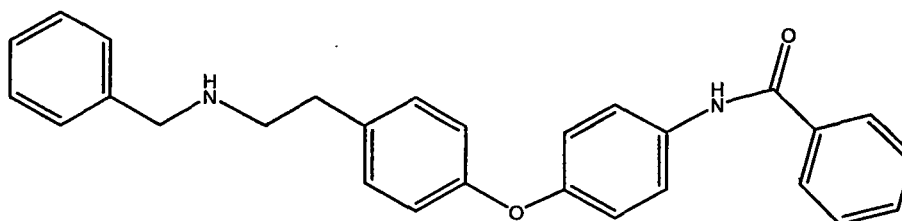
4-[4-(2-benzilamino-etil)-fenoxi]-fenilamina



- 20 Añadir ácido trifluoroacético (0.24ml) en gotas a una solución de éster terc-butílico de ácido {2-[4-(4-amino-fenoxi)-fenil]-etil}-benzil-carbámico (100mg, 0,24mmol) en diclorometano (5ml) a temperatura ambiente y agitar durante toda la noche. Concentrar en un evaporador rotatorio, diluir con bicarbonato de sodio acuoso saturado, después extraer con diclorometano (3x50ml). Secar los extractos de diclorometano sobre cloruro de sodio/sulfato de magnesio, filtrar, después concentrar en un evaporador rotatorio para producir 4-[4-(2-benzilamino-etil)-fenoxi]-fenilamina, (38mg): ^1H RMN (CDCl_3 , 300,00 MHz): 7,42-6,67 (m, 14H), 3,86 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 2,88 (m, 4H); m/z =319,2(M+1); HPLC = 97% (5/95 a 95/5 ACN/ (TFA al 0,1% en agua) durante 10 minutos, Zorbax SB-Fenil 4,6mmx15cmx5micron, λ =254nm).

Etapa 6

N-[4-[4-(2-benzilamino-etil)-fenoxi]-fenil]-benzamida



- 5 Añadir a una solución de éster terc-butilico de ácido {2-[4-(4-amino-fenoxi)-fenil]-etil}-benzil-carbámico (100mg, 0,24mmol) en diclorometano (5ml) en gotas a una solución de cloruro de benzoilo (40mg, 0,29mmol) en diclorometano (5ml) a temperatura ambiente. Al completar la adición de la amina, añadir trietilamina (48mg, 0,48mmol) y un cristal de DMAP a la reacción y agitar a temperatura ambiente durante 18 horas. Concentrar en un evaporador rotatorio, después purificar mediante cromatografía en columna flash de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo y hexanos para producir éster terc-butilico de ácido {2-[4-(4-benzilamino-fenoxi)-fenil]-etil}-benzil-carbámico (120mg). Añadir ácido trifluoroacético (0,23ml) en gotas a una solución de éster terc-butilico de ácido [4-(4-benzilamino-fenoxi)-fenil]-etil}-benzil-carbámico (120mg, 0,23mmol) en diclorometano (5ml) a temperatura ambiente y agitar durante toda la noche. Concentrar en un evaporador rotatorio, diluir con bicarbonato de sodio acuoso saturado, después extraer con diclorometano (3x50ml). Secar los extractos de diclorometano sobre cloruro de sodio/sulfato de magnesio, filtrar, después concentrar en un evaporador rotatorio para producir N-{4-[4-(2-benzilamino-etil)-fenoxi]-fenil}-benzamida, (27mg): ¹H RMN (CDCl₃, 300,00 MHz): 7,96-6,93 (m, 18H), 3,85 (s, 2H), 2,99-2,80 (m, 4H), 1,56 (s, 2H); m/z =423,4 (M+1); HPLC = 99% (5/95 a 95/5 ACN/(TFA al 0,1% en agua) durante 10 minutos, Zorbax SB-Fenil 4,6mmx15cmx5micron, λ=254nm).
- 10
- 15 Mediante el procedimiento del Ejemplo46 se prepararon los siguientes compuestos, se aislaron como base libre excepto donde se indicó:

