



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 312 972**

(51) Int. Cl.:

C07D 333/32 (2006.01)

C07D 307/58 (2006.01)

C07D 277/34 (2006.01)

A61K 31/425 (2006.01)

A61K 31/38 (2006.01)

A61K 31/34 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **04716082 .5**

(96) Fecha de presentación : **01.03.2004**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1606275**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **21.12.2005**

(54) Título: **Antagonistas del receptor de opiodes.**

(30) Prioridad: **07.03.2003 US 453243 P**

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

(45) Fecha de publicación de la mención BOP: **01.03.2009**

(72) Inventor/es: **Blanco-Pillado, Maria, Jesus;
Benesh, Dana, Rae;
Mitch, Charles, Howard y
Tackeuchi, Kumiko**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente: **01.03.2009**

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

ES 2 312 972 T3

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

DESCRIPCIÓN

Antagonistas del receptor de opioides.

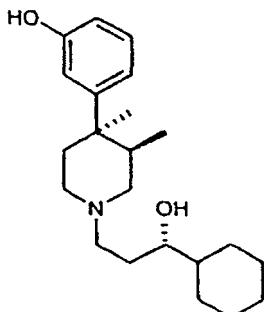
5 La presente invención se encuadra en el campo de la química médica. La invención se refiere específicamente a compuestos útiles como antagonistas de opioides, a procedimientos de tratamiento, a procedimiento de uso, y a composiciones farmacéuticas de los mismos.

Antecedentes

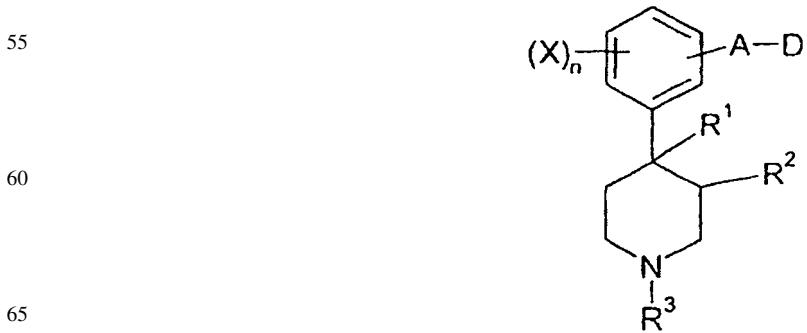
10 Generalmente, se describen tres tipos de receptores de opioides, los receptores de opioides, mu, kappa y delta. Evidencias recientes apuntan hacia que la interacción entre combinaciones de receptores diméricos de los receptores mu, kappa y/o delta (llamados heterodímeros) contribuye también a la actividad opioide. Los receptores de opioides y su regulación normal, o la falta de ella, se han implicado en estados de enfermedad que incluyen el síndrome de 15 intestino irritable, náuseas, vómitos, dermatosis pruriginosa, depresión, adicción al tabaco y al alcohol, disfunción sexual, ictus y traumas en animales. Por tanto, no es sorprendente que se haya mostrado que la capacidad de unirse a los receptores de opioides, de forma antagónica, produce efectos de mejora, de prevención y/o de tratamiento en animales, incluyendo a seres humanos afectados por uno o más de estos estados de enfermedad.

20 Más recientemente, se ha encontrado que determinados antagonistas de los receptores de opioides aumentan el consumo de energía metabólica y reducen el peso en ratas obesas, a la vez que mantienen la masa muscular. Estos descubrimientos indican que un antagonista de opioides efectivo podría ser útil en la prevención, tratamiento y/o mejora del efecto de obesidad. Considerando el porcentaje de población que es obesa en las sociedades occidentales 25 y los costes indirectos asociados con el tratamiento de los efectos y los síntomas de la obesidad y de enfermedades relacionadas, la importancia de estos descubrimientos no se puede considerar exagerada.

30 Aunque se han revelado muchos antagonistas de opioides, continúa la búsqueda de antagonistas alternativos y/o mejorados o más efectivos que aporten un beneficio global al paciente con efectos secundarios pequeños o no muy importantes. La Patente de EE.UU. nº 4.891.379 revela y reivindica los antagonistas de opioides fenilpiperidina, útiles para el tratamiento de la diabetes y de la obesidad. En particular, la Patente de EE.UU. nº 4.891.379 revela al compuesto LY 255582, representado por la estructura:



50 La Patente de EE.UU. nº 4.191.771 también revela y reivindica compuestos antagonistas de opioides útiles. También, se han preparado y descrito análogos bicíclicos de fenil piperidina como antagonistas de opioides en "Wentland *et al.*, Biorganic and Medicinal Chemistry Letters 11: 623-626, 2001"; véase también "Wentland *et al.*, Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 11: 1717-1721, 2001". Finalmente, la solicitud de Patente Europea número EP 1 072592A2, presentada el 18 de Mayo del 2000, revela compuestos fenilpiperidina de fórmula I

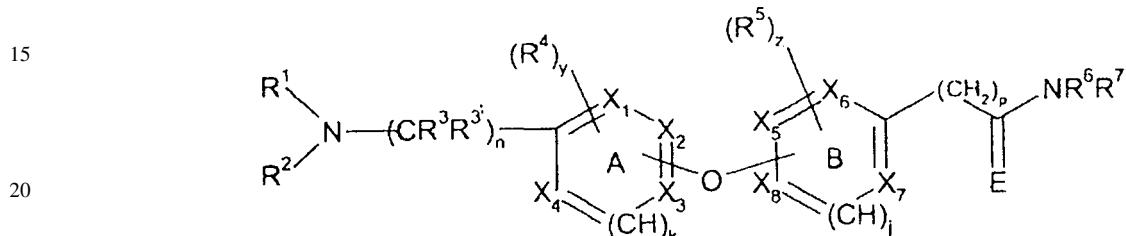


en la que A, D, R¹, R², R³, X y n tienen los significados dados en la descripción, que son útiles en la profilaxis y en el tratamiento de enfermedades mediadas por receptores de opioides, tales como el prurito.

Independientemente de estas y otras revelaciones de compuestos útiles como antagonistas de receptores opioides, 5 persiste una necesidad médica no satisfecha de un tratamiento o profilaxis seguro, efectivo y/o alternativo de enfermedades asociadas con receptores de opioides, particularmente la obesidad y enfermedades relacionadas.

Resumen de la invención

10 La presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I)



25 (I)

en la que

30 cuando K es 0, uno entre X₁, X₂, X₃, X₄, es un átomo de S o de O y los otros se seleccionan independientemente entre C, CH o N; y en la que cuando j es 0, uno entre X₅, X₆, X₇ y X₈, es S u O, y los otros se seleccionan independientemente entre C, CH o N; a condición de que tanto k como j no sean simultáneamente igual a cero o uno; y a condición de que cada uno de los anillos A o B no tenga más de dos átomos de nitrógeno;

35 n es 0, 1, 2 ó 3;

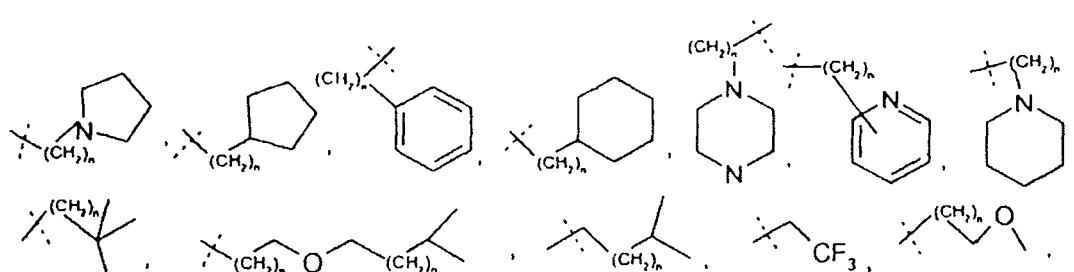
k es 0 ó 1; j es 0 ó 1;

p es 0, 1 ó 2;

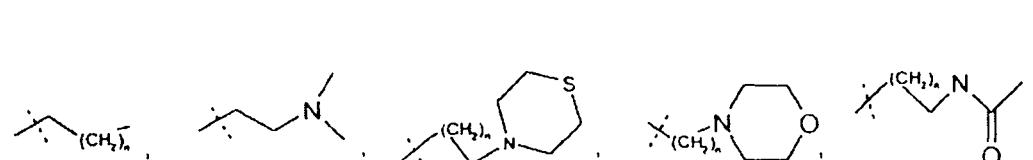
40 E es O o NH;

Los grupos R¹ y R² son, de forma independiente, hidrógeno, metilo, etilo, propilo, pentilo, isopropilo o un grupo

45

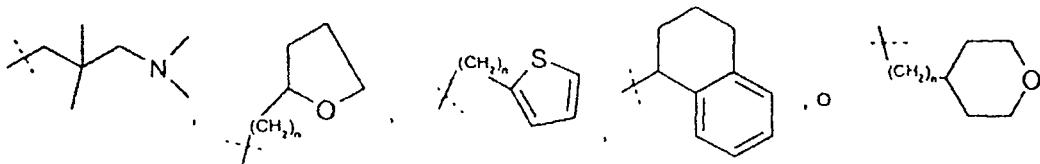


55



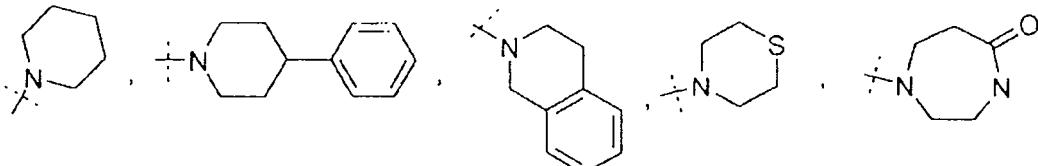
65

5

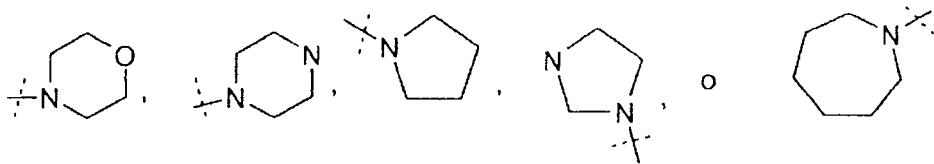


que se sustituye opcionalmente por un halógeno, alquilo C₁-C₈, haloalquilo C₁-C₈, tioalquilo C₁-C₈, alquilamino C₁-C₈, fenilo, fenilo sustituido con alquilo C₁-C₈, un heterociclo C₄-C₈ o un alquilheterociclo C₁-C₄; o se combina con un grupo seleccionado entre alquilo C₁-C₈, haloalquilo C₁-C₈, tioalquilo C₁-C₈, alquilamino C₁-C₈, fenilo, fenilo sustituido con alquilo C₁-C₈, un heterociclo C₄-C₈ o un alquilheterociclo C₁-C₄, para formar un biciclo sustituido o no sustituido, o los grupos R¹ y R² se podrían combinar, opcionalmente, uno con otro o con 1 ó 2 átomos adyacentes al nitrógeno para formar un grupo

20



25



30

que se sustituye opcionalmente por un halógeno, alquilo C₁-C₈, haloalquilo C₁-C₈, tioalquilo C₁-C₈, alquilamino C₁-C₈, fenilo, fenilo sustituido con alquilo C₁-C₈, un heterociclo C₄-C₈ o un alquilheterociclo C₁-C₄;

35

R³ y R^{3'} se seleccionan cada de ellos de forma independiente entre hidrógeno, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, alcoxi C₁-C₈, tioalquilo C₁-C₈, fenilo, arilo, alquilarilo C₁-C₈; R⁴ y R⁵ se seleccionan cada de ellos de forma independiente entre hidrógeno, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, alcoxi C₁-C₈, halo, haloalquilo C₁-C₈, fenilo, arilo, alquilarilo C₁-C₈, alquilo (CH₂)_mNSO₂C₁-C₈, fenilo (CH₂)_mNSO₂, arilo (CH₂)_mNSO₂, alquilo -C(O)C₁-C₈ o alquilo -C(O)OC₁-C₈; en los que cada R⁴ o R⁵ está unido a su anillo respectivo sólo en los átomos de carbono, y en los que y es 0, 1, 2 ó 3; y en los que z es 0, 1, 2 ó 3;

45

R⁶ y R⁷ se seleccionan cada de ellos de forma independiente entre hidrógeno, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, alquilo -C(O)C₁-C₈, hidroxi, alcoxi C₁-C₈, alquilo SO₂C₁-C₈; alquilarilo SO₂C₁-C₈, o alquilheterocíclico SO₂C₁-C₈, arilo, alquilarilo C₁-C₈; cicloalcano C₃-C₇, alquicicloalcano C₁-C₁₀, (CH₂)_nC(O)OR⁸, (CH₂)_nC(O)R⁸, (CH₂)_mC(O)NR⁸R⁸ y (CH₂)_mNSO₂R⁸; en los que cada uno de los grupos alquilo, alquenilo y arilo se sustituye opcionalmente con de uno a cinco grupos seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, fenilo y alquilarilo C₁-C₈; y en los que R⁶ y R⁷ se podrían combinar entre ellos de forma independiente, y con el átomo de nitrógeno al que están unidos, o con 0, 1 ó 2 átomos adyacentes al átomo de nitrógeno al que están unidos, para formar un heterociclo que contiene nitrógeno de 4, 5, 6 ó 7 miembros, pudiendo tener el heterociclo que contiene el nitrógeno sustituyentes adicionales seleccionados entre el grupo constituido por oxo, amino, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, fenilo, alquilarilo C₁-C₈, alquilo -C(O)C₁-C₈, alquilo -CO(O)C₁-C₈, hidroxi, alcoxi C₁-C₈, halo y haloalquilo;

55

R⁸ es hidrógeno, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquilarilo C₅-C₈, alquilo -C(O)C₁-C₈ o alquilo -C(O)OC₁-C₈; m es 1, 2 ó 3; o una sal, solvato, enantiómero, racemato, diastereómeros o mezclas del mismo, farmacéuticamente aceptables.

60

La presente invención proporciona también un uso de un compuesto, según se define en una cualquiera de las Reivindicaciones 1-13, o de una sal, solvato, enantiómero, diastereómero o una mezcla diasteriomérica del mismo, farmacéuticamente aceptable, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de la obesidad y de enfermedades relacionadas.

65

La presente invención proporciona también una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I o de una sal, solvato, enantiómero, diastereómero o una mezcla diasteriomérica del mismo, farmacéuticamente aceptable, en asociación con un portador, diluyente y/o excipiente.

La presente invención proporciona también un uso de un compuesto, como se define en una cualquiera de las Reivindicaciones 1-13, o de una sal, solvato, enantiómero, diastereómero o una mezcla diastereomérica del mismo, farmacéuticamente aceptable, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o mejora de los síntomas asociados con obesidad y enfermedades relacionadas.

5 La presente invención se refiere también a un uso de un compuesto, como se define en una cualquiera de las Reivindicaciones 1-13, o de una sal, solvato, enantiómero, diastereómero o una mezcla diastereomérica del mismo, farmacéuticamente aceptable, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de la obesidad y de enfermedades relacionadas, seleccionándose la enfermedad relacionada entre el grupo constituido por diabéticos, complicaciones diabéticas, retinopatía diabética, aterosclerosis, hiperlipidemia, hipertriglicolemia, hiperglicemia e hiperlipoproteinemia, síndrome de intestino irritable, depresión, adicción al tabaco y al alcohol, disfunción sexual, abuso de sustancias, sobredosis de fármacos, trastornos de comportamiento adictivo, comportamientos compulsivos e ictus.

10 15 En otra forma de realización, la presente invención proporciona un uso de un compuesto de fórmula (I) o de una sal, solvato, enantiómero, diastereómero o mezcla del mismo, farmacéuticamente aceptable, en la fabricación de un medicamento para la supresión del apetito.

Descripción detallada de la invención

20 Como se utiliza en esta memoria, el término “paciente” incluye a seres humanos y a animales no humanos, tales como animales de compañía (perros, gatos y similares) y ganado.

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

30 Los términos “que trata” y “trata”, como se utilizan en esta memoria, incluyen sus significados aceptados generalmente, esto es, que evita, que prohíbe, que frena, que alivia, que mejora, que retarda, que para o que revierte el progreso o la gravedad de una afección patológica, o una secuela de ella, descrita en esta memoria.

35 Los términos “que mejora”, “que evita”, “prevención de”, “profilaxis”, “profiláctico” y “evita” se usan en este documento de forma intercambiable y se refieren a la reducción de la gravedad de los síntomas asociados con obesidad y enfermedades relacionadas en un paciente afectado por la mismas, o a la reducción de la probabilidad de que el receptor de un compuesto de fórmula I incurra o desarrolle cualquiera de las afecciones patológicas, o secuelas de ellas, descritas en esta memoria.

40 45 Como se utiliza en esta memoria, el término “cantidad efectiva” es sinónimo de “dosis efectiva” y significa una cantidad de un compuesto de fórmula I que es suficiente, en una o más administraciones, para prevenir, mejorar o tratar una afección, o los efectos perjudiciales de la misma, descrita en esta memoria, o una cantidad de un compuesto de fórmula I que es suficiente para antagonizar con los receptores de opioides para alcanzar los objetivos de la invención.

50 El término “farmacéuticamente aceptable” se usa en esta memoria como un adjetivo y significa sustancialmente no perjudicial para el paciente receptor.

55 60 El término “ingrediente activo”, como se utiliza en esta memoria, significa un compuesto de fórmula I, o una combinación de compuestos de fórmula I, o una combinación de un compuesto de fórmula I y un co-antagonista del receptor de opioides.

65 El término “formulación”, como en una formulación farmacéutica, o “composición farmacéutica” pretende abarcar un producto que comprende el ingrediente activo (compuesto de fórmula I) y un ingrediente, o ingredientes, inerte que constituye el portador, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación, acomplejamiento o agregación de dos o más ingredientes cualquiera, o de la disociación de uno o más de los ingredientes, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más ingredientes. De acuerdo con esto, las formulaciones farmacéuticas de la presente invención abarcan a cualquier composición efectiva, generada por la mezcla de un compuesto de la presente invención y un portador farmacéutico. Las formulaciones farmacéuticas de la presente invención abarcan también a un compuesto de fórmula I y a un co-antagonista farmacéuticamente aceptable de los receptores de opioides, útil para el tratamiento y/o prevención de la obesidad y de enfermedades relacionadas. De acuerdo con esto, una formulación farmacéutica de un compuesto de fórmula I incluye un pro-fármaco formado *in vivo* tras la administración de un compuesto de fórmula I a un paciente que lo necesita.

60 65 El término “co-antagonista” del receptor de opioides, como se usa en esta memoria, representa un compuesto que se conoce que es terapéuticamente efectivo en el tratamiento y/o prevención de la obesidad.

70 El término “enfermedades relacionadas”, como se usa en esta memoria, se refiere a aquellos síntomas, enfermedades o afecciones provocadas por, exacerbadas por, inducidas por, o que acompañan a la afección se ser obeso. Estas enfermedades, afecciones y/o síntomas incluyen, pero no se limitan a, trastornos de la alimentación (bulimia, anorexia nerviosa, etc.), diabetes, complicaciones diabéticas, retinopatía diabética, trastornos sexuales/reproductivos, depresión (particularmente la inducida por la conciencia de la obesidad y la perdida de la propia estima asociada con

ES 2 312 972 T3

ellos), ansiedad, crisis epilépticas, hipertensión, hemorragia cerebral, fallo cardiaco congestivo, trastornos del sueño, aterosclerosis, artritis reumatoide, ictus, hiperlipidemia, hipertriglicemia, hiperglicemia e hiperlipoproteinemia.

5 El término “disolvente adecuado” se refiere a cualquier disolvente, o una mezcla de disolventes, inerte frente a la reacción que se lleva a cabo, que disuelve de forma suficiente a los reactivos para dar lugar a un medio en el que se efectúa la reacción deseada.

10 El término “disolvente mutuo” significa un disolvente que se usa para disolver suficientemente, de forma separada, dos o más componentes de una reacción o mezcla antes de la reacción o mezcla, siendo un disolvente común a más de un reactivo o componente de una mezcla.

15 El término “heterociclo que contiene nitrógeno” se refiere a un monociclo que es un anillo de 4, 5, 6 ó 7 miembros que contiene 1, 2 ó 3 átomos de nitrógeno además de los átomos de carbono que completan el tamaño del anillo, o una combinación de un átomo de nitrógeno y de 1 ó 2 átomos seleccionados entre oxígeno y azufre, además del número apropiado de átomos de carbono que completan el tamaño del anillo. Un heterociclo que contiene nitrógeno, como se usa en esta memoria, podría tener 0, 1 ó 2 enlaces dobles.