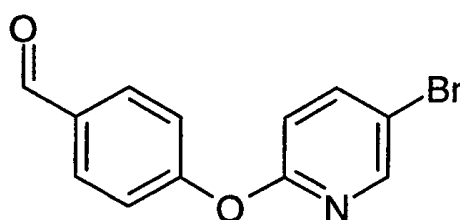
Ejemplo	Nombre	Datos		
		Espectro de masa (pulverización iónica): m/z (M+1)	HPLC(5/95 a 95/5 ACN/(TFA al 0,1% en agua) durante 10 minutos, Zorbax SB-Fenil 4,6minx15cmx5micron, λ=254nm)	
			Pureza	Tiempo de retención (minutos)
47	{4-[4-(2-benzilaminoetil)-fenoxi]-fenil}-amida de ácido morfina-4-carboxílico	432,5	96	
48	N-{4-[4-(2-benzilamino-etil)-fenoxi]-fenil}-2-metoxi-acetamida	391,1	100	
49	{4-[4-(2-benzilamino-etil)-fenoxi]-fenil}-amida de ácido furan-2-carboxílico	413,1	100	
50	{4-[4-(2-benzilaminoetil)-fenoxi]-fenil}-amida de ácido isoxazol-5-carboxílico	414,1	80	
51	{4-[4-(2-benzilamino-etil)-fenoxi]-fenil}-amida de ácido tiofen-2-carboxílico	429,1	100	
52	N-{4-[4-(2-benzilamino-etil)-fenoxi]-fenil}-isonicotinamida	424,1	100	
53	{4-[4-(2-benzilamino-etil)-fenoxi]-fenil}-amida de ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico	442,1	100	
54	{4-[4-(2-benzilamino-etil)-fenoxi]-fenil}-amida de ácido 2-terc-butil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico	483,2	99	
55	{4-[4-(2-benzilamino-etil)-fenoxi]-fenil}-amida de ácido 5-metil-isoxazol-3-carboxílico	428,1	100	
56	{4-[4-(2-benzilamino-etil)-fenoxi]-fenil}-amida de ácido 4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico	445,1	99	

57	N-{4-[4-(2-benzilamino-etil)-fenoxi]-fenil-3-metilsulfanil-propionamida	421,1	100	
58	{4-[4-(2-benzilamino-etil)-fenoxi]-fenil}-amida de ácido quinoxalina-2-carboxílico	475,1	99	
59	N-{4-[4-(2-benzilamino-etil)-fenoxi]-fenil}-nicotinamida	424,4		
60	{4-[4-(2-benzilamino-etil)-fenoxi]-fenil}-amida de ácido piridina-2-carboxílico	424,1	99	

Ejemplo 61

Etapa 1

4-(5-bromo-piridin-2-iloxi)-benzaldehído



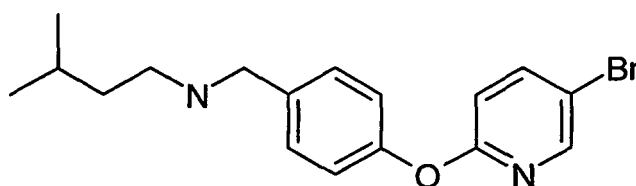
5

A una solución de 4-hidroxibenzaldehído (4,22 g, 34,6 mmol) y 2,5-dibromopiridina (8,19 g, 34,6 mmol) en dimetilacetamida (100 ml) se añade K_2CO_3 (11,95 g, 86,4 mmol) a TA. La mezcla de reacción se calienta hasta 130 °C durante 8h. La mezcla de la reacción después se vierte en H_2O (200 ml) y $NaHCO_3$ saturado (100 ml), se extrae con EtOAc (3 x 200 ml), y después los extractos combinados se lavan con $NaHCO_3$ saturado, salmuera, se secan sobre $MgSO_4$ al 5%, se filtran, y se concentran. La mezcla se carga en gel de sílice, se eluye con hexanos con un gradiente de acetato de etilo hasta 25 % de acetato de etilo dando etil 4-(5-bromo-piridin-2-iloxi)-benzaldehído (3,50 g, 36%) como un sólido blanco. 1RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 9,96 (s, 1H), 8,23 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,93-7,90 (m, 2H), 7,83 (ds, J= 2,6, 8,4 Hz, 1H), 7,27-7,24 (m, 2H), 6,92 (d, J= 7,9 Hz, 1H); MS (ES): $[M+H]^+$ experimental 277,7.