20 El término alquilo C₁-C₈, se refiere e incluye a todos los grupos, isómeros estructurales y/o homólogos de los grupos alquilo que tienen de 1 a 8 átomos de carbono. Cuando el término alquilo C₁-C₈ precede o es el prefijo de otro grupo, el término alquilo C₁-C₈ únicamente limita el número de átomos de carbono en el componente alquilo. Por ejemplo, alquilarilo C₁-C₈, significa un grupo arilo que tiene un grupo alquilo C₁-C₈ sustituyente, de forma que el número de átomos de carbono en el grupo alquilarilo C₁-C₈ es, de forma efectiva, el número de átomos de carbono en el grupo arilo más el número de átomos de carbono en el grupo alquilo C₁-C₈. De forma similar, el término 25 alquilcicloalcano C₁-C₈, se refiere a un grupo cicloalcano que tiene un sustituyente alquilo C₁-C₈, y en el que el grupo entero alquilcicloalcano C₁-C₈ podría él mismo ser un sustituyente unido bien al grupo alquilo o bien al grupo cicloalquilo de un sustrato.

30 El término “cicloalcano” significa cicloalcanos que tienen de 3 a 8 átomos de carbono, esto es, de ciclopropano a ciclooctano a menos que se indique de otra forma. De acuerdo con esto, el término cicloalcano C₃-C₈ se refiere a cicloalcanos que abarcan de ciclopropilo a ciclooctilo inclusive.

El término “halo”, como se usa en esta memoria, se refiere a un halógeno que incluye flúor, cloro, bromo o yodo.

35 Como se usa en esta memoria, los términos “alquenilo” se refieren a átomos de carbono lineales o ramificados que tienen 1 ó 2 enlaces dobles carbono-carbono.

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

40 Como se usa en esta memoria, el término “alcoxi” se refiere al grupo “O-alquilo”, en el que alquilo es como indique la situación específica o como se ha definido previamente.

El término “arilo”, como se usa en esta memoria, se refiere a compuestos o grupos que tienen la disposición de 45 electrones 4n+2 pi de Hückel e incluye fenilbencilo, naftilo, pero excluye a los carbazoles.

Como se utiliza en esta memoria, el término “grupo protector” se refiere a un grupo útil para enmascarar los sitios reactivos en una molécula para aumentar la reactividad de otro grupo o permitir la reacción en otro sitio, o sitios, deseados, a continuación de lo cual se podría eliminar el grupo protector. Los grupos protectores se usan, generalmente, para proteger o enmascarar grupos que incluyen, pero no se limitan a, -OH, -NH y -COOH. Los grupos protectores adecuados son conocidos por los expertos en la técnica y se describen en “Protecting groups in Organic Synthesis, 3rd edition, Greene, T.W. ; Wuts, P.G.M. Eds., John Wiley and Sons, New York, 1999”.

Como se utiliza en esta 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 55 no estequiométrica del compuesto de fórmula I y un disolvente. Los disolventes de solvatación típicos incluyen, por ejemplo, agua, metanol, etanol, acetona y dimetilformamida.

En aquellos ejemplos en los que un compuesto de la invención posee grupos funcionales ácidos o básicos, se podrían formar distintas sales que son más soluble en agua y/o más adecuadas fisiológicamente que el compuesto parental. Las sales farmacéuticamente aceptables representativas incluyen, pero no se limitan a, las sales alcalinas y 60 alcalino-térreas tales como las de litio, sodio, potasio, calcio, magnesio, aluminio y similares. Las sales se preparan, de forma conveniente, a partir del ácido libre por tratamiento del ácido en disolución con una base, o por exposición del ácido a una resina de intercambio iónico.

65 Están incluidos en la definición de sales farmacéuticamente aceptables, las sales de adición de una base orgánica e inorgánica, relativamente no tóxicas, de los compuestos de la presente invención, por ejemplo, las de amonio, amonio cuaternario y cationes amina, derivadas de bases nitrogenadas suficientemente básicas para formar sales con los compuestos de esta invención (véase, por ejemplo, S.M. Berge *et al.*, “Pharmaceutical Salts”, J. Phar. Sci., 66: 1-

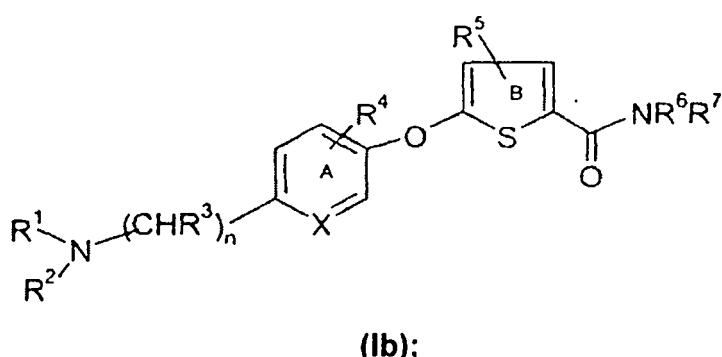
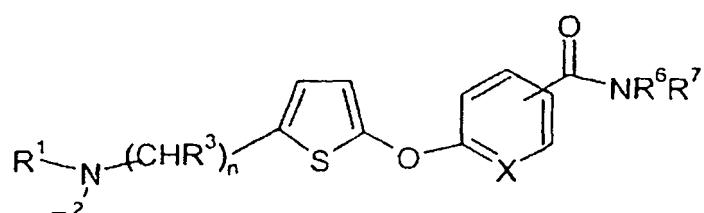
- 19, 1977). Además, el grupo, o grupos, básicos del compuesto de la invención se podría hacer reaccionar con ácidos orgánicos o inorgánicos adecuados para formar sales tales como acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromhidrato, camsilato, carbonato, clavulanato, citrato, cloruro, edetato, edisilato, estolato, esilato, fluoruro, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glucolilarsanilato, hexilresorcinato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yodhidrato, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pantotenato, fosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, tanato, tartrato, tosilato, trifluoroacetato, trifluorometano sulfonato y valerato.
- 10 Un compuesto de la invención, como se ilustra por la fórmula I, podría ocurrir como uno cualquiera de los isómeros de posición, isómeros estereoquímicos o regioisómeros, todos los cuales son objeto de la invención. Determinados compuestos de la invención podrían poseer uno o más centros quirales y, de esta forma, podrían existir en formas ópticamente activas. Del mismo modo, cuando los compuestos contienen un grupo alquenil o alquenileno, existe la posibilidad de formas isoméricas en cis y en trans de los compuestos. Esta invención contempla los isómeros R- y S- y las mezcla de ellos, que incluyen mezclas racémicas, así como mezclas de enantiómeros o isómeros en cis y en trans. Pueden estar presentes átomos de carbono asimétricos adicionales en un grupo sustituyente tal como un grupo alquilo. Se pretende que todos estos isómeros, así como las mezclas de los mismos estén incluidos en la invención. Si se desea un estereoisómero particular, éste se puede preparar por procedimientos conocidos en la técnica mediante el uso de reacciones estereoespecíficas con materiales de partida que contienen los centros asimétricos y están ya resueltos o, alternativamente, por procedimientos que conducen a mezclas de estereoisómeros y a su resolución posterior por procedimientos conocidos. Por ejemplo, se podría hacer reaccionar una mezcla racémica con un enantiómero único de algún compuesto diferente, esto es, un agente de resolución quiral. Esto cambia la forma racémica en una mezcla de estereoisómeros y diastereómeros, debido a que ellos tienen diferentes puntos de fusión, diferentes puntos de ebullición y diferentes solubilidades, y se pueden separar por técnicas convencionales, tales como, por ejemplo, cristalización o 25 cromatografía.
- 15

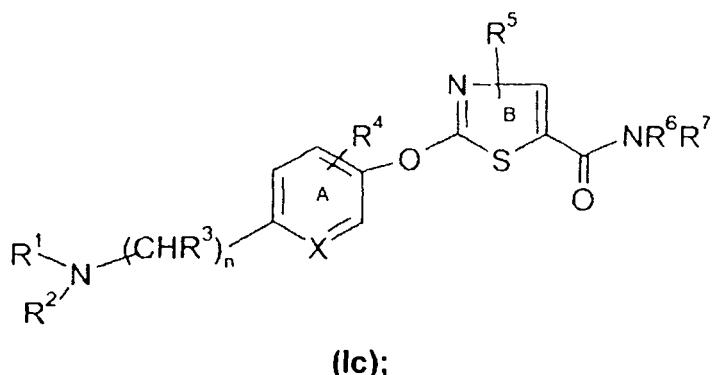
El compuesto, o compuestos, de la presente invención han mostrado efectos anorexígenos y, así, son útiles como supresores del apetito bien en una terapia sencilla o bien junto con ejercicio y/o otras medicaciones efectivas supresoras del apetito o de pérdida de peso.

- 30 La eficacia de los compuestos de la presente invención se ha mostrado por su actividad en distintos modelos, que incluyen un SPA, ensayos de unión GTP gamma S, y un ensayo de unión *ex-vivo* a un receptor de opioides.

Formas de realización preferidas

- 35 Un compuesto de fórmula I existe, preferentemente, como una base libre o como una sal farmacéuticamente aceptable. Se prefiere una sal farmacéuticamente aceptable, siendo la sal la sal clorhidrato, la bisulfato, la sal mesilato o la sal de ácido oxálico del compuesto de fórmula I.
- 40 Las formas de realización preferidas del compuesto de fórmula I incluyen las subestructuras Ia, Ib y Ic como se muestra a continuación:





Grupos R³ y R^{3'} preferidos

Un grupo R³ preferido es hidrógeno. Un grupo R^{3'} preferido se selecciona entre hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, fenilo y bencilo.

Grupos R⁴ preferidos

Un grupo R⁴ preferido se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, halo, alquilo C₁-C₅, haloalquilo C₁-C₅, alcoxi C₁-C₅, alquilamino C₁-C₅, fenilo, alquilfenilo C₁-C₅, alquilcicloalquilo C₁-C₅ y tioalquilo C₁-C₅. Es más preferido un grupo R⁴ seleccionado entre el grupo constituido por hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, bromo, cloro, flúor, trifluorometilo, metoxi, etoxi, tiometilo, fenilo y bencilo. El grupo R⁴ más preferido se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, flúor, cloro, bromo, trifluometilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi y bencilo.

Aunque los grupos R⁴ y R⁵ podrían existir como múltiples sustituyentes en sus sustratos respectivos del anillo, una forma de realización preferida de la invención implica compuestos en los que cada uno de los R⁴ y R⁵, cuando están presentes, están sustituidos de forma sencilla o doble en sus sustratos respectivos del anillo.

Grupos R⁵ preferidos

Un grupo R⁵ preferido se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, halo, alquilo C₁-C₅, haloalquilo C₁-C₅, alcoxi C₁-C₅, alquilamino C₁-C₅, fenilo, alquilfenilo C₁-C₅, alquilcicloalquilo C₁-C₅ y tioalquilo C₁-C₅. Es más preferido un grupo R⁵ seleccionado entre el grupo constituido por hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, bromo, cloro, flúor, trifluorometilo, metoxi, etoxi, tiometilo, fenilo y bencilo. El grupo R⁵ más preferido se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, flúor, bromo, cloro, trifluometilo, metoxi, etoxi, trifluorometoxi y bencilo.

Grupos R⁶ y R⁷ preferidos

Los grupos R⁶ y R⁷ preferidos se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por hidrógeno, metilo, etilo, propilo, pentilo, isopropilo, fenilo y bencilo. Los grupos R⁶ y R⁷ preferidos son átomos de hidrógeno.

Grupo E preferido

El grupo E más preferido es un átomo de oxígeno (O).

Anillo A preferido

Un anillo A preferido es un fenilo, tiofeno, piridilo, tiazol, imidazol, imidazolina, pirazol, oxazol o isotiazol, siempre que los dos anillos A y B no sea cada uno de ellos de 5 ó 6 miembros.

Anillo B preferido

Un anillo B preferido es un fenilo, piridilo, tiofeno, imidazol, imidazolina, pirazol, oxazol, isotiazol o un anillo tiazol.

Valores preferidos para n y m

Un valor preferido para n es 0, 1, ó 2.

Un valor preferido para m es 1 ó 2 ó 3.

ES 2 312 972 T3

Un valor preferido para y o z es 0 ó 1.

Un valor preferido para p es 0 ó 1.

5 Un valor preferido para k es 0 ó 1.

Un valor preferido para j es 0 ó 1, siempre que k y j no sean simultáneamente igual a 1.

10 Un compuesto preferido es un compuesto seleccionado entre el grupo constituido por:

5-{4-[(3-Metil-butilamino)-metil]-fenoxi}-tiofen-2-carboxamida,

5-{4-[(3,3-Dimetil-butilamino)-metil]-fenoxi}-tiofen-2-carboxamida,

15 5-{4-[(2-Ciclopentil-etylamino)-metil]-fenoxi}-tiofen-2-carboxamida,

5-{4-[(3-Etil-pentilamino)-metil]-fenoxi}-tiofen-2-carboxamida,

20 5-{4-[(Ciclohexilmetil-amino)-metil]-fenoxi}-tiofen-2-carboxamida,

5-(4-{{2-(4-Fluoro-fenil)-etylamino}-metil}-fenoxi)-tiofen-2-carboxamida,

25 5-{2-Cloro-4-[(3-metil-butilamino)-metil]-fenoxi}-tiofen-2-carboxamida,

5-{2-Cloro-4-[(3,3-dimetil-butilamino)-metil]-fenoxi}-tiofen-2-carboxamida,

30 5-(2-Cloro-4-{{2-(4-fluoro-fenil)-etylamino}-metil}-fenoxi)-tiofen-2-carboxamida,

5-{2-Fluoro-4-[(3-metil-butilamino)-metil]-fenoxi}-tiofen-2-carboxamida,

5-{4-[(3,3-Dimetil-butilamino)-metil]-2-fluoro-fenoxi}-tiofen-2-carboxamida,

35 5-(2-Fluoro-4-{{2-(4-fluoro-fenil)-etylamino}-metil}-fenoxi)-tiofen-2-carboxamida,

5-{2-Metoxi-4-[(3-metil-butilamino)-metil]-fenoxi}-tiofen-2-carboxamida,

5-(4-{{2-(4-Fluoro-fenil)-etylamino}-metil}-2-metoxi-fenoxi)-tiofen-2-carboxamida,

40 4-{5-[(3-Metil-butilamino)-metil]-tiazol-2-iloxi)-benzamida,

3-Metoxi-4-{{5-[(3-metil-butilamino)-metil]-tiazol-2-iloxi)-benzamida,

4-{5-[(3,3-Dimetil-butilamino)-metil]-tiazol-2-iloxi)-benzamida,

45 4-(5-{{2-(4-Fluoro-fenil)-etylamino}-metil}-tiazol-2-iloxi)-benzamida,

4-(5-{{2-(4-Fluoro-fenil)-etylamino}-metil}-tiazol-2-iloxi)-3-metoxibenzamida,

50 4-{5-[(Ciclohexilmetil-amino)-metil]-tiazol-2-iloxi)-benzamida,

2-(4-Pentilaminometil-fenoxi)-tiazol-5-carboxamida,

2-{4-[(3-Metil-butilamino)-metil]-fenoxi}-tiazol-5-carboxamida,

55 2-{4-[(3,3-Dimetil-butilamino)-metil]-fenoxi}-tiazol-5-carboxamida,

2-(4-{{2-(4-Fluoro-fenil)-etylamino}-metil}-fenoxi)-tiazol-5-carboxamida,

60 2-{2-Cloro-4-[(3-metil-butilamino)-metil]-fenoxi}-tiazol-5-carboxamida,

2-{2-Fluoro-4-[(3-metil-butilamino)-metil]-fenoxi}-tiazol-5-carboxamida

65 2-{2-Metil-4-[(3-metil-butilamino)-metil]-fenoxi}-tiazol-5-carboxamida

2-{2-Metoxi-4-[(3-metil-butilamino)-metil]-fenoxi}-tiazol-5-carboxamida

4-[5-(2,6-Dimetil-morfolin-4-ilmetil)-tiazol-2-iloxi)-benzamida,

ES 2 312 972 T3

4-{5-[(3-Metoxi-propilamino)-metil]-tiazol-2-iloxi)-benzamida,

4-{4-Cloro-5-[(3-metil-butilamino)-metil]-tiazol-2-iloxi)-benzamida,

5 4-(5-Butilaminometil-4-cloro-tiazol-2-iloxi)-benzamida,

10 4-{4-Cloro-5-[(3,3-dimetil-butilamino)-metil]-tiazol-2-iloxi)-benzamida,

15 4-[5-(Fenetilamino-metil)-tiofen-2-iloxi)-benzamida,

20 4-{5-[(3-Metil-butilamino)-metil]-tiofen-2-iloxi)-benzamida,

25 4-{5-[(2-(3-Fluorofenil)-etilamino)-metil]-tiofen-2-iloxi)-benzamida,

4-{5-[(2-Ciclopentil-etilamino)-metil]-tiofen-2-iloxi)-benzamida,

30 4-{5-[(2-Tiofen-2-il-etilamino)-metil]-tiofen-2-iloxi)-benzamida,

35 4-{5-[(3,3-Dimetil-butilamino)-metil]-tiofen-2-iloxi)-benzamida,

40 Clorhidrato de 3-metoxi-4-[5-(fenetilamino-metil)-tiofen-2-iloxi]-benzamida,

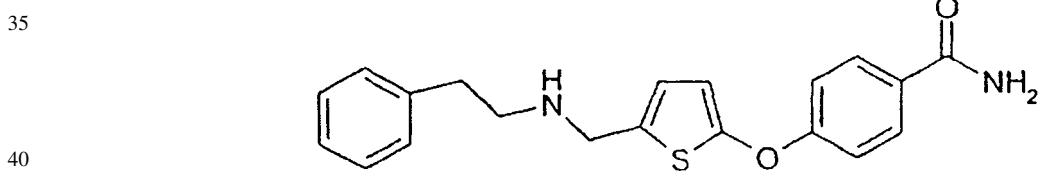
45 Clorhidrato de 3-metoxi-4-{5-[(3-metil-butilamino)-metil]-tiofen-2-iloxi)-benzamida,

50 Clorhidrato de 4-[5-(2-fenetilamino-etyl)-tiofen-2-iloxi]-benzamida,

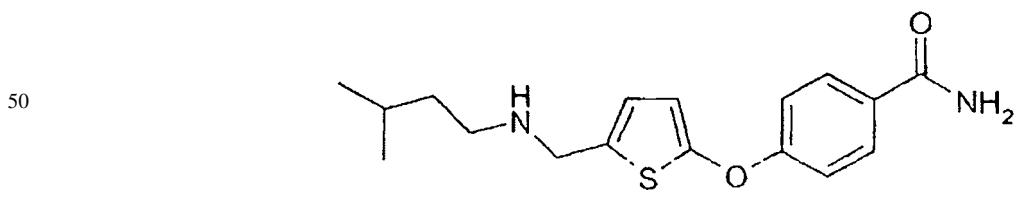
o una sal, solvato, enantiómero, diastereómero y mezcla diastereomérica del mismo, farmacéuticamente aceptable.