10

Etapa 2

15 [4-(5-Bromo-piridin-2-iloxi)-benzil]-(3-metil-butil)-amina



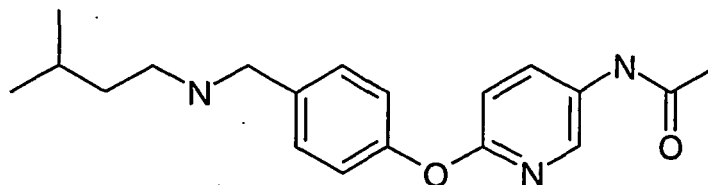
A una solución de 4-(5-bromo-piridin-2-iloxi)-benzaldehído (RH3-A02640-038) (3,501 g, 12,6 mmol) en 1,2 dicloroetano (61 ml) se añade isoamilamina (1,65 ml, 14,2 mmol), $NaBH(OAc)_3$ (4,00 g, 18,9 mmol), y ácido acético (1,10 ml, 19,2 mmol). La reacción se agita durante toda la noche. La mezcla de reacción después se lava con $NaHCO_3$ saturado (2 x 100 ml), se seca sobre $MgSO_4$, se filtra, y se concentra. La mezcla se carga en gel de sílice, se eluye con hexanos con un gradiente de 25 % de acetato de etilo hasta 100% de acetato de etilo para dar [4-(5-bromo-piridin-2-iloxi)-benzil]-(3-metilbutil)-amina (2,18 g, 50%) como un aceite amarillo. 1RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,21 (d, J= 3,1 Hz, 1H), 7,75 (dd, J= 2,6, 8,7 Hz, 1H), 7,37-7,34 (m, 2H), 7,09-7,05 (m, 2H), 6,82 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 2,49 (s, 2H), 2,66 (dd, J= 7,6, 7,6 Hz, 2H), 1,67-1,61 (m, 1H), 1,44-1,38 (m, 2H), 1,15 (s br, 1H), 0,90 (d, J = 6,6 Hz, 6H); MS (ES): $[M+H]^+$ experimental 261,7.

20

25

Etapa 3

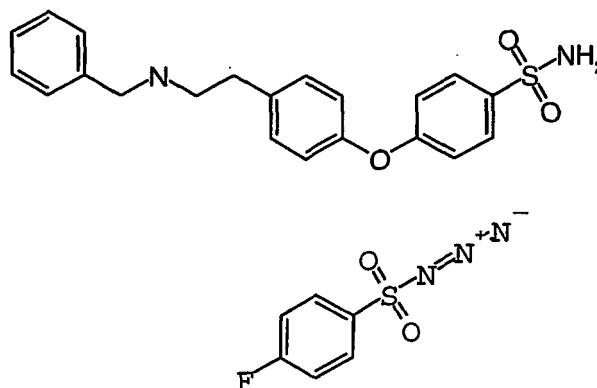
N-(6-{4-[(3-metil-butilamino)-metil]-fenoxil}-piridin-3-il)-acetamida



- 5 A una solución de [4-(5-bromo-piridin-2-iloxi)-benzil]-(3-metil-butil)-amina (0,493 g, 1,411 mmol), acetamida (0,0938 g, 1,588 mmol), y CuI (0,0309 g, 1,622 mmol) en 1,4-dioxano (3,0 ml) se añade (+/-)-trans-1,2-diaminociclohexano (0,020 ml, 1,67 mmol) y K₂CO₃ (0,400 g, 0,891 mmol). La mezcla de reacción después se calienta hasta 100 °C durante toda la noche. Se añaden cantidades adicionales de CuI (0,0270 mg, 0,142 mmol) y (+/-)-trans-1,2-diaminociclohexano (0,020 ml, 1,67 mmol). La mezcla de la reacción se coloca en un reactor de microondas (CEM Discover, 50W) durante 60 minutos. La mezcla se filtra a través de celite, se carga en gel de sílice, y se eluye con cloroformo con un gradiente de 10 % de metanol hasta 30% de metanol para dar *N*-(6-{4-[(3-metil-butilamino)-metil]-fenoxil}-piridin-3-il)-acetamida (0,025 g, 5%) como un aceite marrón. ¹RMN (400MHz, CD₃OD) δ ppm: 8,30 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 8,04 (dd, *J* = 2,5, 8,7 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,07-7,03 (m, 2H), 6,91 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 3,82 (s, 2H), 2,68 (dd, *J* = 7,7, 8,0 Hz, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,70-1,61 (m, 1H), 1,52-1,44 (m, 2H), 0,96 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H); MS (ES): [M+H]⁺ calculado para C₁₉H₂₆N₃O₂ = 328,2025, experimental 328,2000