55 Un compuesto más preferido de la invención es un compuesto seleccionado entre el grupo constituido por:

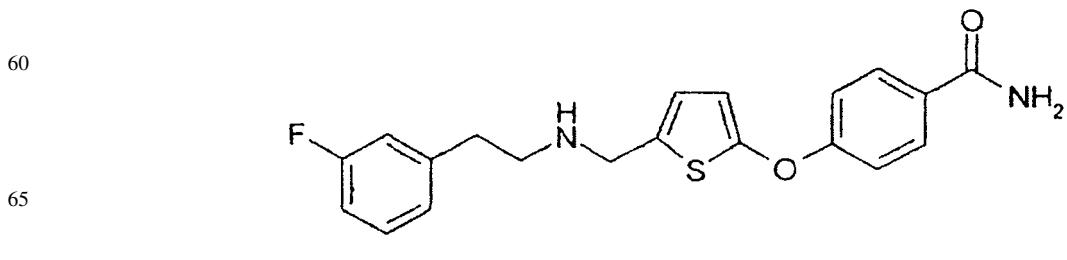
4-[5-(Fenetilamino-metil)-tiofen-2-iloxi]-benzamida,



45 4-{5-[(3-Metil-butilamino)-metil]-tiofen-2-iloxi)-benzamida,

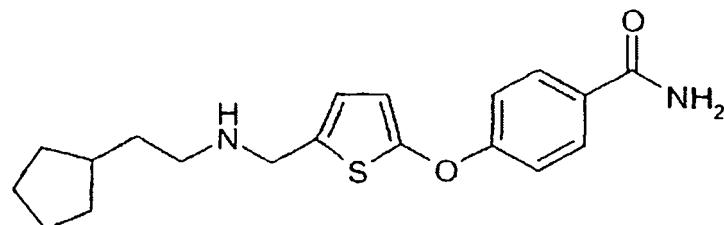


4-(5-{[2-(Fluorofenil)-etilamino]-metil}-tiofen-2-iloxi)-benzamida,



4-{5-[(2-Ciclopentil-etylamino)-metil]-tiofen-2-iloxi}-benzamida,

5



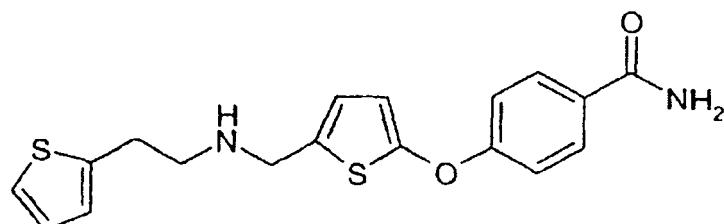
10

,

15

4-{5-[(2-Tiofen-2-il-etylamino)-metil]-tiofen-2-iloxi}-benzamida,

20



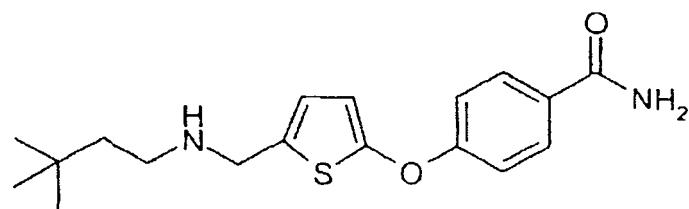
25

,

30

4-{5-[(3,3-Dimetil-butilamino)-metil]-tiofen-2-iloxi}-benzamida,

35

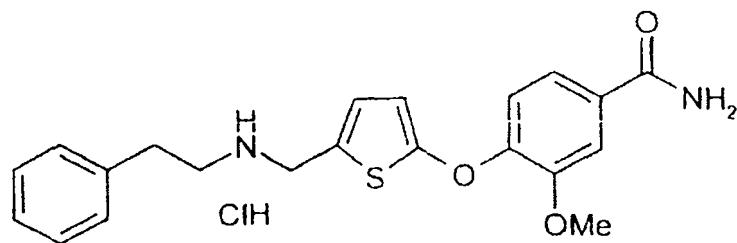


,

40

Clorhidrato de 3-metoxi-4-{5-(fenetilamino-metil)-tiofen-2-iloxi}-benzamida,

45



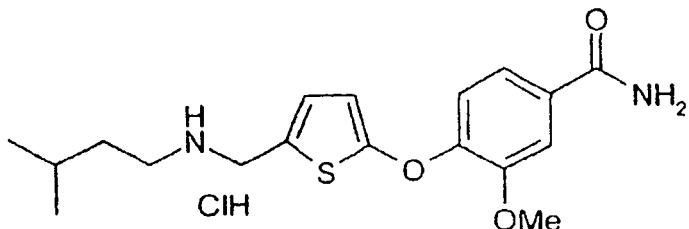
50

,

55

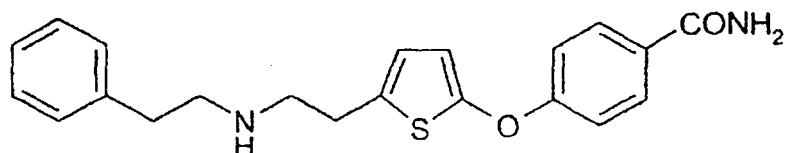
Clorhidrato de 3-metoxi-4-{5-[(3-metil-butilamino)-metil]-tiofen-2-iloxi}-benzamida,

60

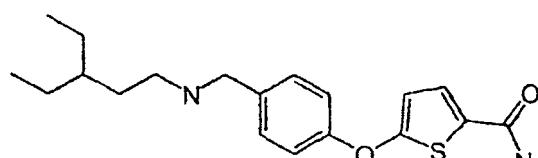


,

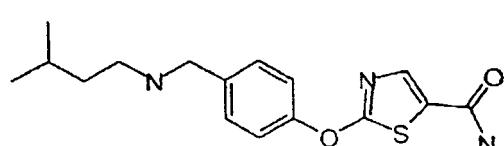
Clorhidrato de 4-[5-(2-fenetilamino-ethyl)-tiofen-2-iloxi]-benzamida,



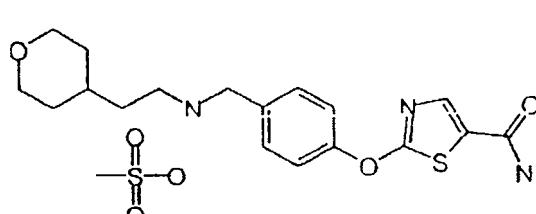
10 5-{4-[(3-Etilpentilamino)-metil]-fenoxi}-tiofen-2-carboxamida,



20 2-{4-[(3-Metilbutilamino)-metil]-fenoxi}-tiazol-2-carboxamida,



30 Metanosulfonato de 2-(4-{|2-(tetrahidropiran-4-il)-etilamino|-metil}-fenoxi)-tiazol-5-carboxamida,

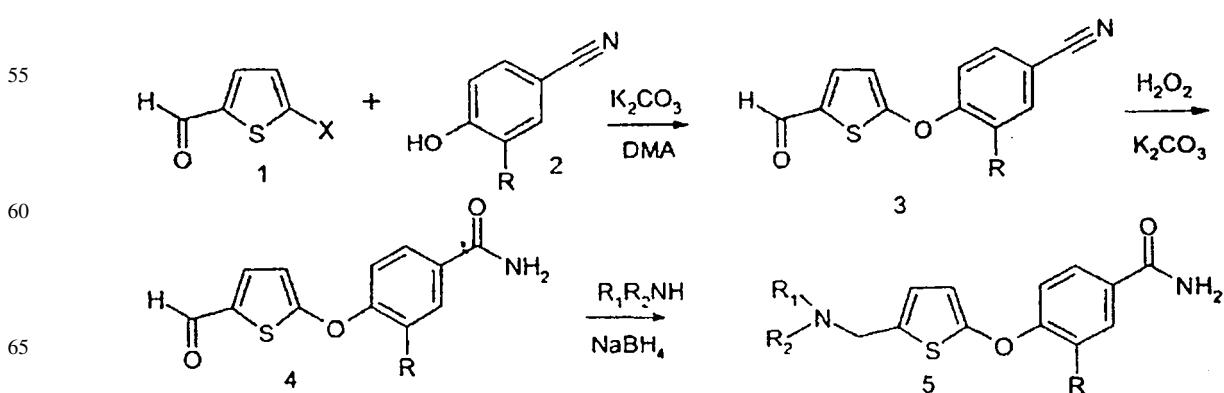


40 y una sal, solvato, enantiómero, diastereómero o mezcla diasteriomérica del mismo, farmacéuticamente aceptable.

45 *Preparación de los compuestos de la invención*

En un protocolo típico, se utiliza un carbaldehído, opcionalmente sustituido, por ejemplo el carbaldehído tiofeno, 5-bromo-tiofen-2-carbaldehído (1) en el que X es bromo o un sintón del mismo

50 Esquema 1



ES 2 312 972 T3

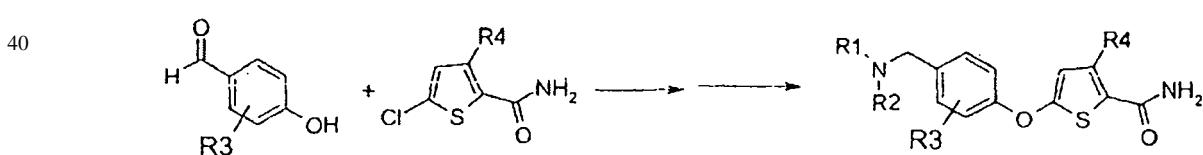
Como se muestra en el Esquema 1, 5-halo-tiofen-2-carbaldehído opcionalmente sustituido (en el que X es un halógeno) se hace reaccionar con 4-hidroxibenzonitrilo opcionalmente sustituido (2), para generar el éter 3, bajo condiciones básicas. Las condiciones básicas incluyen el uso de bases seleccionadas entre bases inorgánicas y orgánicas. Los ejemplos de bases inorgánicas útiles incluyen, pero no se limitan a, carbonato potásico, carbonato sódico, hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato cálcico o carbonato de cesio. Los ejemplos de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a, hexametil disilazida de potasio, n-butil litio, hidruro sódico, hexametil fósforo triamina (HMPT), y similares. Las condiciones básicas se complementan por la presencia de un disolvente, preferentemente un disolvente orgánico. Los disolventes orgánicos preferidos incluyen disolventes prócticos o disolventes apróticos polares. Los disolventes más preferidos incluyen DAM (dimetilacetamida), dimetilformamida, metanol, dimetilsulfóxido. Una condición de reacción básica más preferida implica el uso de carbonato potásico en dimetilacetamida a temperaturas de aproximadamente 80 a 100°C. Determinadas reacciones podrían requerir condiciones de reflujo mientras que otras podrían requerir temperaturas inferiores dependiendo de los sustratos particulares.

El compuesto nitrilo 3 se convierte a la carboxamida 4 por procedimientos de hidrólisis conocidos por cualquier experto en la técnica. Por ejemplo, el compuesto de fórmula 3 se hace reaccionar con carbonato potásico u otra base adecuada, en presencia de peróxido de hidrógeno, en un disolvente orgánico adecuado, esto es, DMSO o DMF. El compuesto amida resultante 4 se somete a aminación reductiva con una amina sustituida adecuada. La aminación reductiva se podría realizar en dos etapas o en una etapa única dependiendo de la estabilidad de la imina intermedia. Normalmente, se hace reaccionar al compuesto 4 con una amina primaria o secundaria en metanol como disolvente. Se podrían añadir tamices moleculares para aumentar la eficacia de la reacción de aminación. En una segunda etapa, el agente reductor, normalmente borohidruro sódico u otro agente reductor hidruro, se añade a la mezcla de reacción. El progreso de la reacción se podría monitorizar por TLC, HPLC, HPLC-MS u otra técnica analítica conocida por un experto en la técnica, para determinar si cada una de las etapas se ha completado sustancialmente y el tiempo en el que se debe realizar la adición del siguiente reactivo. La aminación reductiva del compuesto 4 resulta en el compuesto de fórmula 5, que es en sí mismo un compuesto de la invención. Se podrían preparar análogos de los compuestos 3 y 5 que tengan uno o más grupos sustituyentes R, usando los materiales de partida sustituidos de forma apropiada o por interconversión de la funcionalidad del sustituyente, es decir, conversión de un sustituyente susceptible de reacciones intermedias, esto es, conversión de un grupo protegido o síntón al sustituyente deseado en una etapa posterior.

Un protocolo alternativo, ilustrado en el esquema 2, es el uso del material de partida carboximida para preparar, por ejemplo, compuestos en los que el anillo B es un anillo tiofenil o un anillo heterocíclico de cinco-miembros similar.

35

Esquema 2



50

El uso del material de partida carboximida es particularmente preferido para los compuestos de la invención en los que el anillo B es un grupo tiofenilo o tiazolilo. La carboxamida se podría introducir como parte del material de partida cuando los sustitutos apropiados para el anillo B estén disponibles comercialmente, o se podría preparar mediante procedimientos conocidos o modificaciones conocidas de los mismos. El éter formado inicialmente se somete a aminación reductiva en la funcionalidad aldehído para dar lugar al producto amina (Esquema 2).

55

60

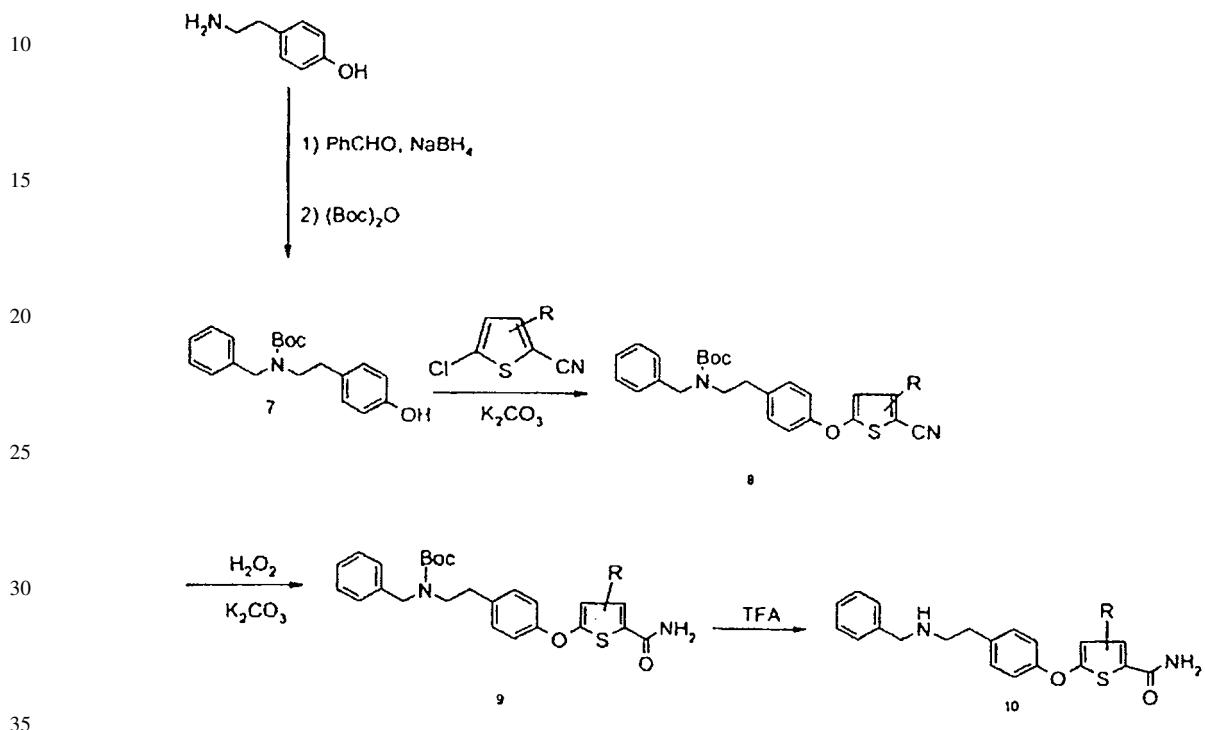
65

ES 2 312 972 T3

En el Esquema 3 se proporciona un protocolo modificado, en el que la reacción de desplazamiento nucleófilo para formar el enlace éter se realiza después de la instalación de la cadena lateral amino.

5

Esquema 3



Bajo este protocolo, un aminofenol sustituido de forma apropiada se somete a aminación reductiva con un benzoaldehído, opcionalmente sustituido. La aminación reductiva se lleva a cabo en presencia de borohidruro sódico o de otro agente reductor y de una base adecuada. Se usa anhídrido de butoxicarbonil terciario (Boc anhídrido) para generar protección de la amina libre incipiente como la amina protegida por Boc. El compuesto fenoxi resultante 7 se hace reaccionar, posteriormente, con una fuente del anillo B tal como, por ejemplo, un halógeno tiofenil nitrilo no sustituido o sustituido de forma apropiada, o una carboxamida, o un sínton de los mismos. El acoplamiento de las fuentes de los anillos A y B se realiza bajo condiciones básicas para generar el éter 8 del ejemplo anterior. En la etapa siguiente, el grupo nitrilo, si está presente como en este ejemplo, se hidroliza a carboxamida como se discutió previamente. El grupo protector se podría eliminar utilizando ácido trifluorocético o ácido clorhídrico, usando procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. Una persona experta en la técnica se dará cuenta de que los análogos sustituidos de forma apropiada del compuesto 10, se podrían preparar comenzando con materiales de partida sustituidos de forma apropiada, o sustitutos de los mismos, que se podrían convertir a los sustituyentes deseados.

55

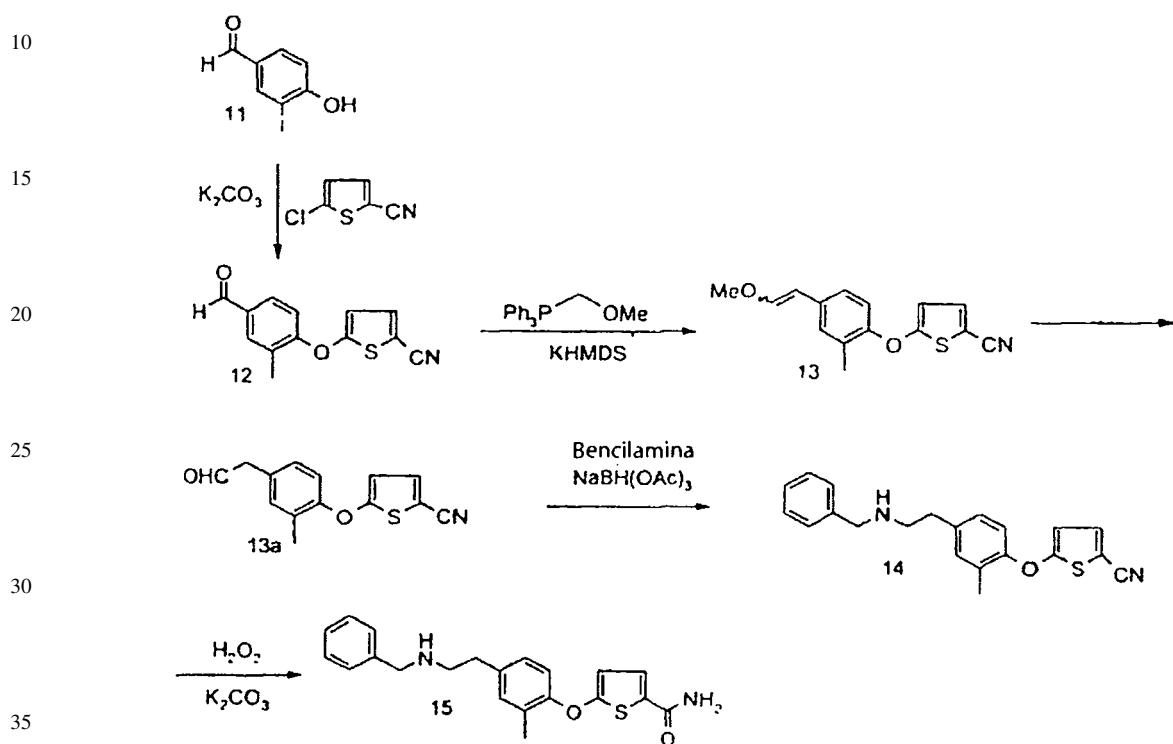
60

65

Los compuestos de fórmula I que tienen longitudes de cadena alquilo diferentes en la cadena lateral amino, se podrían preparar, en un ejemplo, mediante reacciones de elongación del carbonilo. Un ejemplo es una reacción de tipo Wittig modificada, como se muestra en el Esquema 4.

5

Esquema 4



40 El protocolo del Esquema 4 y las variaciones conocidas del mismo, permiten la manipulación de la cadena lateral
amino en longitud de la cadena y/o sustituyentes. Bajo este protocolo, se hace reaccionar 4-hidroxi benzaldehído,
sustituido opcionalmente, por ejemplo, el compuesto 11 se hace reaccionar con un compuesto nitrilo con un anillo de
5-miembros, opcionalmente sustituido, que tenga un grupo saliente adecuado, por ejemplo 5-cloro-2-cianotiofeno. El
producto 12, o un análogo del mismo, se somete posteriormente a una reacción de elongación del carbonilo tal como,
por ejemplo, la reacción de Wittig y variaciones de la misma (véase "Organophosphorus Agents in Organic Synthesis,
J.I.G. Cadogan, Ed., Academic Press, London, 1979; véase también, J. March, Advanced Organic Chemistry, 3rd
Edition, Wiley Interscience, New York, 1995)". En el ejemplo dado, el aldehído 12 se hace reaccionar con cloruro
de metoximetil trifenilfosfonio (disponible en Aldrich Chemical Company, Milwaukee, EE.UU) utilizando una base
fuerte tal como, por ejemplo, KHMDS (hexametil disilazida de potasio), n-butil litio, sec-butil litio y similares, para ge-
nerar la aparición del carbánion. El éter vinilmétílico 13 resultante se hidroliza utilizando un ácido fuerte, por ejemplo,
ácido p-toluenosulfónico, HCl o ácido sulfúrico, para generar el nuevo aldehído 13a. Posteriormente, el aldehído 13a
se hace reaccionar con una amina adecuada, seguido por reducción, para generar el producto de aminación reductiva
14. Los detalles de cada etapa en los esquemas revelados en esta memoria se proporcionan en la sección experimental,
o se podrían encontrar en los textos de síntesis orgánica de referencia, o son conocidos por los expertos en la técnica.
Algunas reacciones, tales como la formación de la especie iluro por la reacción de Wittig y reacciones relacionadas, se
realizan mejor a temperaturas reducidas que oscilan entre aproximadamente -10°C y aproximadamente -80°C. Otras
reacciones se realizan mejor a temperaturas elevadas que oscilan entre aproximadamente 30°C y aproximadamente
150°C, y todavía otras reacciones se realizan mejor a la temperatura ambiente que oscila entre aproximadamente 15°C
y aproximadamente 30°C.