15 Ejemplo 62

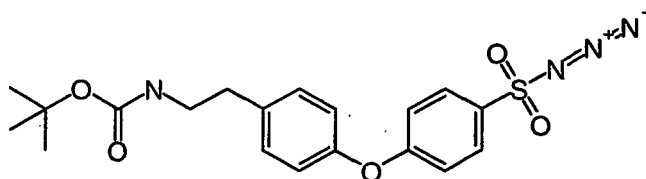
4-[4-(2-benzilaminoetil)fenoxi]bencenosulfonamida



Parte A: 4-fluorobencenosulfonyl azida

- 20 Suspender cloruro de 4-fluorobencenosulfonyl (0,500 g, 2,57 mmol) y azida de sodio (0,200 g, 3,08 mmol) en acetona. Calentar a reflujo durante toda la noche antes de concentrar la mezcla de la reacción. Purificar mediante cromatografía flash 40, eluyendo con acetato de etilo al 10% en hexanos para dar el compuesto del título: ¹HRMN (DMSO-*d*₆) δ 7,58 (tt, *J* = 8,04, 2,02 Hz, 2H), 8,12 (td, 4,89, 1,96 Hz, 2H); HPLC [YMC-Pack Pro C-18 (150 x 4,6 mm, S-5 microm), acetonitrilo en agua que contiene HCl concentrado al 0,01% a 1,0 ml/min, 50-99% durante 19 min], *t*_R = 16,5 min, 92,4% de pureza.

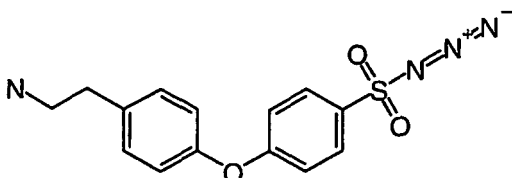
- 25 Parte B: éster terc-butílico de ácido {2-[4-(4-azidosulfonylfenoxi)fenil]etil} carbámico



Disolver éster terc-butílico de ácido [2-(4-hidroxifenil)etil]carbámico (0,594 g, 2,50 mmol) en DMF (12,5 ml). Añadir NaH (80% en aceite mineral) (0,083 g, 2,75 mmol). Agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos. Añadir 4-

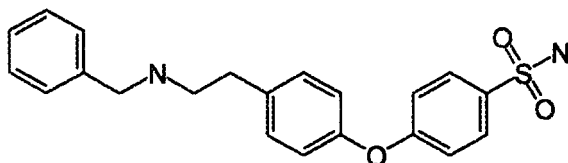
fluorobencenosulfonil azida (0,504 g, 2,50 mmol) y calentar hasta 60 °C. Eliminar el DMF como un azeotropo con xilenos después de 3,75 horas. Purificar mediante cromatografía flash 40, eluyendo con 30% de acetato de etilo en hexanos para dar una mezcla de éster terc-butílico de ácido (2-(4-(4-fluorobencenosulfonil)oxifenil)etil)carbámico y el compuesto del título: HPLC [YMC-Pack Pro C-18 (150 x 4,6 mm, S-5 microm), acetonitrilo en agua que contiene HCl concentrado al 0,01% a 1,0 ml/min, 50-99% durante 19 min], t_R = 16,1 min, 35% de pureza; TLC [gel de sílice 60 F₂₅₄, 5% de acetato de etilo en hexanos] R_f = 0,49.

Parte C: 4-[4-(2-aminoetil)fenoxi]bencenosulfonil azida



Disolver la mezcla de éster terc-butílico de ácido {2-[4-(4-azidosulfonilfenoxi)fenil]etil}carbámico (0,291 g, 0,695 mmol) en diclorometano (12 ml). Añadir TFA (12 ml) y agitar a temperatura ambiente durante 5 horas. Concentrar la mezcla de la reacción. Cargar el producto en una columna SCX con metanol. Lavar la columna con metanol, después eluir con 50% (NH₃ 2,0M en metanol) en metanol para dar una mezcla de 2-4-(4-fluorobencenosulfonil)oxifenil)etilamina y el compuesto del título (0,601 g, 98,5%): MS ES⁺ 336,9 (M+H+18(NH₄))+; TLC [gel de sílice 60 F₂₅₄, 30% de acetato de etilo, 5% (NH₃ 2,0M en metanol) y 65% de hexanos] R_f = 0,034.

Parte D: 4-[4-(2-benzilaminoetil)fenoxi]bencenosulfonamida

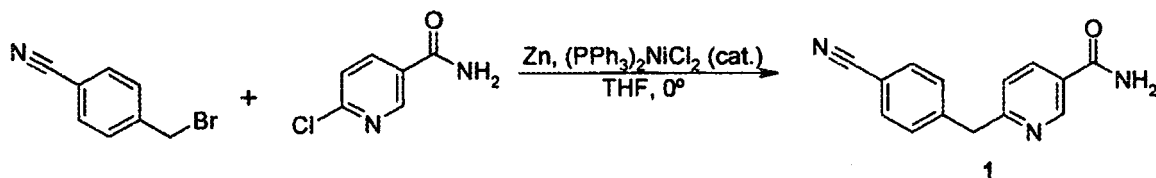


Recolectar la mezcla de 4-[4-(2-aminoetil)fenoxi] bencenosulfonil azida (0,210 g, 0,661mmol) en metanol (9,9 ml). Añadir benzaldehído (0,20 ml, 1,98 mmol) y tamices moleculares 3Å. Agitar a temperatura ambiente durante toda la noche. Añadir NaBH₄ (0,075 g, 1,98 mmol) y agitar durante 1,5 horas. Filtrar la mezcla de reacción y purificar mediante cromatografía flash 40, eluyendo con 3% (NH₃ 2,0M en metanol), 30% de hexanos y 67% de acetato de etilo para dar el compuesto del título (0,0696 g, 25,8%): TOF MS ES⁺ 383,1 (M+H)⁺, HRMS calculado para C₂₁H₂₃N₂O₃S 383.1429 (M+H)⁺, experimental 383,1436, tiempo 0,33 min; TLC [gel de sílice 60 F₂₅₄, 10% (NH₃ 2,0M en metanol) en diclorometano] R_f = 0,31.

Ejemplo 63*

6-(4-ciano-benzil)-nicotinamida:

Etapas 1

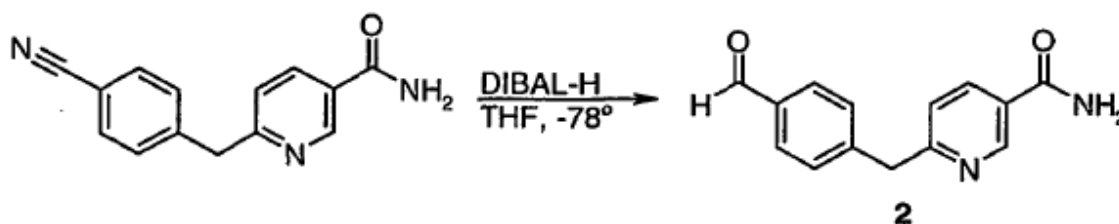


Después del procedimiento divulgado en J. Het. Chem 1999, 36, 445, una solución de bromuro de 4-cianobenzilo (1g, 5,1 mmol) en THF (5 ml) se añade a una suspensión agitada de Zinc en polvo (498 mg, 7,5 mmol) en THF anhidro (7ml), se enfría en un baño de hielo en una atmósfera de nitrógeno. La suspensión se agita durante 5 horas en un baño de hielo. En un matraz separado, se añade THF anhidro (26 ml) a dicloro-bis-(trifenilfosfina) Níquel II (560 mg, 0,86 mmol) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Se añade 6 -cloro-nicotinamida (800 mg, 5,1 mmol) en THF (20 ml) al catalizador, no todo el material está en la solución. Después de agitar 5 minutos, se permite que la suspensión de polvo de zinc decante, y la solución se añade a través de una cánula a la mezcla de catalizador de níquel/nicotinamida, tendiendo cuidado de dejar el polvo de zinc sin reaccionar atrás. La reacción inmediatamente se torna púrpura oscura, y se agita durante 72 horas a temperatura ambiente bajo nitrógeno, en cuyo punto la reacción es una solución amarillo claro. Se añade una solución acuosa saturada de cloruro de amonio