60

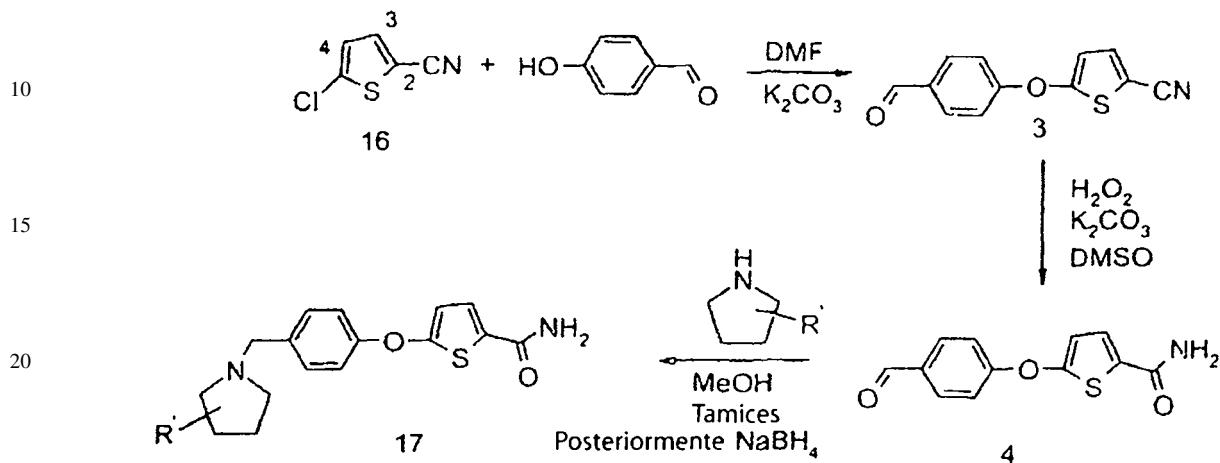
65

ES 2 312 972 T3

Los compuestos de la invención, en los que los grupos R¹ y R² se combinan entre sí y con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo que contiene nitrógeno, se podrían preparar, por ejemplo, según el Esquema 5.

5

Esquema 5



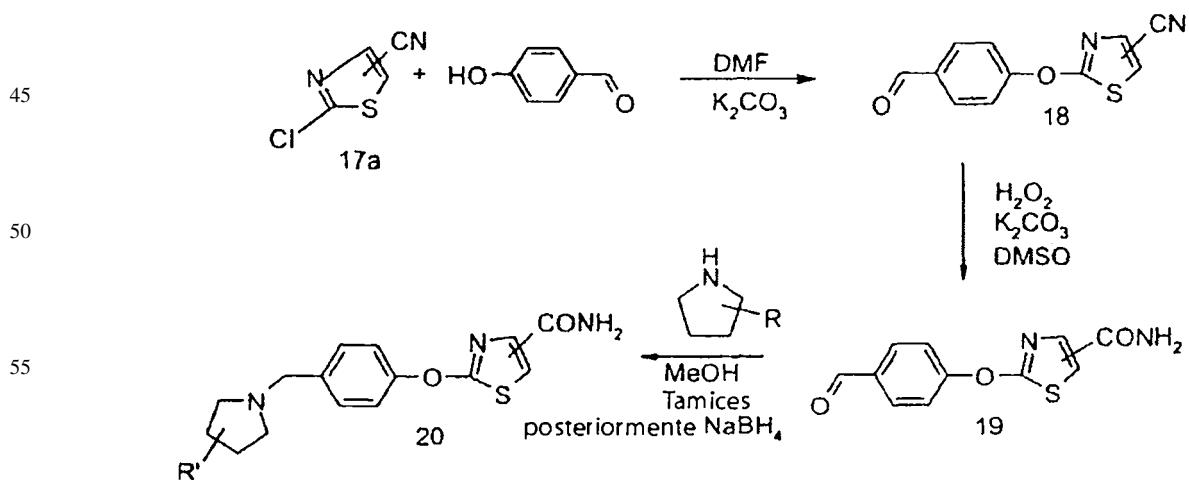
Según el Esquema 5, la aminación reductiva del aldehído con amina se lleva a cabo usando una amina cíclica que tenga el tamaño del anillo y/o los sustituyentes deseados. Por ejemplo, la reacción de una amina cíclica sustituida opcionalmente, esto es, pirrolidina opcionalmente sustituida (mostrada) con el aldehído 4 resulta en la formación del compuesto 17, en el que R¹ y R² se combinan para formar la amina heterocíclica que contiene el nitrógeno. El material de partida 2-cloro-5-cianotiofeno 16 se podría preparar a partir de la carboxamida correspondiente (2-carboxamido-5-clorotiofeno), que a su vez se podría preparar a partir del análogo ácido carboxílico correspondiente, esto es, el ácido 5-clorotiofeno-2-carboxílico. Los procedimientos para convertir el derivado ácido carboxílico a carboxamida, seguido por deshidratación para formar el nitrilo 16 son conocidos por los expertos en la técnica, están revelados en textos de referencia de química orgánica general, o se revelan parcial o totalmente en la sección experimental de esta memoria.

35

De forma similar, los compuestos de fórmula I que tienen anillos heterocíclicos de 5 miembros distintos de tiofeno, se podrían preparar como se muestra en el Esquema 6 (para compuestos tiazol) mediante el uso de otros reactivos con anillo de 5-miembros, sustituidos de forma apropiada.

40

Esquema 6



Como se mostró anteriormente, la reacción de desplazamiento nucleófilo del compuesto 17a 2-halotiazol sustituido de forma apropiada o de un hidroxi benzaldehído sustituido opcionalmente, genera el éter 18. El grupo ciano del éter 18 se hidroliza posteriormente bajo condiciones básicas, tal como en presencia de carbonato potásico y peróxido de hidrógeno como promotor, para dar lugar la carboxamida 19. La carboxamida 19 se somete a aminación reductiva para generar la amina 20. El compuesto hidroxi benzaldehído o análogos sustituidos opcionalmente o isómeros de posición del mismo, se podrían obtener a partir de fuentes comerciales o se podrían preparar a partir de materiales de partida comercialmente disponibles. De forma similar, los compuestos tiazolilo, esto es el compuesto 17a, se podría preparar

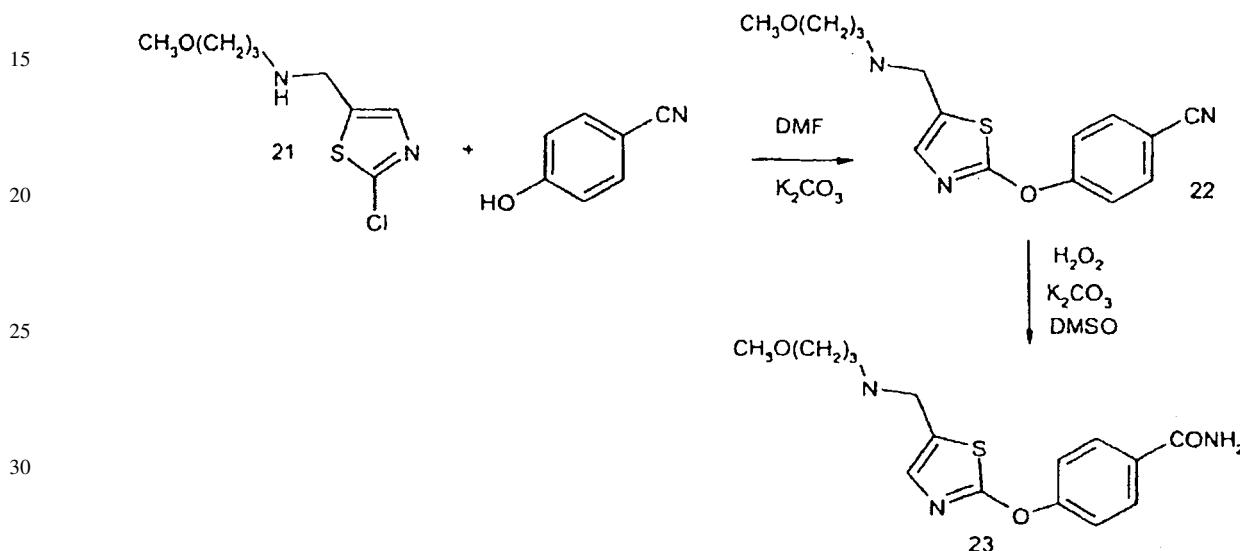
ES 2 312 972 T3

a partir del compuesto litio o halo tiazol correspondiente o de los sintones de los mismos. Por ejemplo, el material de partida 2-cloro-1,3-tiazol-5-carbonitrilo se podría preparar a partir del ácido 2-cloro-1,3-tiazol-5-carboxílico que se podría adquirir en Bionet Research Limited, Cornwall, PL329QZ, Reino Unido.

- 5 En otra forma de realización del procedimiento para la fabricación de compuestos de la invención, la cadena lateral amino se podría introducir como un sustituyente instalado previamente en el anillo A. Por ejemplo, el Esquema 7 muestra la preparación de determinados compuestos de la invención, en los que cada lateral amino se introduce como parte del material de partida que constituye el anillo A.

10

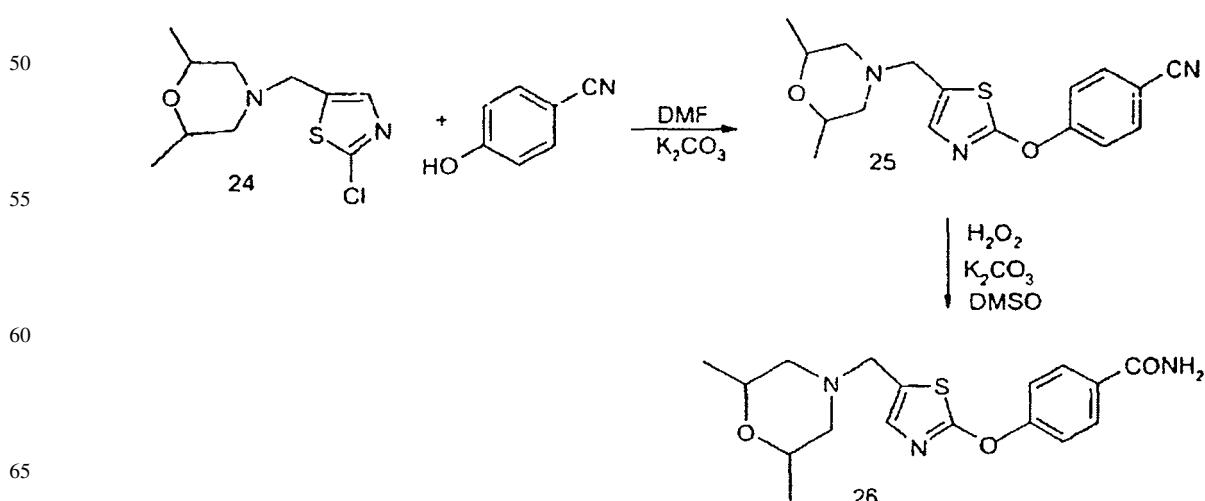
Esquema 7



35 En el Esquema 7, el material de partida 2-cloro-tiazol-5-il-metil)-(3-metoxi-propil)-amina (21) se podría adquirir
 en Key Organics Limited/Bionet Research, Cornwall, RU. Los análogos del material de partida anterior se podrían
 adquirir de forma similar o prepararse utilizando procedimientos conocidos. Las condiciones de reacción y los proce-
 40 dimientos para la reacción de acoplamiento y la hidrólisis posterior del nitrilo a amida se han revelado en la sección
 experimental y son conocidas también por los expertos en la técnica

De forma análoga al procedimiento del Esquema 7, los compuestos en los que los grupos R^1 y R^2 se combinan para formar un heterocírculo que contiene nitrógeno, se podrían preparar también usando grupos amino cílicos, instalados previamente en el anillo A, como se muestra, por ejemplo, en el Esquema 8.

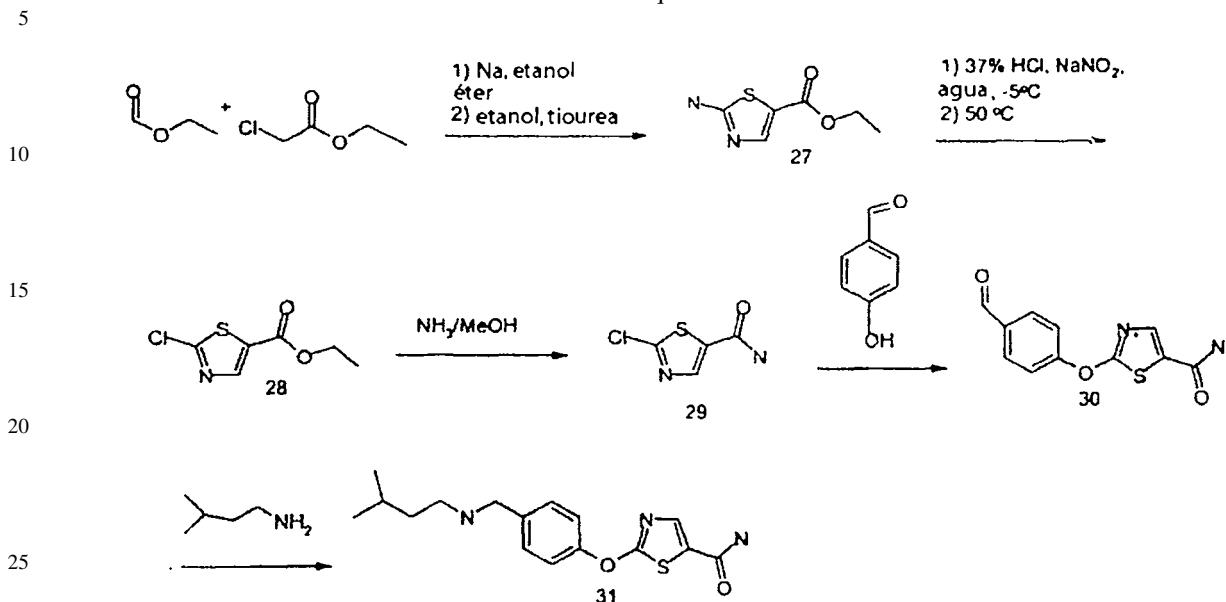
Esquema 8



ES 2 312 972 T3

En un procedimiento alternativo, el material de partida tiazol se podría preparar como se muestra en el Esquema 9 o en variaciones conocidas del mismo.

Esquema 9



La preparación y el uso del material de partida tiazol, según el esquema 9, comienza con una condensación aldol de etilformiato y etilcloroacetato. El producto de condensación aldol intermedio se hace reaccionar con tiourea para generar el compuesto aminotiazol (27). La reacción se realiza a temperaturas que oscilan entre aproximadamente 70 y 90°. El aminotiazol (27) se convierte al compuesto clorotiazol por diazotización seguida por cloración, como en la reacción de Sandmeyer (véase "Name Reactions and Reagents in Organic Synthesis" por Bradford P. Mundy and Michael Ellerd, John Wiley and Sons Publishers, New York, NY 1988). El clorotiazol etil éster resultante (28) se amina mediante burbujeo de un exceso de amoniaco en una disolución metanólica fría del compuesto 28 para generar la carboxamida (29). La reacción se lleva a cabo en un recipiente a presión y se podría calentar hasta aproximadamente de 30 a 60°C, durante 1 a 4 h o según sea apropiado para completar la reacción. También se ha observado que el uso de tamices moleculares facilita la reacción a bajas temperaturas. El carboxamido clorotiazol (29) se hace reaccionar posteriormente con, por ejemplo 4-hidroxibenzaldehído, para generar el enlace éter. Dependiendo del anillo deseado, se podría usar un compuesto hidroxi carbaldehído, sustituido de forma apropiada, que lleve el anillo deseado, para formar el enlace éter. La formación del enlace éter se ha discutido previamente. El compuesto éter (30) se podría someter a aminación reductiva en el grupo carbonilo con un compuesto amino deseado, por ejemplo isopentil amina, para generar el compuesto deseado (31). Los procedimientos anteriores y modificaciones menores, conocidas por los expertos en la técnica, son útiles para preparar otros compuestos de la invención.

Procedimiento de uso de la invención

Como se apuntó anteriormente, los compuestos de la presente invención son útiles para bloquear el efecto de los agonistas en los receptores de opioides mu, kappa y/o delta. Por ello, la presente invención proporciona también un procedimiento para bloquear un receptor mu, kappa, delta, o un receptor por combinación de los mismos (heterodímero) en mamíferos.

El término "dosis bloqueadora de receptor", como se usa en esta memoria, significa una cantidad de un compuesto de fórmula I necesaria para bloquear, de forma efectiva, un receptor mu, kappa o delta, o un receptor por combinación de los mismos (heterodímero), tras la administración a un mamífero que requiere el bloqueo de un receptor mu, kappa o delta, o de un receptor por combinación de los mismos (heterodímero).

Los compuestos de fórmula I, o las combinaciones de los mismos, son efectivos a lo largo de un amplio intervalo de dosificaciones. Por ejemplo, las dosificaciones por día estarán normalmente en el intervalo de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal. En el tratamiento de seres humanos adultos, se prefiere el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 50 mg/kg, en dosis individuales o divididas. Sin embargo, se entenderá que un médico determinará la cantidad de compuesto que se va a administrar realmente, a la vista de las circunstancias relevantes que incluyen la afección que se va a tratar, la elección del compuesto que se va a administrar, la edad, el peso y la respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente y la ruta de administración elegida y, por lo tanto, los intervalos de dosificación anteriores no pretenden limitar el alcance de la invención de ningún modo. El compuesto, o compuestos, de la invención se podrían administrar por distintas rutas tal como oral, transdérmica, subcutánea, sublingual, intranasal, intramuscular e intravenosa.

ES 2 312 972 T3

5 Se ha mostrado que distintas funciones fisiológicas están sometidas a, o influidas por, la acción de los receptores mu, kappa o delta, o un receptor por combinación (heterodímero) en el cerebro. Por ello, se piensa que los compuestos de la presente invención tienen capacidad para tratar en mamíferos distintos trastornos asociados con estos receptores o con combinaciones de ellos, tales como los trastornos de la alimentación, sobredosis de opioides, depresión, tabaquismo, alcoholismo, disfunción sexual, choque, ictus, daño espinal y traumatismo en la cabeza. Por ello, la presente invención proporciona también procedimientos para el tratamiento de los trastornos anteriores, mediante el bloqueo del efecto de los agonistas de los receptores mu, kappa, delta, o de un receptor por combinación de los mismos (heterodímero).

10 10 Se ha encontrado que los compuestos de la presente invención presentan una actividad significativa en un ensayo de unión al receptor de opioides que mide la capacidad de los compuestos para bloquear a los receptores mu, kappa, delta, o a un receptor por combinación de los mismos (heterodímero).

Ensayo de unión de GTP- γ -S

15 15 Se desarrolló un formato de ensayo de centelleo por proximidad (SPA) basado en GTP- γ -S³⁵, en base a formatos de ensayo previos de receptores de opioides (Emmerson *et al.*, J. Pharm. Exp. Ther. 278, 1121, 1996; Horng *et al.*, Society for Neuroscience Abstracts, 434.6, 2000) y muscarínicos (DeLapp *et al.*, JPET 289, 946, 1999). Las membranas se resuspendieron en 20 mM HEPES, 100 mM NaCl, 5 mM MgCl₂, 1 mM DTT y 1 mM EDTA. Se añadieron cincuenta 20 (50) ml de GTP- γ -[35S], compuesto, suspensión de membranas (20 microgramos/pocillo) y bolas SPA recubiertas de aglutinina de germen de trigo (1 mg/pocillo) a placas de ensayo de 96 pocillos de fondo claro. Se añadió GDP (200 mM) a la disolución de membranas antes de su adición a las placas de ensayo. Las placas se sellaron y se incubaron durante cuatro horas a temperatura ambiente y, posteriormente, se colocaron en un refrigerador durante toda la noche para permitir que las bolas sedimentaran. Se determinó que la estabilidad de la señal a 4°C era superior a 60 horas. 25 25 Las placas se calentaron a temperatura ambiente y se contaron en un contador de centelleo Wallac Microbeta. Para los ensayos de antagonistas, se añadieron agonistas específicos a las concentraciones siguientes: (MOR) DAMGO 1 micromolar, (DOR) DPDPE 30 nM, (KOR) U69593 300 nM. Se determinaron las Kb por la ecuación de Cheng-Prusoff (véase Cheng and Prusoff, Biochem. Pharmacol. 22, 3099, 1973).

30

TABLA 1

Antagonismo in vitro de GTP- γ -S

35	Ejemplo nº	Kb (nM)		
		Mu	Kappa	Delta
40	1	0,6	4,6	3,3
	2	3,7	2,2	19,4
	3	0,6	3,9	1,6
	4	0,6	1,0	2,7
45	5	0,6	1,4	2,4
	6	5,7	-	13,7
	7	0,3	4,0	1,3
	8	4,7	3,2	40,5

Formulación

55 55 Un compuesto de la invención se presenta, preferentemente, en forma de una formulación farmacéutica que comprende un portador, diluyente o excipiente, farmacéuticamente aceptable, y un compuesto de la invención. Estas composiciones contendrán de aproximadamente el 0,1 por ciento en peso a aproximadamente el 90,0 por ciento en peso del compuesto de la invención (ingrediente activo). Por ello, la presente invención proporciona también formulaciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y un portador, diluyente o excipiente, farmacéuticamente aceptable, para éstas. 60

65 65 En la fabricación de las composiciones de la presente invención, normalmente, el ingrediente activo se mezclará con un portador, o se diluirá mediante un portador, o se encerrará dentro de un portador, que podría estar en forma de cápsula, sobre, papel u otro contenedor. Cuando el portador sirve como un diluyente, podría ser un material sólido, semi-sólido o líquido que actúe como un vehículo, excipiente o medio para el ingrediente activo. Así, la composición puede estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas para chupar, sobres, sellos, elixires, emulsiones, disoluciones, jarabes, suspensiones, aerosoles (como un medio sólido o en un líquido) y cápsulas de gelatina dura y blanda.

Los ejemplos de los portadores, excipientes y diluyentes adecuados, incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma de acacia, fosfato cálcico, alginatos, silicato cálcico, celulosa microcristalina, polivinil-pirrolidona, celulosa, tragacanto, gelatina, jarabe, metil celulosa, metil- y propilhidroxibenzoatos, talco, estearato de magnesio, agua y aceite mineral. Las formulación podrían incluir también agentes humectantes, emulsionantes y de resuspensión, agentes conservantes, agentes edulcorantes o agentes aromatizantes. Las formulaciones de la invención se podrían formular de forma que proporcionen una liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo después de la administración al paciente, mediante el empleo de procedimientos muy conocidos en la técnica.

Idealmente, para la administración oral, el ingrediente activo, un compuesto de esta invención, podría estar mezclado con portadores y diluyentes y moldeado en comprimidos o encerrado en cápsulas de gelatina.

Las composiciones se formulan preferentemente en una forma de unidad de dosificación, conteniendo cada dosificación de aproximadamente 1 a aproximadamente 500 mg, más generalmente, de aproximadamente 5 a aproximadamente 300 mg, de ingrediente activo. El término "forma de unidad de dosificación" se refiere a unidades físicamente discretas, adecuadas como dosificaciones unitarias para individuos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo, calculado para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un portador farmacéuticamente adecuado.

Con el fin de ilustrar más completamente la operación de esta invención, se proporcionan los siguientes ejemplos de formulación. Los ejemplos son sólo ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de la invención. Las formulaciones podrían utilizar como ingrediente activo cualquiera de los compuestos de la presente invención.

Formulación 1

Se preparan cápsulas de gelatina dura usando los ingredientes siguientes:

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

Los ingredientes anteriores se mezclan y se rellenan con ellos cápsulas de gelatina dura en cantidades de 460 mg.

Formulación 2

Se generan cápsulas que contienen 20 mg de medicamento cada una, como sigue:

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

Se mezclan el ingrediente activo, la celulosa, el almidón y el estearato de magnesio, se pasan a través de un tamiz U.S. de malla. nº 45 y se rellenan con ellos cápsulas de gelatina dura.

ES 2 312 972 T3

Formulación 3

Se generan cápsulas que contienen 100 mg de ingrediente activo cada una, como sigue:

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

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

Formulación 4

Se generan comprimidos que contienen 10 mg de ingrediente activo cada uno, como sigue:

Compuesto	Cantidad por cápsula (mg)	Concentración en peso (%)
Ingrediente activo	10	10
Almidón	45	45
Celulosa microcristalina	35	35
Polivinilpirrolidona (como una disolución del 10% en agua)	4	4
Carboximetil almidón de sodio	4,5	4,5
Esterato de magnesio	0,5	0,5
Talco	1	1

El ingrediente activo, el almidón y la celulosa se pasan a través de un tamiz U.S. de malla. nº 45 y se mezclan exhaustivamente. La disolución de polivinilpirrolidona se mezcla con los polvos resultantes que, posteriormente, se pasan a través de un tamiz U.S. de malla. nº 14. El gránulo producido de esta forma se seca a 50-60°C y se pasa a través de un tamiz U.S. de malla. nº 18. El carboximetil almidón de sodio, el estearato de magnesio y el talco, previamente pasados a través de un tamiz U.S. de malla. nº 60, se añaden posteriormente a los gránulos, que después del mezclado, se comprimen en una máquina generadora de comprimidos para dar lugar a un comprimido que pesa 100 mg.

Formulación 5

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

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

Los componentes se mezclan y se comprimen para formar comprimidos que pesan 665 mg cada uno.

ES 2 312 972 T3

Formulación 6

Las suspensiones, que contienen 5 mg de medicamento por 5 ml de dosis cada una, se generan como sigue:

	Compuesto	Cantidad por 5 ml de suspensión (ml)
	Ingrediente activo	5
10	Carboximetil celulosa sódica	50
15	Jarabe	1,25
20	Disolución de ácido benzoico	0,10
	Aroma	se puede determinar
	Color	se puede determinar
	Agua	hasta completar 5 ml

El medicamento se pasa a través de un tamiz U.S. de malla. n° 45 y se mezcla con la carboximetil celulosa sódica y el jarabe para formar una pasta suave. La disolución del ácido benzoico, el aroma y el color se diluye con algo de agua y se añade a la pasta con agitación. Posteriormente, se añade agua suficiente para producir el volumen requerido.

Formulación 7

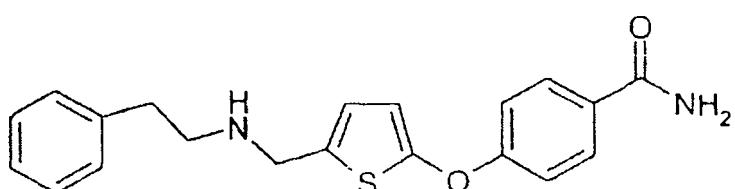
Se prepara una disolución de aerosol que contiene los componentes siguientes:

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

El compuesto activo se mezcla con etanol y la mezcla se añade a una porción del Propelente 22, enfriado a -30°C, y se transfiere a un dispositivo de llenado. La cantidad requerida se alimenta, posteriormente, en un contenedor de acero inoxidable y se diluye adicionalmente con la cantidad restante de propelente. Posteriormente, se ajustan las unidades de la válvula al contenedor.

50 Ejemplo 1

4-[5-(Fenetilamino-metil)-tiofen-2-iloxi]-benzamida

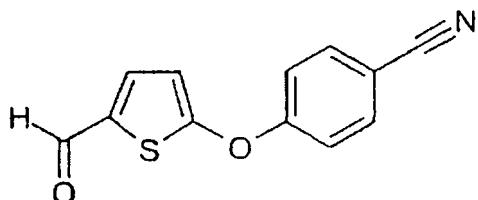


Parte A, Procedimiento A

Preparación de 4-(5-Formil-tiofen-2-iloxi)-benzonitrilo

5

10



15

Se combina 4-hidroxibenzonitrilo (1,89 g, 15,07 mmoles), hidruro sódico (603 mg, 15,07 mmoles) y DMSO (25 ml). Se agita durante 5-10 minutos a temperatura ambiente y posteriormente se añade 5-bromotiofeno-2-carbaldehído (1,5 ml, 12,56 mmoles). La mezcla de reacción se agita a 100°C durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfriá a temperatura ambiente, posteriormente se vierte en agua y se extrae exhaustivamente con éter dietílico (2 x 15 ml). Se secan las fases orgánicas sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran. El producto bruto se purifica mediante chromatografía ultrarrápida usando CH₂Cl₂/hexanos (2/1) como eluyente para proporcionar 500 mg (17%) del compuesto del título.

20

25

Parte A, Procedimiento B

30

35

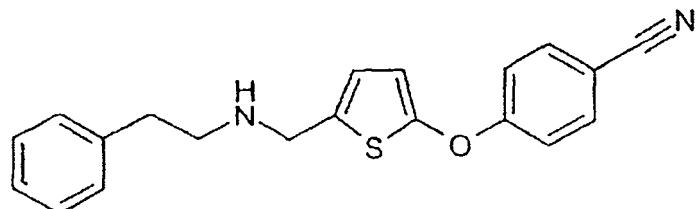
Se combina 4-hidroxibenzonitrilo (1,37 g, 11,5 mmoles), carbonato de cesio (5,1 g, 15,69 mmoles) y dimetilacetamida (DMA) (52 ml). Se agitan durante 5 minutos a temperatura ambiente y posteriormente se añade 5-bromotiofeno-2-carbaldehído (1,25 ml, 10,5 mmoles). La mezcla de reacción se agita a 100°C durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfriá a temperatura ambiente, posteriormente se vierte en agua y se extrae exhaustivamente con éter dietílico (2 x 30 ml). Se secan las fases orgánicas sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran. El producto se purifica mediante chromatografía ultrarrápida usando CH₂Cl₂/hexanos (2/1) como eluyente para proporcionar 772 mg (32%) del compuesto del título.

Parte B, Procedimiento A

Preparación de 4-[5-(Fenetilamino-metil)-tiofen-2-iloxi]-benzonitrilo

40

45



50

55

Se combina 4-(5-formil-tiofen-2-iloxi)-benzonitrilo (200 mg, 0,87 mmoles), (MeO)₃CH (1,2 ml), fenetilamina (0,142 ml, 130% molar) y metanol (1,7 ml). La mezcla resultante se agita durante 3 horas y posteriormente se añade borohidruro de sodio en porciones. Se agita durante unas pocas horas. Posteriormente, se concentra para eliminar el metanol. Se fracciona el residuo resultante entre H₂O (5 ml) y CH₂Cl₂ (7 ml). Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. El producto se purifica mediante chromatografía ultrarrápida [CH₂Cl₂/amoniaco (2,0 M en metanol) 20/1] para proporcionar el compuesto del título (139 mg, 48%).

Parte C, Procedimiento A

60

65

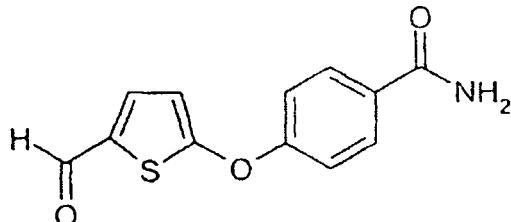
Se combina 4-[5-(fenetilamino-metil)-tiofen-2-iloxi]-benzonitrilo (139 mg, 0,415 mmoles), K₂CO₃ (polvo, 28 mg, 50% molar) y DMSO (4 ml). Se enfriá a 0°C. Se añade peróxido de hidrógeno (0,124 ml) gota a gota. Se agita la mezcla de reacción resultante durante 2,5 horas. Se fracciona la mezcla de reacción entre H₂O (5 ml) y CH₂Cl₂ (3 x 5 ml). Se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. El residuo se purifica a través de una columna SCX con amoniaco (2,0 M en metanol) para proporcionar 105 mg (75%) del compuesto del título. Espectrometría de masas (pulverización de iones): m/z = 353,0 (M+1). ¹H-RMN (Cl₃CD): 7,80 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,34-7,22 (m, 5H), 7,12 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,65 (d, J = 3,37 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 5,96 (bs, 2H), 3,93 (s, 2H), 2,97 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,85 (t, J = 6,5 Hz, 2H).

Parte B, Procedimiento B

Preparación de 4-(5-Formil-tiofen-2-iloxi)-benzamida

5

10

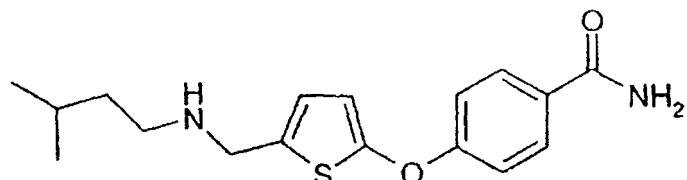


15 Se combina 4-(5-formil-tiofen-2-iloxi)-benzonitrilo (772 mg, 3,36 mmoles), K_2CO_3 (polvo, 232 mg, 50% molar) y DMSO (33 ml). Se enfria a 0°C. Se añade peróxido de hidrógeno (1,01 ml) gota a gota. Se agita la mezcla de reacción resultante durante 3 horas. La mezcla de reacción se vierte sobre H_2O (5 ml). Se agita durante 5 minutos hasta que aparece un precipitado blanco y, posteriormente, se filtra y se seca bajo vacío para proporcionar 663 mg (76%) del compuesto del título. La Parte C sería la reacción de este compuesto intermedio con una amina para generar el compuesto final. El Ejemplo 1 se preparó usando el Procedimiento A; Se utilizó el Procedimiento B para el Ejemplo 2.

Ejemplo 2

25 *4-{[3-Metil-butilamino]-metil}-tiofen-2-iloxi-benzamida*

30



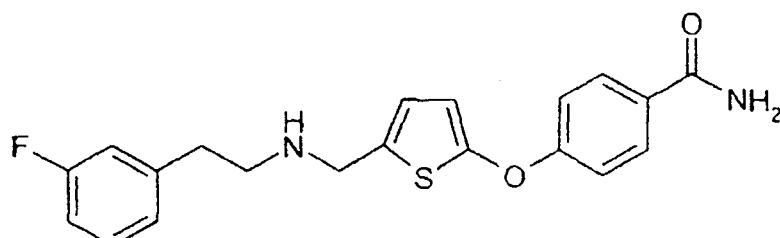
35 Se combina 4-(5-formil-tiofen-2-iloxi)-benzamida (99 mg, 0,40 mmoles) del Ejemplo 1 parte B, procedimiento B, con 3-metil-butilamina (0,056 ml, 0,48 mmoles), ortoformiato de metilo (0,53 ml) y metanol (0,8 ml). La mezcla resultante se agita durante 3 horas y, posteriormente, se añade borohidruro sódico en porciones. Se deja agitar durante unas pocas horas. Posteriormente, se concentra para eliminar el metanol. Se fracciona el residuo resultante entre H_2O (4 ml) y CH_2Cl_2 (6 ml). La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. Se purifica mediante cromatografía ultrarrápida [CH_2Cl_2 /amoniaco (2,0 M en metanol) 20/1] para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 3

45 *4-{[2-(3-Fluorofenil)-etilamino]-metil}-tiofen-2-iloxi-benzamida*

50

55

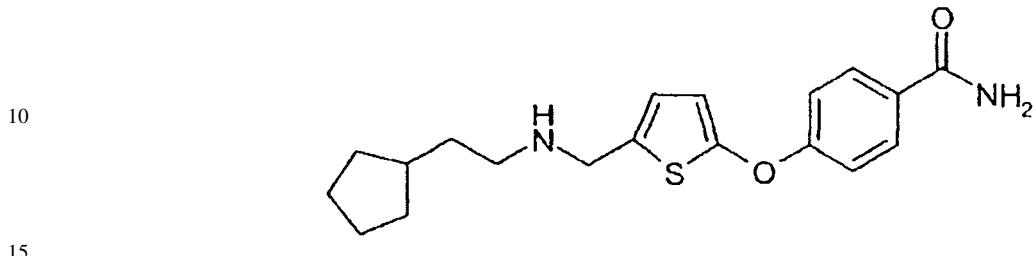


Se combina 4-(5-formil-tiofen-2-iloxi)-benzamida (90 mg, 0,36 mmoles) del Ejemplo 1 parte B, procedimiento B, con 2-(3-fluorofenil)-etilamina (61 mg, 0,44 mmoles), ortoformiato de metilo (0,48 ml) y metanol (0,7 ml). La mezcla resultante se agita durante 3 horas y, posteriormente, se añade borohidruro sódico en porciones. La mezcla de reacción se deja agitar hasta que se completa la reacción, determinado por análisis de TLC o de HPLC. Posteriormente, se concentra para eliminar el metanol. Se fracciona el residuo resultante entre H_2O (4 ml) y CH_2Cl_2 (6 ml). La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. Se purifica mediante cromatografía ultrarrápida [CH_2Cl_2 /amoniaco (2,0 M en metanol) 20/1] para proporcionar el compuesto del título. H-RMN ($CDCl_3$): 7,72 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,21-7,13 (m, 1H), 7,03 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,92-6,80 (m, 3H), 6,56 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,36 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 5,82 (bs, 2H), 3,83 (s, 2H), 2,87 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 2,75 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H).

Ejemplo 4

4-{5-[(2-Ciclopentil-ethylamino)-metil]-tiofen-2-iloxi}-benzamida

5



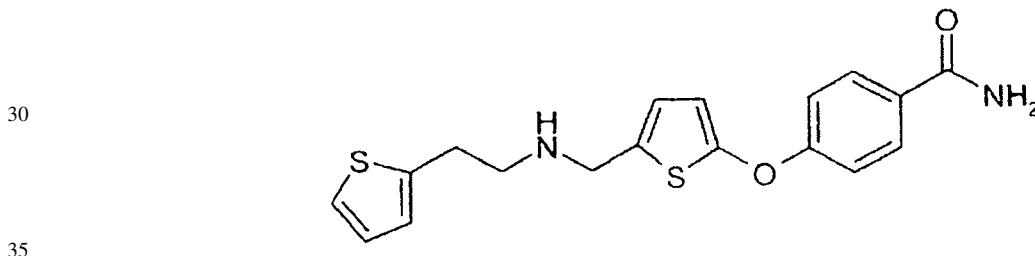
Utilizando un procedimiento similar al del Ejemplo 2, usando 2-ciclopentil-ethylamina (49 mg, 0,437 mmoles) se genera el compuesto del título. ^1H -RMN (CDCl_3): 7,82 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,14 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,79 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 6,49 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 6,47 (bs, 2H), 3,92 (s, 2H), 2,80-2,67 (m, 2H), 1,79-1,54 (m, 9H).

20

Ejemplo 5

4-{5-[(2-Tiofen-2-il-ethylamino)-metil]-tiofen-2-iloxi}-benzamida

25



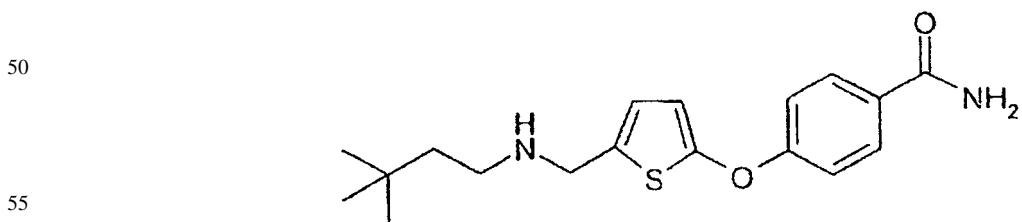
Utilizando un procedimiento similar al del Ejemplo 2, usando 2-tiofen-2-il-ethylamina (55 mg, 0,436 mmoles) se genera el compuesto del título. ^1H -RMN (CDCl_3): 7,71 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,08-7,02 (m, 3H), 6,87-6,85 (m, 1H), 6,77 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 6,58 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 6,36 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 5,80 (bs, 2H), 3,85 (s, 2H), 2,97-2,90 (m, 4H).

40

Ejemplo 6

4-{5-[(3,3-Dimetil-butilamino)-metil]-tiofen-2-iloxi}-benzamida

50



Utilizando un procedimiento similar al del Ejemplo 2, usando 3,3-dimetil-butilamina (0,049 ml, 0,361 mmoles) se genera el compuesto del título (87 mg, 76%) m/z = 232,0 (M+1). ^1H -RMN (DMSO-d_6): 7,90 (bs, 3H), 7,30 (s, 1H), 7,1 (bs, 2H), 6,72 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,32 (s, 2H), 1,32 (s, 2H), 0,85 (s, 9H).

60

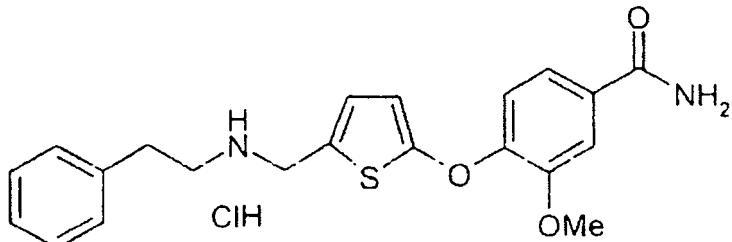
Ejemplo 7

Clorhidrato de 3-metoxi-4-[5-(fenetilamino-metil)-tiofen-2-iloxi]-benzamida

5

10

15



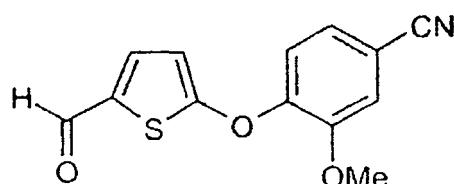
Etapa 1

20

Preparación de 4-(5-Formil-tiofen-2-iloxi)-3-metoxi-benzonitrilo

25

30



Utilizando un procedimiento similar a la preparación del compuesto del Ejemplo 1, parte A, procedimiento A y usando 4-hidroxi-3-metoxi-benzonitrilo (859 mg, 5,76 mmoles) se genera el compuesto del título (225 mg, 17%). ¹H-RMN (Cl₃CD): 9,71 (s, 1H), 7,54 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,23 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H).