(50 ml) y la mezcla se agita 20 minutos. La mezcla de reacción después se lavó con 3x50 ml de acetato de etilo, y el material orgánico se lavó con 2 x 50 ml de salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se evaporó para dar un sólido tostado. El sólido se lavó con éter y la capa de éter se descartó. El material restante se secó al vacío para dar 723 mg de material crudo. El material se purifica mediante cromatografía flash en un ISCO (pack seco en columna de 12 g; gradiente: 40 ml/min, EtOAc 0-min, 0-5% MeOH/EtOAc 15-30 min, 5% MeOH/EtOAc 30-35 min). El producto se aísla como un sólido blanco, 110 mg, más 225 mg adicionales de producto contaminado con material de partida. Esto se repurifica como más arriba para dar 67g adicionales de producto. Rendimiento total 177 mg (15%). ¹H RMN (CD₃OD): 8,94 (d, 1H, J = 3 Hz); 8,20 (dd, 1H, J = 7Hz, 19 Hz); 7,66 (d, 2H, J = 19 Hz); 7,45 (m, 3 H); 4,28 (s, 2H)

Etapa 2

6-(4-formil-benzil)-nicotinamida

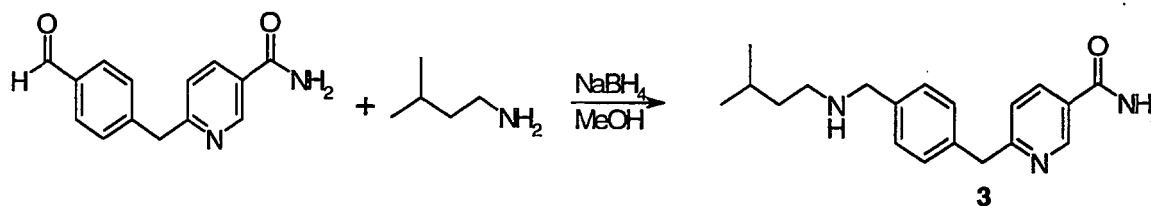


El Compuesto 1 (175 mg) se disuelve en THF anhidro (15 ml) y se enfría en un baño de hielo seco/acetona. Una solución 1M de DIBAL-H en tolueno (1 ml) se añade y la reacción se agita durante 1 hora a -78°. Después de 1 hora, se añade 1 ml adicional de solución DIBAL-H, y la reacción se coloca a -28° durante toda la noche. La reacción después se calienta hasta temperatura ambiente, se agita durante 3 horas, y se trata con 700 ul adicionales de solución DIBAL-H, en cuyo punto no queda nada de nitrilo inicial. Se añade agua (25 ml) y la mezcla se agita 5 minutos, después se extrae con 3 x 50 ml acetato de etilo. El material orgánico se lavó con 50 ml de salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se evaporó para producir 144 mg de producto crudo. Este se purifica mediante cromatografía flash en un ISCO (10g de columna, 40 ml/min, gradiente: EtOAc, 0-10 min; 0-5% MeOH/ EtOAc 10-25 minutos) para dar 47 mg del producto final (rendimiento del 27%).

¹H RMN (CD₃OD): 9,94 (s, 1H); 9,, 5 (s, 1H); 8,20 (dd, 1H, J = 6 Hz, 20 Hz); 7,85 (d, 2H, J = 20 Hz); 7,46 (m, 3H); 4,30 (s, 2H), MS: 241,0 (M+1)