35

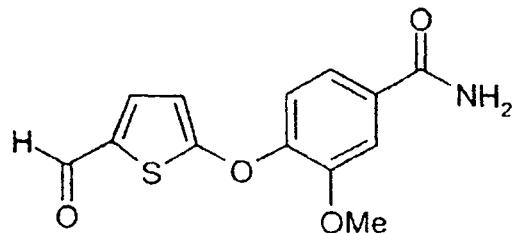
Etapa 2

40

Preparación de 4-(5-Formil-tiofen-2-iloxi)-3-metoxi-benzamida

45

50



Utilizando un procedimiento similar al del Ejemplo 1, parte B, procedimiento B y usando 4-(5-formil-tiofen-2-iloxi)-3-metoxi-benzonitrilo (225 mg, 0,867 mmoles) se genera el compuesto del título.

55

Etapa 3

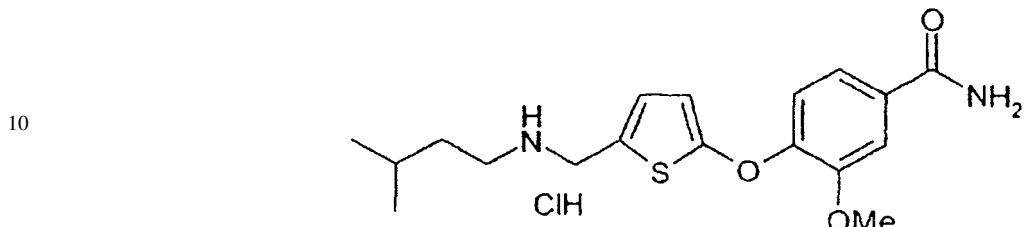
Utilizando un procedimiento similar al del Ejemplo 2, usando fenetilamina (0,082 ml, 0,649 mmoles) y 4-(5-formil-tiofen-2-iloxi)-3-metoxi-benzamida (150 mg, 0,54 mmoles) se genera el compuesto del título. ¹H-RMN (MeOH-d₄): 7,62 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 1,9 y 8,4 Hz, 1H), 7,32-7,19 (m, 5H), 7,10 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,39 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,99-2,84 (m, 4H).

65

Ejemplo 8

Clorhidrato de 3-metoxi-4-{5-[(3-metil-butilamino)-metil]-tiofen-2-iloxi}-benzamida

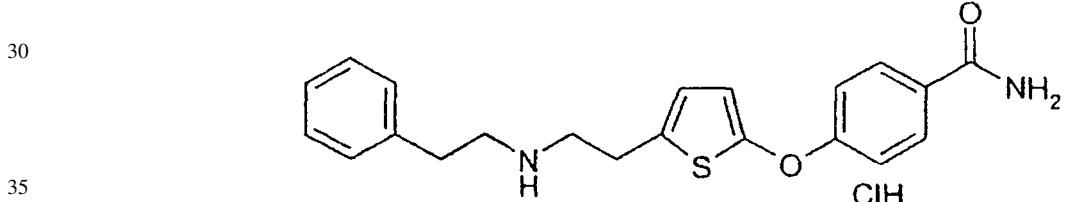
5



Utilizando un procedimiento similar al del Ejemplo 2, usando 3-metil-butilamina (0,050 ml, 0,432 mmoles) y 4-(5-formil-tiofen-2-iloxi)-3-metoxi-benzamida (100 mg, 0,36 mmoles) se genera el compuesto del título. ^1H -RMN (DMSO-d₆): 7,65 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 1,9 y 8,3 Hz, 1H), 7,22 (bd, 1H), 7,17 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 6,99 (bd, 1H), 6,45 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 4,31 (bs, 2H), 3,91 (s, 3Hz), 3,31 (m, 2H), 1,62-1,57 (m, 3H), 0,97 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

Ejemplo 9

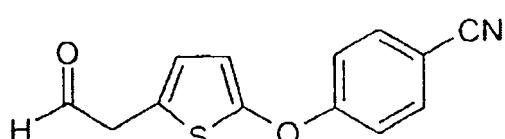
25 Clorhidrato de 4-{5-(2-fenetilamino-ethyl)-tiofen-2-iloxi}-benzamida



40 Etapa 1

Preparación de 4-[5-(2-Oxo-ethyl)-tiofen-2-iloxi]-benzonitrilo

45



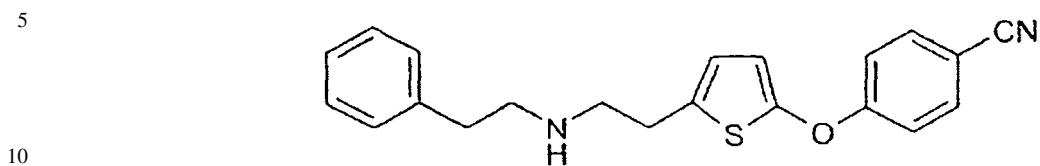
50

Se combina una disolución de cloruro de metoxi metil trifenil fosfonio (358 mg, 1,047 mmoles) en THF (3,6 ml) con una disolución de KHMDS (0,5 M en tolueno, 2 ml, 1,047 mmoles) a 0°C durante 20-40 minutos. Se enfriá la disolución naranja resultante a aproximadamente -78°C y, posteriormente, se añade una disolución de 4-(5-formil-tiofen-2-iloxi)-benzonitrilo en THF (1 ml), gota a gota, a lo largo de aproximadamente 10 minutos. Se agita a aproximadamente -78°C durante 45 minutos, posteriormente, se deja que la mezcla de reacción se caliente a temperatura ambiente y se para la reacción con H₂O (5 ml). La mezcla de reacción se extrae con éter (5 ml), se lava con H₂O, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra. El producto crudo se purifica por cromatografía ultrarrápida (CH₂Cl₂) para proporcionar 155 mg de 4-[5-(2-metoxi-vinil)-tiofen-2-iloxi]-benzonitrilo. El producto se disuelve de nuevo en i-PrOH (aproximadamente 0,8 ml)-H₂O (aproximadamente 0,8 ml) y se añade pTsOH.H₂O (4 mg, 0,018 mmoles). La mezcla de reacción se agita a reflujo durante 2-3 horas. La mezcla de reacción se enfriá a temperatura ambiente, se diluye con H₂O (5 ml) y se extrae con éter dietílico (6 ml). La fase orgánica se lava con bicarbonato sódico y una disolución saturada de NaCl, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida para generar el compuesto del título.

65

Etapa 2

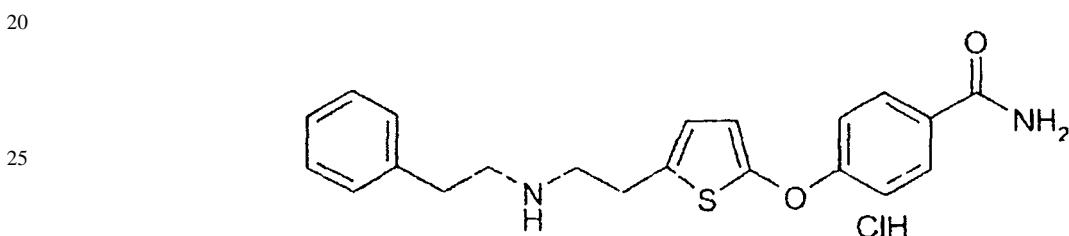
4-[5-(2-Fenetilamino-ethyl)-tiofen-2-iloxy]-benzonitrilo



Utilizando un procedimiento similar a la preparación del compuesto del Ejemplo 1, parte B, procedimiento A y usando fenetilamina (0,022 ml, 0,17 mmoles) se genera el compuesto del título (25 mg, 55%).

Etapa 3

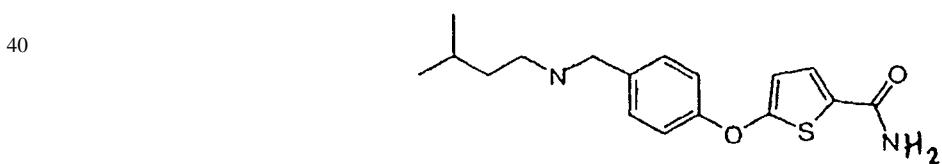
Clorhidrato de 4-[5-(2-fenetilamino-ethyl)-tiofen-2-iloxy]-benzamida



Utilizando un procedimiento similar al del Ejemplo 1 y usando 4-[5-(2-fenetilamino-ethyl)-tiofen-2-iloxy]-benzonitrilo (25 mg, 0,072 mmoles) se genera el compuesto del título como una base libre. El tratamiento con HCl (1M en éter) proporciona la sal clorhidrato.

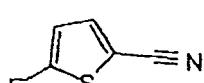
Ejemplo 10

5-[4-[(3-Metil-butilamino)-metil]-fenoxi]-tiofen-2-carboxamida



Parte A

5-Fluorotiofeno-2-carbonitrilo

Referencia: Chambers, R.J.; Marfat, A. *Synth. Commun.*, 30 (19): 3629-3632, 2000.

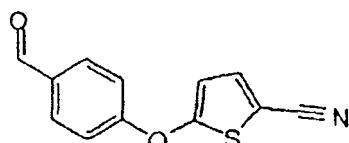
Se mezcla 2-ciano-5-nitrotiofeno (1,00 g, 6,49 mmoles), se pulveriza KF seco (1,885 g, 32,43 mmoles), bromuro de tetrafenilfosfonio (0,250 g, 0,597 mmoles) y dicloruro de ftaloilo (0,935 ml, 6,49 mmoles) en sulfolano (20 ml) y se calienta a 180°C. Después de dos horas, se enfriá a temperatura ambiente y, posteriormente, se diluye con agua (100 ml) y se extrae con éter (3 x 100 ml). El extracto se lava con 1,0 N NaOH (1 x 50 ml) y una disolución saturada de NaCl (1 x 50 ml). La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra. Se purifica por cromatografía, eluyendo con 10% EtOAc en hexanos para generar el compuesto del título: ¹H-RMN (CDCl₃): 7,33 (t, J = 4,0 Hz, 1H), 6,56 (dd, J = 4,4 y 1,8 Hz, 1H); HPLC [YMC-Pro pack C-18 (150 x 4,6 mm, S-5 micrómetros), 0,05% TFA/acetonitrilo en 0,05% TFA/agua a 1,0 ml/min, 30-99% a lo largo de 18 min], t_R = 7,3 min, pureza del 94,1%.

Parte B

5-(4-Formilfenoxi)tiofeno-2-carbonitrilo

5

10



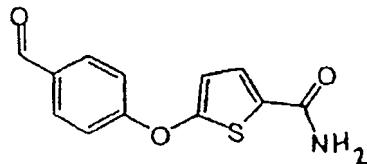
Se disuelve 5-fluorotiofeno-2-carbonitrilo (0,541 g, 4,25 mmoles) y 4-hidroxibenzaldehído (0,519 g, 4,25 mmoles) en DMF (11 ml). Se añade K_2CO_3 (1,469 g, 10,6 mmoles) y se calienta a 100°C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se concentra. Se recupera el sólido en acetato de etilo (100 ml) y se lava con agua (2 x 25 ml). La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se concentra. Se purifica por cromatografía, eluyendo con 30% acetato de etilo en hexanos para generar el compuesto del título: 1H -RMN ($CDCl_3$): 9,96 (s, 1H), 7,98 (dd, J = 6,6 y 2,2 Hz, 2H), 7,86 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 6,96 (d, J = 4,0 Hz, 1H); HPLC [YMC-Pro pack C-18 (150 x 4,6 mm, S-5 micrómetros), 0,05% TFA/acetonitrilo en 0,05% TFA/agua a 1,0 ml/min, 10-20% a lo largo de 5 min, 20-95% a lo largo de 18], t_R = 17,4 min, pureza del 98,1%.

Parte C

5-(4-Formilfenoxi)-tiofen-2-carboxamida

30

35

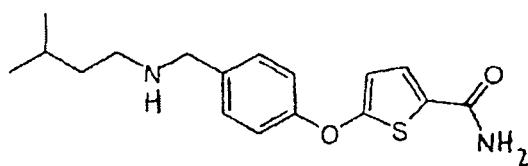


Parte D

5-{4-[(3-Metil-butilamino)-metil]-fenoxi}-tiofen-2-carboxamida

50

55



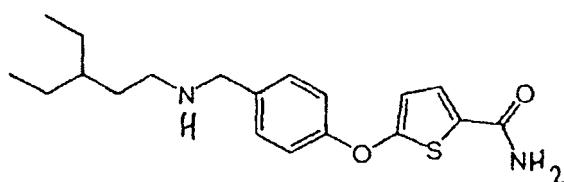
Se coloca 5-(4-formilfenoxi)-tiofen-2-carboxamida (0,235 g, 0,948 mmoles), isoamilamina (0,087 g, 0,996 mmoles) y tamices moleculares de 3 Å en un vial. Se añade metanol (4,7 ml), se tapa y se agita durante toda la noche. Se añade $NaBH_4$ (0,0359 g, 0,948 mmoles) y se agita hasta que dejan de formarse gases. La mezcla de reacción se carga directamente sobre un pre-columna ISCO® de 25 g. La columna se seca en horno de vacío a temperatura ambiente. El elujo se purifica a través de una columna ISCO® de 40 g con del 5% al 20% (2,0 M NH_3 en metanol) en acetato de etilo a lo largo de 45 minutos para generar el compuesto del título: TOF MS ES⁺ 319,1 ($M+H$)⁺, HRMS calculado para $C_{17}H_{23}N_2O_2S$ 319,1480 ($M+H$)⁺, encontrado 319,1488, tiempo 0,38 min; HPLC [YMC-Pro pack C-18 (150 x 4,6 mm, S-5 micrómetros), 0,05% TFA/acetonitrilo en 0,05% TFA/agua a 1,0 ml/min, 10-20% a lo largo de 5 min, 20-95% a lo largo de 18], t_R = 10,8 min, pureza del 100%.

Ejemplo 11

5-*{4-[(3-Etil-pentilamino)-metil]-fenoxi}-tiofen-2-carboxamida*

5

10



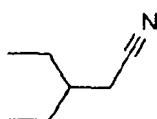
15

Parte A

3-Etilpentanonitrilo

20

25



A una disolución de cianuro sódico (3,33 g, 67,8 mmoles) en DMSO (24 ml) a 60°C, se le añade lentamente 1-bromo-2-ethylbutano (10 g, 606 mmoles). La temperatura interna se mantiene entre 55-60°C, enfriando de forma intermitente con un baño de hielo. Se añade DMSO adicional (10 ml) para mantener la suspensión en agitación. Se calienta a 70°C durante dos horas, posteriormente se enfriá a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye en agua (100 ml) y se extrae con éter (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos se lavan con 5,0 N HCl (1 x 25 ml) y agua (1 x 25 ml). La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se concentra para generar el compuesto del título: ^1H -RMN (CDCl_3): 2,34 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H), 1,56 (m, 1H), 1,46 (m, 4H), 0,93 (d, $J = 7,3$ Hz, 6H).

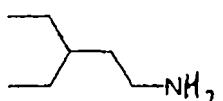
35

Parte B

3-Etilpentilamina

40

45



Se enfriá una suspensión de LiAlH_4 (4,35 g, 115 mmoles) en éter (57 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se deja, suavemente, a reflujo tras la adición de 3-ethylpentanonitrilo (6,38 g, 57,3 mmoles). Se agita durante dos horas antes de parar con 1,0 N NaOH. La suspensión se filtra a través de un lecho de Celite®. Se separan dos fases y la fase orgánica se lava con 1,0 N NaOH adicional (2 x 25 ml), se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se concentra cuidadosamente para generar el compuesto del título. ^1H -RMN (DMSO-d_6): 2,50 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,24 (m, 7H), 0,080 (t, $J = 7,0$ Hz, 6H).

Parte C

55

5-*{4-[(3-Etil-pentilamino)-metil]-fenoxi}-tiofen-2-carboxamida*

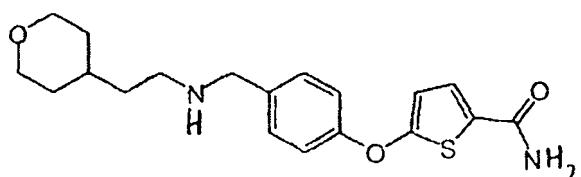
Se coloca 5-(4-formilfenoxi)-tiofen-2-carboxamida (Ejemplo 10, Parte C) (0,235 g, 0,948 mmoles), 3-ethylpentilamina (Parte B) (0,115 g, 0,996 mmoles) y tamices moleculares de 3 Å en un vial. Se añade metanol (4,7 ml), se tapa y se agita durante toda la noche. Se añade NaBH_4 (0,0359 g, 0,948 mmoles) y se agita hasta que dejan de formarse gases. La mezcla de reacción se carga directamente sobre un pre-columna ISCO® de 25 g. La columna se seca en un horno de vacío a temperatura ambiente. El eluido se purifica a través de una columna ISCO® de 40 g con del 5% al 20% (2,0 M NH_3 en metanol) en acetato de etilo a lo largo de 45 minutos para generar el compuesto del título: TOF MS ES⁺ 347,2 (M+H)⁺, HRMS calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ 347,1793 (M+H)⁺, encontrado 347,1799, tiempo 0,38 min; HPLC [YMC-Pro pack C-18 (150 x 4,6 mm, S-5 micrómetros), 0,05% TFA/acetonitrilo en 0,05% TFA/agua a 1,0 ml/min, 10-20% a lo largo de 5 min, 20-95% a lo largo de 18], $t_R = 12,4$ min, pureza del 100%.

Ejemplo 12

5-(4-{{[2-(Tetrahidropiran-4-il)-etilamino]-metil}-fenoxi}-tiofeno-2-carboxamida

5

10



15

Se coloca 5-(4-formilfenoxi)-tiofen-2-carboxamida (Ejemplo 10, Parte C) (0,235 g, 0,948 mmoles), 2-(tetrahidropiran-4-il)etilamina (0,122 g, 0,996 mmoles) y tamices moleculares de 3 Å en un vial. Se añade metanol (4,7 ml), se tapa y se agita durante toda la noche. Se añade NaBH4 (0,0359 g, 0,948 mmoles) y se agita hasta que dejan de formarse gases. La mezcla de reacción se carga directamente sobre un pre-columna ISCO® de 25 g. La columna se seca en un horno de vacío a temperatura ambiente. El eluido se purifica a través de una columna ISCO® de 40 g con del 5% al 30% (2,0 M NH3 en metanol) en acetato de etilo a lo largo de 45 minutos para generar el compuesto del título: TOF MS ES+ 361,2 (M+H)+, HRMS calculado para C19H25N2O3S 361,1586 (M+H)+, encontrado 361,1604, tiempo 0,36 min; HPLC [YMC-Pro pack C-18 (150 x 4,6 mm, S-5 micrómetros), 0,05% TFA/acetonitrilo en 0,05% TFA/agua a 1,0 ml/min, 10-20% a lo largo de 5 min, 20-95% a lo largo de 18], tR = 9,4 min, pureza del 100%.

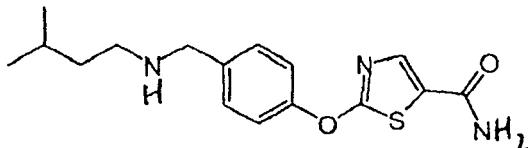
20

Ejemplo 13

2-{{[4-(3-Metilbutilamino)-metil]-fenoxi}-tiazol-5-carboxamida

30

35



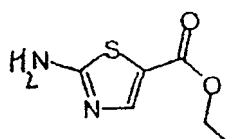
40

Parte A

2-Aminotiazol-5-carboxilato de etilo

45

50



Referencia: **Plouvier, B.; Bailly, C.; Houssin, F.; Henichart, J.P.** *Heterocycles* 32 (4): 693-701, 1991.

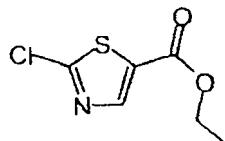
Se disuelve sodio (4,60 g, 200 mmoles) en etanol (100 ml). La disolución se enfriá de -5°C a -10°C y se añade una mezcla de formiato de etilo (16,8 ml, 220 mmoles) y cloroacetato de etilo (27,0 ml, 220 mmoles). Se forma un precipitado blanco. Se añade éter (200 ml) para facilitar la precipitación. La mezcla de reacción se calienta a temperatura ambiente y se agita durante toda la noche. Se filtra el precipitado y se lava con éter. Se concentra el filtrado hasta 1/4 del volumen, se añade éter (100 ml) y se filtra de nuevo. Se disuelven las tortas de filtración combinadas con 10% HCl (100 ml). Se extrae la fase acuosa ácida con éter (3 x 100 ml). Se seca la fase orgánica sobre Na2SO4, se filtra y se concentra. El líquido se diluye con etanol (106 ml) y se añade tiourea (8,07 g, 106 mmoles). La mezcla de reacción se calienta a 80°C. Tras 1,25 horas, la mezcla de reacción se concentra. Posteriormente, se recupera el aceite oscuro en 1,0 N NaOH (100 ml) y se extrae con diclorometano (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos se secan sobre Na2SO4, se filtran y se concentran. El sólido se resuspende con metanol y, posteriormente, se añade cloroformo. Se filtra el precipitado resultante como el compuesto del título: TOF MS ES+ 173,0 (M+H)+, HRMS calculado para C6H9N2O2S 173,0385 (M+H)+, encontrado 173,0381, tiempo 0,36 min; HPLC [YMC-Pro pack C-18 (150 x 4,6 mm, S-5 micrómetros), 0,05% TFA/acetonitrilo en 0,05% TFA/agua a 1,0 ml/min, 10-20% a lo largo de 5 min, 20-95% a lo largo de 18], tR = 6,2 min, pureza del 100%.