Etapa 3

6-{4-[(3-metil-butilamino)-metil]-benzil}-nicotinamida



Una mezcla de aldehído 2 (22 mg, 90 umol) se dispersa en metanol (2 ml). A esta mezcla se añade 2-metilbutilamina (15 mg, 170 umol); todo el sólido se disuelve después de 10 minutos de agitar a temperatura ambiente. A la solución agitada se añade borohidruro de sodio (14 mg, 370 umol), se observa evolución significativa de gas. La mezcla de la reacción después se vierte en 1g de cartucho Varian SCX que se ha acondicionado con una solución al 5% de ácido acético en metanol. La columna se enjuaga con metanol, después se eluye utilizando 2,5 ml de una solución de amoníaco 2N en metanol, y el material orgánico se evapora para dar 30 mg de material crudo. Este se purifica mediante cromatografía flash utilizando un ISCO (4g de columna, eluyente: 40 ml/min, 1-5% (NH₃ 1N /MeOH)/CH₂Cl₂, 0-10 min; 5% (NH₃ 1N /MeOH)/CH₂Cl₂, 10-15 min, 5-10% (NH₃ 1N /MeOH) /CH₂Cl₂, 15-20 minutos) para dar 21 mg de producto transparente (rendimiento del 75%).

¹H RMN (CDCl₃): 8,93 (s, 1H); 8,03 (dd, 1H, J = 6Hz, 20 Hz); 7,26 (m, 5H); 6,1 (br s, 1H); 5,8 (br s, 1H); 4,19 (s, 2H); 3,75 (s, 2H); 2,62 (t, 2H, J = 19 Hz); 1,60 (m, 1H); 1,40 (m, 2H); 0,90 (m, 6H), MS: 312 (M+1).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