Parte B

2-Clorotiazol-5-carboxilato de etilo

5

10

Referencia: **Potts, K.T.; Huseby, R.M.** *J. Org. Chem.* 31: 3528-3531, 1966.

15

Se disuelve 2-aminotiazol-5-carboxilato de etilo (2,00 g, 11,6 mmoles) en 37% HCl (58 ml) a -5°C. Se añade lentamente una disolución de nitrito sódico (0,962 g, 13,9 mmoles) en agua (11,6 ml). Se mantiene una temperatura de -5°C a -10°C. Tras 2,5 horas, la mezcla de reacción se calienta a 50°C durante dos horas más. La mezcla de reacción se enfriá a temperatura ambiente y, posteriormente, se extrae con éter (3 x 100 ml). El extracto orgánico se lava con una disolución saturada de NaCl (1 x 70 ml), se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra. Se purifica por cromatografía eluyendo con 10% de éter en hexanos para dar el compuesto del título ¹H-RMN (CDCl₃): 8,14 (s, 1H), 4,36 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,38 (t, J = 7,0 Hz, 3H); HPLC [YMC-Pro pack C-18 (150 x 4,6 mm, S-5 micrómetros), 0,05% TFA/acetonitrilo en 0,05% TFA/agua a 1,0 ml/min, 10-20% a lo largo de 5 min, 20-95% a lo largo de 18], t_R = 16,5 min, pureza del 100%.

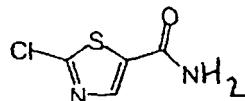
25

Parte C

2-Clorotiazol-5-carboxamida

30

35



Se disuelve 2-chlorotiazol-5-carboxilato de etilo (0,927 g, 4,84 mmoles) en metanol. La disolución se enfriá a 0°C y, posteriormente, se burbujea NH₃ en la mezcla de reacción durante 10 minutos. Posteriormente, el recipiente de reacción se sella y se agita durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentra para generar el compuesto del título: ¹H-RMN (CDCl₃): 8,21 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,77 (s, 1H); HPLC [YMC-Pro pack C-18 (150 x 4,6 mm, S-5 micrómetros), 0,05% TFA/acetonitrilo en 0,05% TFA/agua a 1,0 ml/min, 10-20% a lo largo de 5 min, 20-95% a lo largo de 18], t_R = 6,9 min, pureza del 100%.

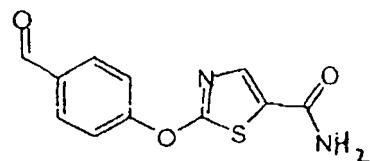
45

Parte D

2-(4-Formilfenoxi)tiazol-5-carboxamida

50

55



Se disuelve 2-chlorotiazol-5-carboxamida (0,771 g, 4,78 mmoles) y 4-hidroxibenzaldehído (0,584 g, 4,78 mmoles) en DMF (15,9 ml). Se añade K₂CO₃ (1,651 g, 11,95 mmoles) y se calienta a 100°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentra. Se recupera el sólido en diclorometano:metanol (5:1). Se añade acetato de etilo para precipitar un sólido blanco. Se filtra y se recoge el sólido como el compuesto del título: ¹H-RMN (DMSO): 10,00 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,59 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,41 (s, 1H); HPLC [YMC-Pro pack C-18 (150 x 4,6 mm, S-5 micrómetros), 0,05% TFA/acetonitrilo en 0,05% TFA/agua a 1,0 ml/min, 10-20% a lo largo de 5 min, 20-95% a lo largo de 18], t_R = 11,4 min, pureza del 98,2%.

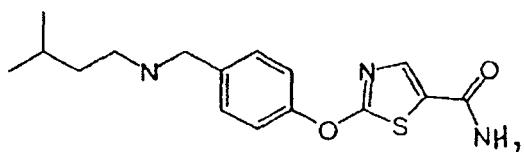
65

Parte E

2-{4-[(3-Metilbutilamino)metil]fenoxy}tiazol-5-carboxamida

5

10



15 Se coloca 2-(4-Formilfenoxi)tiazol-5-carboxamida (0,187 g, 0,755 mmoles), isoamilamina (0,072 g, 0,831 mmoles) y tamices moleculares de 3 Å en un vial. Se añade metanol (3,8 ml), se tapa y se agita durante toda la noche. Se añade NaBH₄ (0,029 g, 0,755 mmoles) y se agita hasta que dejan de formarse gases. La mezcla de reacción se carga directamente sobre una pre-columna ISCO® de 25 g. La columna se seca en horno de vacío a temperatura ambiente. El eluido se purifica a través de una columna ISCO® de 40 g con del 5% al 20% (2,0 M NH₃ en metanol) en acetato de etilo a lo largo de 45 minutos para generar el compuesto del título: TOF MS ES⁺ 320,1 (M+H)⁺, HRMS calculado para C₁₆H₂₂N₃O₂S 320,1432 (M+H)⁺, encontrado 320,1428, tiempo 0,32 min; HPLC [YMC-Pro pack C-18 (150 x 4,6 mm, S-5 micrómetros), 0,05% TFA/acetonitrilo en 0,05% TFA/agua a 1,0 ml/min, 10-20% a lo largo de 5 min, 20-95% a lo largo de 18], t_R = 9,7 min, pureza del 96,9%.

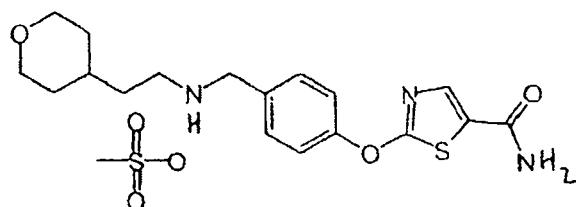
20 Ejemplo 14

Metanosulfonato de 2-{4-[(2-(tetrahidropiran-4-il)-etilamino)metil]fenoxy}tiazol-5-carboxamida

25

30

35



Se coloca 2-(4-formilfenoxi)tiazol-5-carboxamida (Ejemplo 12, parte D) (0,187 g, 0,755 mmoles), 2-(tetrahidropi-

40 ran-4-il)etilamina (0,101 g, 0,831 mmoles) y tamices moleculares de 3 Å en un vial. Se añade metanol (3,8 ml), se tapa y se agita durante toda la noche. Se añade NaBH₄ (0,029 g, 0,755 mmoles) y se agita hasta que dejan de formarse gases. La mezcla de reacción se carga directamente sobre un pre-columna ISCO® de 25 g. La columna se seca en horno de vacío a temperatura ambiente. El eluido se purifica a través de una columna ISCO® de 40 g con 10% (2,0 M NH₃ en metanol) en acetato de etilo a lo largo de 45 minutos para generar el compuesto del título como una 45 base libre. El compuesto se disuelve en diclorometano:metanol (2:1) (3 ml) y se añade 1 equivalente de 0,50 M de ácido metanosulfónico en diclorometano. La disolución se agita durante un tiempo corto antes de su concentración, para generar el compuesto del título: TOF MS ES⁺ 362,1 (M+H)⁺, HRMS calculado para C₁₈H₂₄N₃O₃S 362,1538 (M+H)⁺, encontrado 362,1536, tiempo 0,32 min; HPLC [YMC-Pro pack C-18 (150 x 4,6 mm, S-5 micrómetros), 0,05% TFA/acetonitrilo en 0,05% TFA/agua a 1,0 ml/min, 10-20% a lo largo de 5 min, 20-95% a lo largo de 18], t_R = 50 8,0 min, pureza del 95,0%.

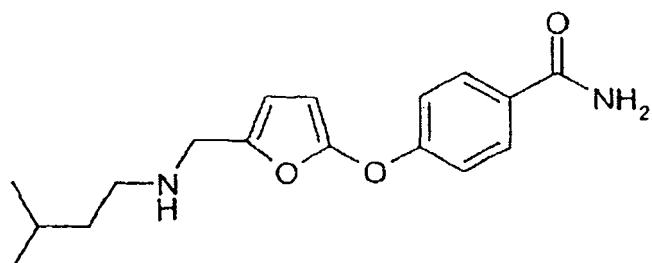
55 Ejemplo 15

4-{5-[(3-Metilbutilamino)metil]furan-2-iloxi}benzamida

55

60

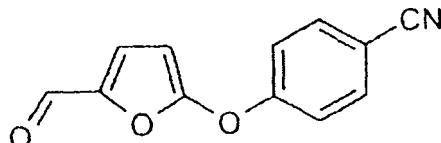
65



Parte A

4-(5-Formil-tetrahidro-furan-2-iloxi)-benzonitrilo

5



10

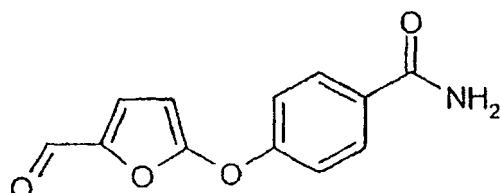
Se combina 5-bromo-2-furaldehído (3,96 g, 32,7 mmoles), 4-hidroxibenzaldehído (1,75 g, 10 mmoles), DMF (100 ml) y carbonato de potasio (2,07 g, 15 mmoles), se agita y se calienta a 120°C bajo nitrógeno. Después de 18 horas, se enfriá a temperatura ambiente, se elimina parcialmente el disolvente mediante vacío y se diluye con 300 ml de agua. La disolución acuosa se extrae con acetato de etilo (2 x 200 ml), la fase orgánica se lava con una disolución saturada de NaCl (100 ml). La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo vacío. Se purifica mediante un sistema ISCO 100c (columna de sílice de 120 g), usando un gradiente: 80:20 hexano/acetato de etilo a 60:40 hexano/acetato de etilo para generar el compuesto del título (1,0 g, 46%) como un sólido blanco: ¹H-RMN (cloroformo-d): 9,5 (s, 1H), 7,71 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,18-7,27 (m, 3H), 5,48 (d, J = 4 Hz, 1H).

20

Parte B

4-(5-Formil-furan-2-iloxi)-benzamida

25



30

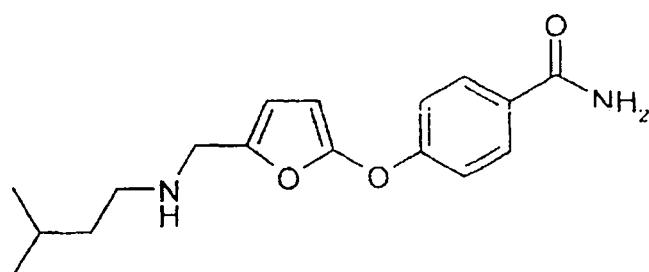
Se combina 4-(5-formil-tetrahidro-furan-2-iloxi)-benzonitrilo (1,0 g, 4,69 mmoles), dimetilsulfóxido (100 ml), carbonato potásico (0,32 g, 2,35 mmoles) y 1 ml de una disolución de peróxido de hidrógeno al 30%. Se agita durante 18 horas a temperatura ambiente. Se diluye con 300 ml de hielo/agua, se extrae con acetato de etilo (3 x 150 ml). La fase orgánica se lava con 100 ml de agua y 100 ml de una disolución saturada de NaCl. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra bajo vacío. Se purifica mediante un sistema ISCO™ 100c usando un gradiente de 75:25 hexano/acetato de etilo a 25:75 hexano/acetato de etilo como disolvente de elución, para generar 18 g (18%) del compuesto del título: ¹H-RMN (DMSO-d₆): 9,38 (s, 1H), 7,6 (d, 1H, J = 3,8 Hz), 7,30-7,40 (m, 3H), 6,0 (d, 2H, J = 3,7 Hz).

40

Parte C

4-{5-[(3-Metil-butilamino)-metil]-furan-2-iloxi}-benzamida

45



50

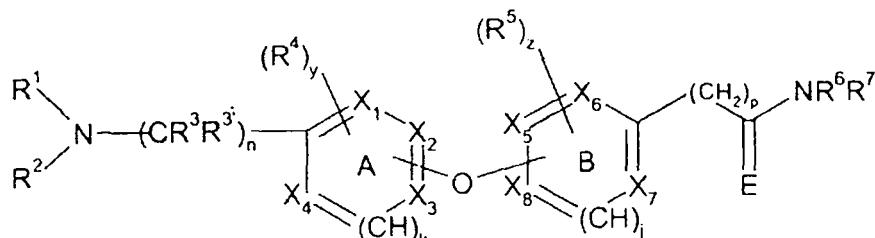
55

Se combina 4-(5-formil-furan-2-iloxi)-benzamida (0,18 g, 0,78 mmoles), isoamilamina (0,10 g, 0,117 mmoles) y tamices moleculares de 3 Å (2 g) en metanol (30 ml) y se agita 18 horas a temperatura ambiente. Se añade borohidruro (0,058 g, 1,52 mmoles) y se agita durante 20 horas a temperatura ambiente. Se filtra a través de Celite y, posteriormente, se concentra mediante vacío. El residuo se fracciona entre agua (50 ml) y acetato de etilo (150 ml). La fase orgánica se drena y se seca sobre sulfato sódico. Se purifica mediante un sistema ISCO™ 100c (columna de sílice de 40 g), usando un gradiente de 95:5:0,5 a 90:10:1 de cloroformo/etanol/hidróxido amónico para generar el compuesto del título (0,160 g, 68%): espectrometría de masas (pulverización de iones): m/z = 303,18 (M+1); tiempo de retención en HPLC: 5,79 min (procedimiento de HPLC en este experimento: 5:95-95:5 ACN/0,1% TFA en agua a lo largo de 10 minutos, usando una columna de 15 cm Zorbax, a un caudal de 1 ml/minuto, detector de ultravioleta establecido a 254 nm).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)

5



15

(I)

20 en la que

cuando K es 0, uno entre X₁, X₂, X₃, X₄, es un átomo de S o de O y los otros se seleccionan independientemente entre C, CH o N; y en la que cuando j es 0, uno entre X₅, X₆, X₇ y X₈, es S u O, y los otros se seleccionan independientemente entre C, CH o N; a condición de que tanto k como j no sean simultáneamente igual a cero o uno; y a condición de que cada uno de los anillos A o B no tenga más de dos átomos de nitrógeno; y a condición de que los enlaces dobles en los anillos estén presentes o ausentes según sea necesario para mantener la valencia apropiada;

n es 0, 1, 2 ó 3;

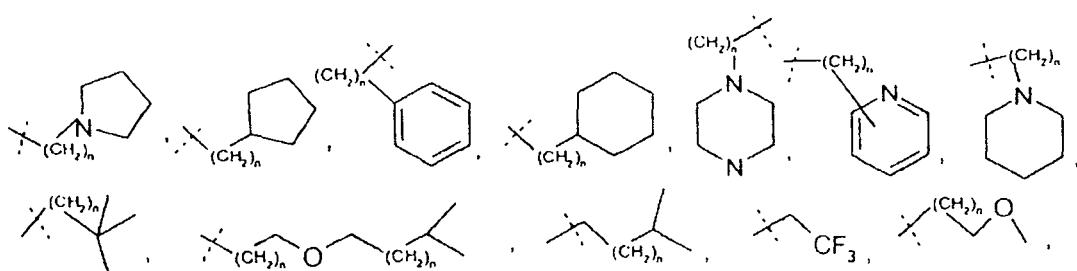
30 k es 0 ó 1; j es 0 ó 1;

p es 0, 1 ó 2;

35 E es O o NH;

Los grupos R¹ y R² son, de forma independiente, hidrógeno, metilo, etilo, propilo, pentilo, isopropilo o un grupo

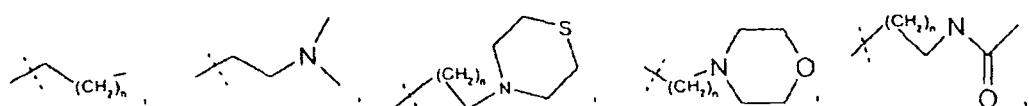
40



45

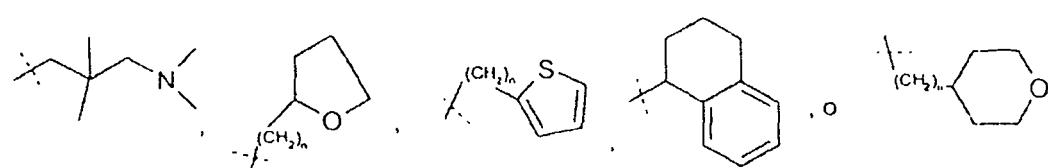
50

55



60

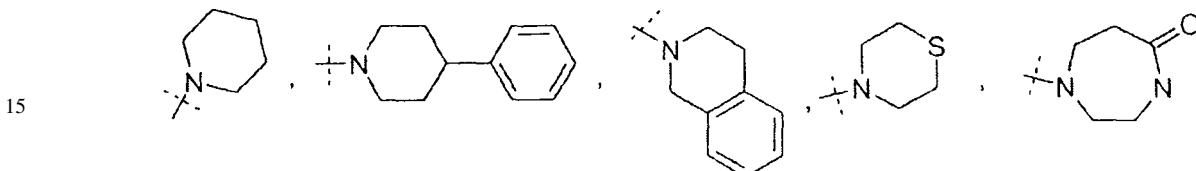
65



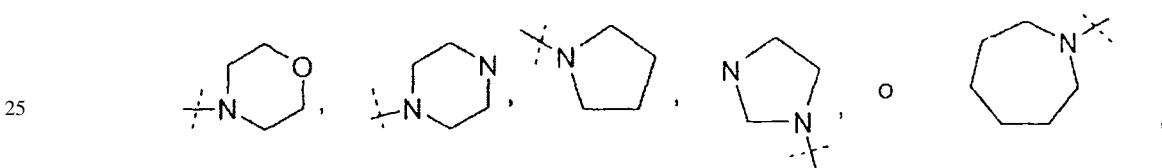
que se sustituye opcionalmente por un halógeno, alquilo C₁-C₈, haloalquilo C₁-C₈, tioalquilo C₁-C₈, alquilamino C₁-C₈, fenilo, fenilo sustituido con alquilo C₁-C₈, un heterociclo C₄-C₈ o un alquilheterociclo C₁-C₄; o se combina con un grupo seleccionado entre alquilo C₁-C₈, haloalquilo C₁-C₈, tioalquilo C₁-C₈, alquilamino C₁-C₈, fenilo, fenilo sustituido con alquilo C₁-C₈, un heterociclo C₄-C₈ o un alquilheterociclo C₁-C₄, para formar un biciclo sustituido o no sustituido,

o los grupos R¹ y R² se podrían combinar, opcionalmente, uno con otro o con 1 ó 2 átomos adyacentes al nitrógeno para formar un grupo

10



20



30 que se sustituye opcionalmente por un halógeno, alquilo C₁-C₈, haloalquilo C₁-C₈, tioalquilo C₁-C₈, alquilamino C₁-C₈, fenilo, fenilo sustituido con alquilo C₁-C₈, un heterociclo C₄-C₈ o un alquilheterociclo C₁-C₄;

35 R³ y R^{3'} se seleccionan cada de ellos, de forma independiente, entre hidrógeno, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, alcoxi C₁-C₈, tioalquilo C₁-C₈, fenilo, arilo, alquilarilo C₁-C₈;

40 R⁴ y R⁵ se seleccionan cada de ellos, de forma independiente, entre hidrógeno, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, alcoxi C₁-C₈, halo, haloalquilo C₁-C₈, fenilo, arilo, alquilarilo C₁-C₈, alquilo (CH₂)_mNSO₂C₁-C₈, fenilo (CH₂)_mNSO₂, arilo (CH₂)_mNSO₂, alquilo -C(O)C₁-C₈ o alquilo -C(O)OC₁-C₈; en los que cada R⁴ o R⁵ está unido a su anillo respectivo sólo en los átomos de carbono, y en los que y es 0, 1, 2 ó 3; y en los que z es 0, 1, 2 ó 3;

45 R⁶ y R⁷ se seleccionan cada de ellos, de forma independiente, entre hidrógeno, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, alquilo -C(O)C₁-C₈, hidroxi, alcoxi C₁-C₈, alquilo SO₂C₁-C₈; alquilarilo SO₂C₁-C₈, o alquilheterocíclico SO₂C₁-C₈, arilo, alquilarilo C₁-C₈; cicloalcano C₃-C₇, alquicicloalcano C₁-C₁₀, (CH₂)_nC(O)OR⁸, (CH₂)_nC(O)R⁸, (CH₂)_mC(O)NR⁸R⁸ y (CH₂)_mNSO₂R⁸; en los que cada uno de los grupos alquilo, alquenilo y arilo se sustituyen, opcionalmente, con de uno a cinco grupos seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, fenilo y alquilarilo C₁-C₈; y en los que R⁶ y R⁷ se podrían combinar entre ellos, de forma independiente, y con el átomo de nitrógeno al que están unidos, o con 0, 1 ó 2 átomos adyacentes al átomo de nitrógeno al que están unidos, para formar un heterociclo que contiene nitrógeno de 4, 5, 6 ó 7 miembros, pudiendo tener, el heterociclo que contiene el nitrógeno, sustituyentes adicionales seleccionados entre el grupo constituido por oxo, amino, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, fenilo, alquilarilo C₁-C₈, alquilo -C(O)C₁-C₈, alquilo -CO(O)C₁-C₈, hidroxi, alcoxi C₁-C₈, halo y haloalquilo;

50 55 R⁸ es hidrógeno, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquilarilo C₅-C₈, alquilo -C(O)C₁-C₈ o alquilo -C(O)OC₁-C₈; m es 1, 2 ó 3; o una sal, solvato, enantiómero, racemato, diastereómeros o mezclas del mismo, farmacéuticamente aceptables.