4-[4-(2-metilamino-etil)-fenoxi]-fenol,

4-[4-[2-(benzil-metil-amino)-etil]-fenoxi]-fenol,

Éster 4-[4-(2-benzilamino-etil)-fenoxi]-fenílico de ácido acético,

5 6-[4-(benzilamino-metil)-fenilsulfanil]-nicotinamida,

6-[4-[(3-metil-butilamino)-metil]-fenilsulfanil]-nicotinamida,

6-[4-[(2-piridin-4-il-etilamino)-metil]-fenilsulfanil]-nicotinamida,

6-[4-(fenetilamino-metil)-fenilsulfanil]-nicotinamida,

6-[4-[(ciclopropilmetil-amino)-metil]-fenilsulfanil]-nicotinamida,

10 6-[4-[(2-tiofen-2-il-etilamino)-metil]-fenilsulfanil]-nicotinamida,

6-[4-[(3-fenil-propilamino)-metil]-fenilsulfanil]-nicotinamida,

6-[4-[(3-metil-butilamino)-metil]-fenilsulfanil]-nicotinamida,

4-[4-(fenetilamino-metil)-bencenosulfonil]-benzamida,

4-[4-(fenetilamino-metil)-bencenosulfonil]-benzamida,

15 6-[4-(2-benzilamino-etil)-fenilamino]-nicotinamida,

6-[4-[2-(ciclohexilmetil-amino)-etil]-fenilamino]-nicotinamida,

6-[4-[(2-piridin-4-il-etilamino)-metil]-fenilsulfanil]-nicotinamida,

6-[4-(benzilamino-metil)-fenilamino]-nicotinamida,

6-[4-[(ciclohexilmetil-amino)-metil]-fenilamino]-nicotinamida,

20 6-[4-(fenetilamino-metil)-fenilamino]-nicotinamida,

6-[4-[(3-metil-butilamino)-metil]-fenilamino]-nicotinamida,

N-[4-[4-(2-benzilamino-etil)-fenoxi]-fenil]-acetamida,

N-[4-[4-(2-hexilamino-etil)-fenoxi]-fenil]-acetamida,

N-[4-[4-[2-[(tiofen-2-ilmetil)-amino]-etil]-fenoxi]-fenil]-acetamida,

25 N-[4-[4-[2-(3-fenil-propilamino)-etil]-fenoxi]-fenil]-acetamida,

N-[4-[4-[2-(2-ciclohexil-etilamino)-etil]-fenoxi]-fenil]-acetamida,

N-[4-[4-(2-fenetilamino-etil)-fenoxil-fenil]-acetamida,

N-[4-[4-(2-propilamino-etil)-fenoxi]-fenil]-acetamida,

N-[4-[4-(2-pentilamino-etil)-fenoxi]-fenil]-acetamida,

30 N-[4-[4-[2-(ciclohexilmetil-amino)-etil]-fenoxi]-fenil]-acetamida,

N-[4-[4-[2-(2-trifluorometil-benzilamino)-etil]-fenoxi]-fenil]-acetamida,

N-[4-[4-[2-[(furan-2-ilmetil)-amino]-etil]-fenoxi]-fenil]-acetamida,

N-[4-[4-[2-(3-cloro-benzilamino)-etil]-fenoxi]-fenil]-acetamida,

4-[4-(2-benzilamino-etil)-fenoxi]-fenilamina,

35 N-[4-[4-(2-benzilamino-etil)-fenoxi]-fenil]-benzamida,

{4-[4-(2-benzilamino-etil)-fenoxi]-fenil}-amida de ácido morfina-4-carboxílico,

- N-{4-[4-(2-benzilamino-etil)-fenoxi]-fenil}-2-metoxi-acetamida,
 {4-[4-(2-benzilamino-etil)-fenoxi]-fenil}-amida de ácido furan-2-carboxílico,
 {4-[4-(2-benzilamino-etil)-fenoxi]-fenil}-amida de ácido isoxazol-5-carboxílico,
 {4-[4-(2-benzilamino-etil)-fenoxi]-fenil}-amida de ácido tiofen-2-carboxílico,
- 5 N-{4-[4-(2-benzilaminoetil)-fenoxi]-fenil}-isonicotinamida,
 {4-[4-(2-benzilamino-etil)-fenoxi]-fenil}-amida de ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico,
 {4-[4-(2-benzilamino-etil)-fenoxi]-fenil}-amida de ácido 2-terc-butil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico,
 {4-[4-(2-benzilamino-etil)-fenoxi]-fenil}-amida de ácido 5-metil-isoxazol-3-carboxílico,
 {4-[4-(2-benzilamino-etil)-fenoxi]-fenil}-amida de ácido 4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico,
- 10 N-{4-[4-(2-benzilamino-etil)-fenoxi]-fenil}-3-metilsulfanil-propionamida,
 {{4-[4-(2-benzilamino-etil)-fenoxi]-fenil}-amida de ácido quinoxalina-2-carboxílico,
 N-{4-[4-(2-benzilaminoetil)-fenoxi]-fenil}-nicotinamida,
 {4-[4-(2-benzilamino-etil)-fenoxi]-fenil}-amida de ácido piridina-2-carboxílico,
 N-(6-{4-[(3-metil-butilamino)-metil]-fenoxi}-piridin-3-il)-acetamida,
- 15 N-{4-[4-(2-isobutilamino-etil)-fenoxi]-fenil}-acetamida
 N-{4-[4-(2-ciclohexilamino-etil)-fenoxi]-fenil}-acetamida
 N-(4-{4-[2-(2-metil-benzilamino)-etil]-fenoxi}-fenil)-acetamida
 N-(4-{4-[2-(3-fluoro-benzilamino)-etil]-fenoxi}-fenil)-acetamida
 N-[4-(4-{2-[(3-metil-tiofen-2-ilmetil)-amino]-etil}-fenoxi)-fenil]-acetamida
- 20 N-(4-{4-[2-(3-metil-butilamino)-etil]-fenoxi}-fenil)-acetamida
 N-(4-{4-[2-(3,5-difluoro-benzilamino)-etil]-fenoxi}-fenil)-acetamida
 N-[4-(4-{2-[(piridin-3-ilmetil)-amino]-etil}-fenoxi)-fenil]-acetamida
 4-[4-(2-benzilaminoetil)fenoxi]bencenosulfonamida
 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 25 2. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto en conformidad con la reivindicación 1 en asociación con un vehículo, diluyente y/o excipiente.
 3. El uso de un compuesto de la reivindicación 1 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o mejora de obesidad y enfermedades relacionadas.
 4. El uso de un compuesto de la reivindicación 1 en la fabricación de un medicamento para suprimir el apetito.
- 30 5. Un procedimiento no terapéutico para suprimir el apetito en un paciente que necesita el mismo que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto en conformidad con la reivindicación 1.
 6. Un compuesto de la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento y/o mejora de obesidad y enfermedades relacionadas.
 7. Un compuesto de la reivindicación 1 para su uso en la supresión del apetito.