2. El compuesto según la Reivindicación 1, en el que el anillo A se selecciona entre el grupo constituido por fenilo, piridilo, tiofeno, tiazol, furanilo, imidazol y pirazol.

60 65 3. Un compuesto según la Reivindicación 1 ó 2, en el que el anillo B se selecciona entre fenilo, tiofeno, tiazol, furano y piridina.

4. El compuesto según la Reivindicación 1, en el que el anillo A es fenilo y el anillo B es tiofeno, o el anillo A es tiofeno o tiazol y el anillo B es fenilo.

5. El compuesto según la Reivindicación 1, en el que el anillo A es tiofeno y el anillo B es tiazolilo.

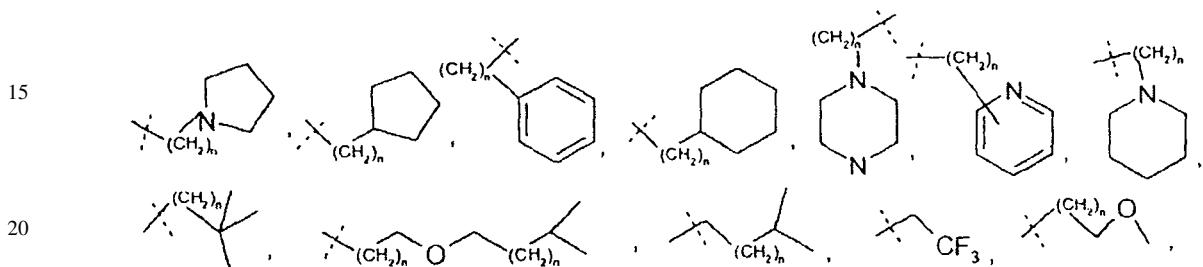
6. El compuesto según la Reivindicación 1, en el que el anillo A es tiazol y el anillo B es furanilo.

ES 2 312 972 T3

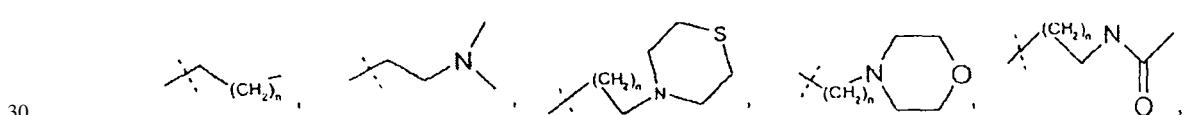
7. Un compuesto según una cualquiera de las Reivindicaciones 1-6, en el que y es 0 ó 1 y R⁴ se selecciona, de forma independiente, entre el grupo constituido por hidrógeno, flúor, cloro, metilo, metoxi, etoxi, etilo, isopropilo, trifluometilo, fenilo y bencilo.

5 8. Un compuesto según una cualquiera de las Reivindicaciones 1-7, en el que z es 0 ó 1 y R⁵ se selecciona, de forma independiente, entre el grupo constituido por hidrógeno, flúor, cloro, metilo, metoxi, etoxi, etilo, isopropilo, trifluometilo, fenilo y bencilo.

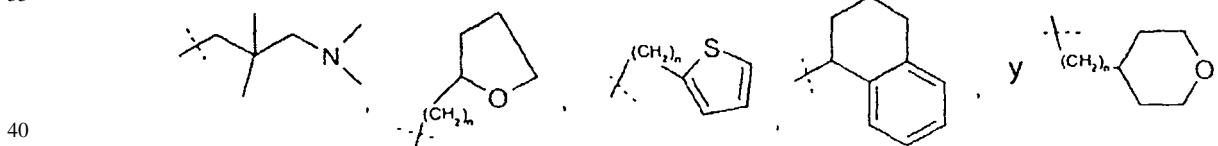
9. Un compuesto según una cualquiera de las Reivindicaciones 1-8, en el que cada R¹ y R² se seleccionan, de forma 10 independiente, entre el grupo constituido por hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo y fenilo,



25



35



10. Un compuesto según una cualquiera de las Reivindicaciones 1-9, en el que cada R⁶ y R⁷ se selecciona, de forma 45 independiente, entre el grupo constituido por hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo y fenilo.

11. Un compuesto según la Reivindicación 10, en el que tanto R⁶ como R⁷ son hidrógeno.

12. Un compuesto seleccionado entre el grupo constituido por:

50 5-{4-[(3-Metil-butilamino)-metil]-fenoxi}-tiofen-2-carboxamida,

5-{4-[(3,3-Dimetil-butilamino)-metil]-fenoxi}-tiofen-2-carboxamida,

55 5-{4-[(2-Ciclopentil-etylamino)-metil]-fenoxi}-tiofen-2-carboxamida,

5-{4-[(3-Etil-pentilamino)-metil]-fenoxi}-tiofen-2-carboxamida,

5-{4-[(Ciclohexilmetil-amino)-metil]-fenoxi}-tiofen-2-carboxamida,

60 5-(4-{[2-(4-Fluoro-fenil)-etylamino]-metil}-fenoxi)-tiofen-2-carboxamida,

5-{2-Cloro-4-[(3-metil-butilamino)-metil]-fenoxi}-tiofen-2-carboxamida,

65 5-{2-Cloro-4-[(3,3-dimetil-butilamino)-metil]-fenoxi}-tiofen-2-carboxamida,

5-(2-Cloro-4-{[2-(4-fluoro-fenil)-etylamino]-metil}-fenoxi)-tiofen-2-carboxamida,

ES 2 312 972 T3

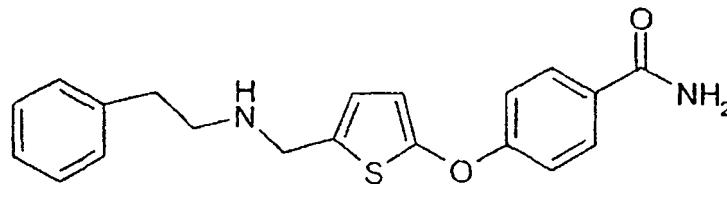
5-{2-Fluoro-4-[(3-metil-butilamino)-metil]-fenoxi}-tiofen-2-carboxamida,
5-{4-[(3,3-Dimetil-butilamino)-metil]-2-fluoro-fenoxi}-tiofen-2-carboxamida,
5 5-(2-Fluoro-4-[(2-(4-fluoro-fenil)-etilamino)-metil]-fenoxi)-tiofen-2-carboxamida,
5-{2-Metoxi-4-[(3-metil-butilamino)-metil]-fenoxi}-tiofen-2-carboxamida,
10 5-(4-[(2-(4-Fluoro-fenil)-etilamino)-metil]-2-metoxi-fenoxi)-tiofen-2-carboxamida,
4-[(5-[(3-Metil-butilamino)-metil]-tiazol-2-iloxy)-benzamida,
15 3-Metoxi-4-[(5-[(3-metil-butilamino)-metil]-tiazol-2-iloxy)-benzamida,
4-[(5-[(3,3-Dimetil-butilamino)-metil]-tiazol-2-iloxy)-benzamida,
4-[(5-[(2-(4-Fluoro-fenil)-etilamino)-metil]-tiazol-2-iloxy)-benzamida,
20 4-[(5-[(2-(4-Fluoro-fenil)-etilamino)-metil]-tiazol-2-iloxy)-3-metoxibenzamida,
4-[(5-[(Ciclohexilmetil-amino)-metil]-tiazol-2-iloxy)-benzamida,
2-[(4-Pentilaminometil-fenoxi)-tiazol-5-carboxamida,
25 2-[(4-[(3-Metil-butilamino)-metil]-fenoxi)-tiazol-5-carboxamida,
2-[(4-[(3,3-Dimetil-butilamino)-metil]-fenoxi)-tiazol-5-carboxamida,
2-[(4-[(2-(4-Fluoro-fenil)-etilamino)-metil]-fenoxi)-tiazol-5-carboxamida,
30 2-[(2-Cloro-4-[(3-metil-butilamino)-metil]-fenoxi)-tiazol-5-carboxamida,
2-[(2-Fluoro-4-[(3-metil-butilamino)-metil]-fenoxi)-tiazol-5-carboxamida
35 2-[(2-Metil-4-[(3-metil-butilamino)-metil]-fenoxi)-tiazol-5-carboxamida
2-[(2-Metoxi-4-[(3-metil-butilamino)-metil]-fenoxi)-tiazol-5-carboxamida
40 4-[(5-(2,6-Dimetil-morfolin-4-ilmetil)-tiazol-2-iloxy)-benzamida,
4-[(5-[(3-Metoxi-propilamino)-metil]-tiazol-2-iloxy)-benzamida,
4-[(4-Cloro-5-[(3-metil-butilamino)-metil]-tiazol-2-iloxy)-benzamida,
45 4-[(5-Butilaminometil-4-cloro-tiazol-2-iloxy)-benzamida,
4-[(4-Cloro-5-[(3,3-dimetil-butilamino)-metil]-tiazol-2-iloxy)-benzamida,
4-[(5-(Fenetilamino-metil)-tiofen-2-iloxy)-benzamida,
50 4-[(5-[(3-Metil-butilamino)-metil]-tiofen-2-iloxy)-benzamida,
4-[(5-[(2-(3-Fluorofenil)-etilamino)-metil]-tiofen-2-iloxy)-benzamida,
55 4-[(5-[(2-Ciclopentil-etilamino)-metil]-tiofen-2-iloxy)-benzamida,
4-[(5-[(2-Tiofen-2-il-etilamino)-metil]-tiofen-2-iloxy)-benzamida,
60 4-[(5-[(3,3-Dimetil-butilamino)-metil]-tiofen-2-iloxy)-benzamida,
Clorhidrato de 3-metoxi-4-[(5-(fenetilamino-metil)-tiofen-2-iloxy)-benzamida,
Clorhidrato de 3-metoxi-4-[(5-[(3-metil-butilamino)-metil]-tiofen-2-iloxy)-benzamida,
65 Clorhidrato de 4-[(5-(2-fenetilamino-etyl)-tiofen-2-iloxy)-benzamida,

o una sal, solvato, enantiómero, diastereómero o mezcla diasteriomérica del mismo, farmacéuticamente aceptable.

13. Un compuesto seleccionado entre el grupo constituido por:

4-[5-(Fenetilamino-metil)-tiofen-2-iloxi]-benzamida,

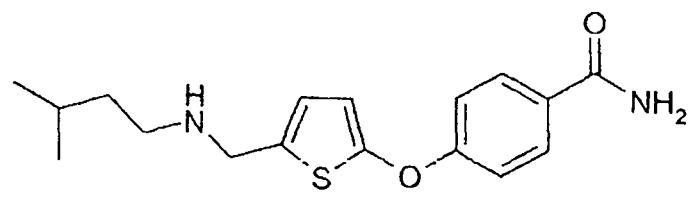
5



15

4-{5-[(3-Metil-butilamino)-metil]-tiofen-2-iloxi}-benzamida,

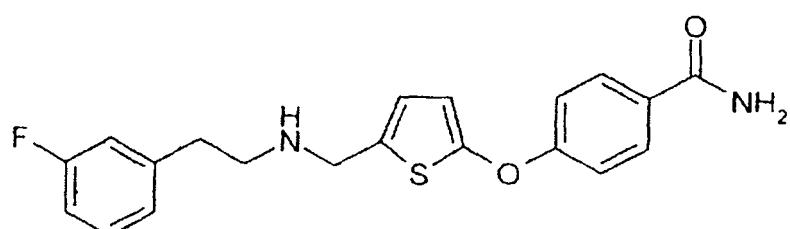
20



25

4-(5-{[2-(Fluoro-fenil)-etilamino]-metil}-tiofen-2-iloxi)-benzamida,

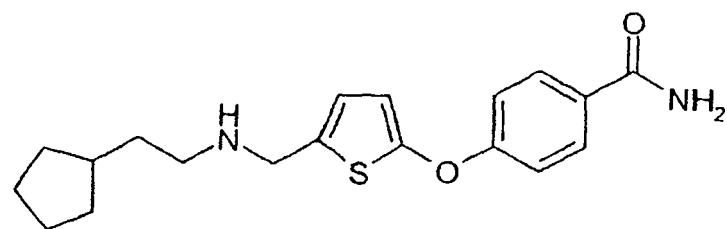
30



40

4-{5-[(2-Ciclopentil-etilamino)-metil]-tiofen-2-iloxi}-benzamida,

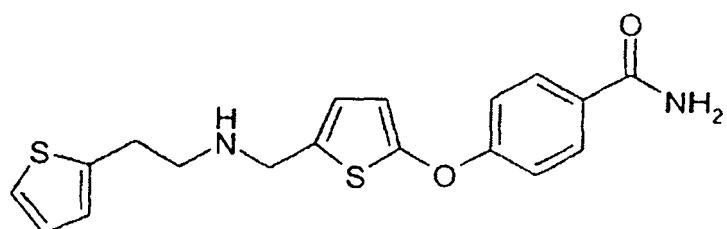
45



55

4-{5-[(2-Tiofen-2-il-etilamino)-metil]-tiofen-2-iloxi}-benzamida,

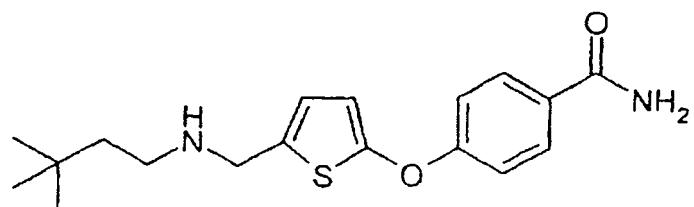
60



ES 2 312 972 T3

4-{5-[(3,3-Dimetil-butilamino)-metil]-tiofen-2-iloxi}-benzamida,

5

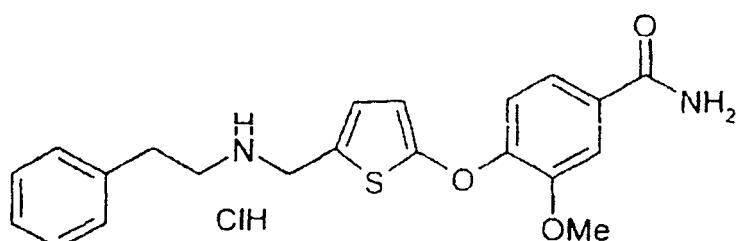


10

,

15 Clorhidrato de 3-Metoxi-4-{5-(fenetilamino-metil)-tiofen-2-iloxi}-benzamida,

20



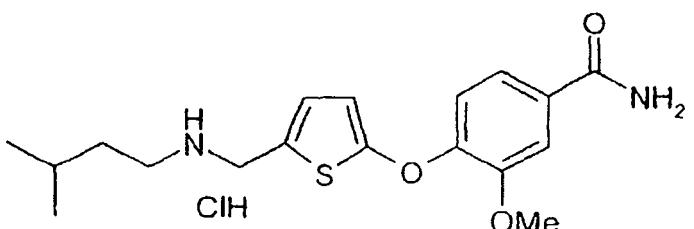
25

,

30 Clorhidrato de 3-metoxi-4-{5-[(3-metil-butilamino)-metil]-tiofen-2-iloxi}-benzamida,

30

35



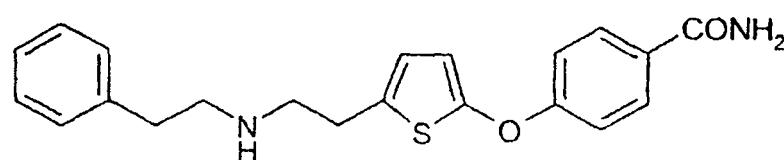
40

,

45 Clorhidrato de 4-{5-(2-fenetilamino-ethyl)-tiofen-2-iloxi}-benzamida,

45

50

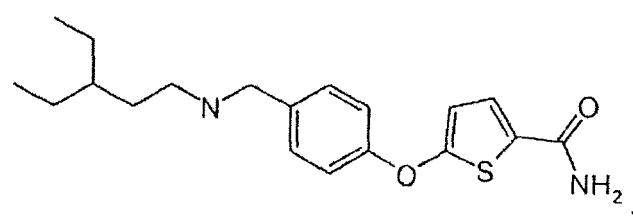


55

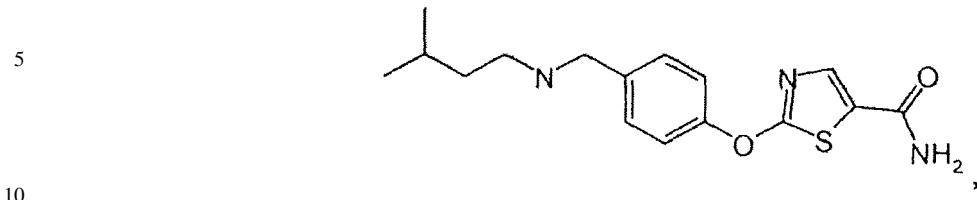
5-{4-[(3-Etilpentilamino)-metil]-fenoxi}-tiofen-2-carboxamida,

60

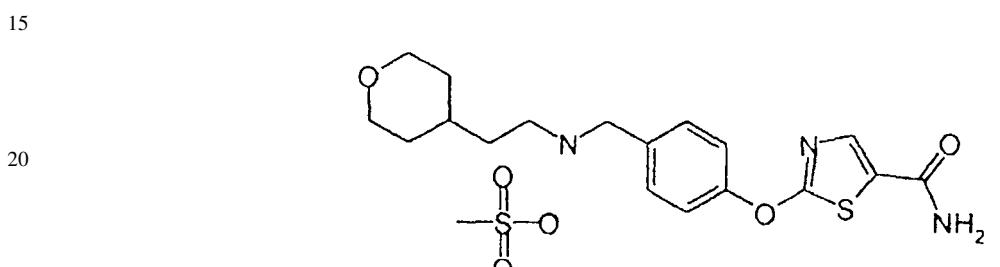
65



2-{4-[(3-Metilbutilamino)-metil]-fenoxi}-tiazol-2-carboxamida,



Metanosulfonato de 2-{4-[(2-(tetrahidropiran-4-il)-etilamino)-metil]-fenoxi}-tiazol-5-carboxamida,



y una sal, solvato, enantiómero, diastereómero o mezcla diasteriomérica del mismo, farmacéuticamente aceptable.

30 14. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto, definido por una cualquiera de las Reivindicaciones 1-13, o una sal, solvato, enantiómero, diastereómero o mezcla diasteriomérica del mismo, farmacéuticamente aceptable, en combinación con un portador, diluyente y/o excipiente.

35 15. El uso de un compuesto, definido por una cualquiera de las Reivindicaciones 1-13, o una sal, solvato, enantiómero, diastereómero o mezcla diasteriomérica del mismo, farmacéuticamente aceptable, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de la obesidad y trastornos relacionados.

40 16. El uso de un compuesto, definido por una cualquiera de las Reivindicaciones 1-13, o una sal, solvato, enantiómero, diastereómero o mezcla diasteriomérica del mismo, farmacéuticamente aceptable, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o mejora de los síntomas asociados con obesidad y trastornos relacionados.

45 17. El uso según la Reivindicación 15 ó 16, en el que la enfermedad relacionada se selecciona entre el grupo constituido por diabetes, complicaciones diabéticas, retinopatía diabética, aterosclerosis, hiperlipidemia, hipertriglicemia, hiperglycemia y hiperlipoproteinemia, síndrome de intestino irritable, depresión, adicción al tabaco y al alcohol, disfunción sexual, abuso de sustancias, sobredosis de fármacos, trastornos de comportamiento adictivo, comportamientos compulsivos e ictus.

50 18. El uso de un compuesto, como se define en una cualquiera de las Reivindicaciones 1-13, o de una sal, solvato, enantiómero, diastereómero o mezcla del mismo, farmacéuticamente aceptable, en la fabricación de un medicamento para la supresión del apetito.

55

60

65