



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 359 235**

51 Int. Cl.:

C07D 213/82 (2006.01) **C07D 213/75** (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) **C07D 401/04** (2006.01)
C07D 213/74 (2006.01) **C07D 213/38** (2006.01)
C07D 213/30 (2006.01) **C07D 413/12** (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) **A61P 29/00** (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01) **A61K 31/455** (2006.01)
A61K 31/4427 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03026298 .4**

96 Fecha de presentación : **15.02.2000**

97 Número de publicación de la solicitud: **1394150**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **03.03.2004**

54 Título: **Derivados de 4-fenilpiridina y su empleo como antagonistas del receptor NK-1.**

30 Prioridad: **24.02.1999 EP 99103504**
29.11.1999 EP 99123689

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
19.05.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
19.05.2011

73 Titular/es: **F. Hoffmann-La Roche AG.**
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es: **Boes, Michael;**
Branca, Quirico;
Galley, Guido;
Godel, Thierry;
Hoffmann, Torsten;
Hunkeler, Walter;
Schnider, Patrick y
Stadler, Heinz

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

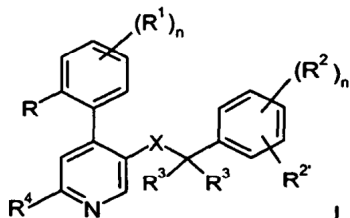
ES 2 359 235 T3

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

Derivados de 4-fenilpiridina y su empleo como antagonistas del receptor NK-1

5 La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general



en donde

R es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno o trifluorometilo;

10 R¹ es hidrógeno o halógeno; o

R y R¹ pueden ser conjuntamente -CH=CH-CH=CH-;

15 R² y R² son independientemente, hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, alcoxi inferior o ciano; o

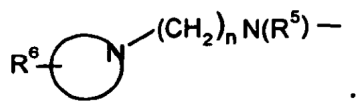
R² y R² pueden ser conjuntamente -CH=CH-CH=CH-, sustituido opcionalmente por uno o dos sustituyentes seleccionados del alquilo inferior o del alcoxi inferior;

20 R³ es hidrógeno, alquilo inferior o forma un grupo cicloalquilo;

R⁴ es -N(R⁵)₂, -N(R⁵)(CH₂)_nOH, -N(R⁵)S(O)₂-alquilo inferior, -N(R⁵)S(O)₂-fenilo, -N=CH-N(R⁵)₂, -N(R⁵)C(O)R⁵ o una amina terciaria cíclica del grupo



o el grupo



25 en donde la amina terciaria cíclica se elige del grupo constituido por pirrol-1-ilo, imidazol-1-ilo, piperidin-1-ilo, piperacín-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, 1-oxo-tiomorfolin-4-ilo o 1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilo.

30 R⁵ es independientemente, hidrógeno, C₃₋₆-cicloalquilo, bencilo o alquilo inferior;

R⁶ es hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior, -(CH₂)_nCOO-alquilo inferior, -N(R⁵)CO-alquilo inferior, hidroxilo-alquilo-inferior, ciano, -(CH₂)_nO(CH₂)_nOH, -CHO o un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, unido opcionalmente por un grupo alquileno,

35 X es -C(O)N(R⁵)-;

n es 0-4; y

m es 1 ó 2;

40 y sus sales derivadas de una adición ácida farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales se caracterizan por propiedades terapéuticas valiosas. Sorprendentemente se ha hallado que los compuestos de la presente invención son antagonistas del receptor de la Neuroquinina 1 (NK-1, sustancia P). La sustancia P es un undecapéptido que se produce de modo natural, perteneciente a la familia de péptidos de la taquiquinina, llamándose así esta última por su rápida acción contráctil en el tejido muscular liso extravascular. El receptor de la sustancia P es un miembro de la superfamilia de receptores acoplados a proteína G.

El receptor neuropeptídico de la sustancia P (NK-1) se encuentra distribuido ampliamente en el sistema nervioso mamífero (especialmente cerebro y ganglios espinales), el sistema circulatorio y tejidos periféricos (especialmente el duodeno y yeyuno) y está involucrado en la regulación de un número de diversos procesos biológicos.

Las acciones central y periférica de la sustancia P taquiquinina mamífera se han asociado con numerosas condiciones inflamatorias incluyendo migraña, artritis reumatoide, asma y enfermedad del intestino inflamado, así como la mediación del reflejo emético y la modulación de trastornos del sistema nervioso central (SNC), tales como la enfermedad de Parkinson (Neurosci. Res., 1996, 7, 187-214), ansiedad (Can. J. Fys., 1997, 75, 612-621) y depresión (Science, 1998, 281, 1640-1645).

Las evidencias de la utilidad de los antagonistas del receptor de taquiquinina contra el dolor, dolor de cabeza, especialmente migraña, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, atenuación del síndrome de abstinencia de la morfina, cambios cardiovasculares, edema, tal como edema causado por lesión térmica, enfermedades inflamatorias crónicas tales como artritis reumatoide, asma/ hiperreactividad bronquial y otras enfermedades respiratorias, incluyendo rinitis alérgica, enfermedades inflamatorias del intestino, incluyendo colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, lesión ocular y enfermedades inflamatorias oculares, se presentan en "Tachykinin Receptor and Tachykinin Receptor Antagonists", J. Auton. Farmacol., 13, 23-93, 1993.

Además, los antagonistas del receptor de la Neuroquinina 1 están siendo desarrollados para el tratamiento de un número de trastornos fisiológicos asociados con un exceso o desequilibrio de taquiquinina, en concreto de sustancia P. Ejemplos de condiciones en las que se ha implicado la sustancia P incluyen trastornos del sistema nervioso central, tales como ansiedad, depresión y psicosis (WO 95/16679, WO 95/18124 and WO 95/23798).

Los antagonistas del receptor de la neuroquinina-1 también son útiles para el tratamiento de la cinetosis y para el tratamiento del vómito inducido.

Además, en The New England Journal of Medicine, Vol. 340, No. 3 190-195, 1999, se ha descrito la reducción de emesis inducida por cisplatina por un antagonista selectivo del receptor de neuroquinina-1.

Además, la US 5.972.938 describe un método para el tratamiento de un trastorno psicoinmunológico o psicossomático mediante la administración de un antagonista de receptor de taquiquinina, tal como el receptor de NK-1.

Los objetos de la presente invención son los compuestos de la fórmula I y las sales derivadas farmacéuticamente aceptables, la preparación de los compuestos mencionados anteriormente, los medicamentos que los contengan y su elaboración, así como el uso de los compuestos mencionados anteriormente en el control o prevención de enfermedades, especialmente de enfermedades y trastornos de la clase referida al principio o en la elaboración de los medicamentos correspondientes.

Las indicaciones que más se prefieren de acuerdo con la presente invención son aquellas que incluyen trastornos del sistema nervioso central, por ejemplo el tratamiento o prevención de ciertos trastornos depresivos o emesis, por la administración de antagonistas de receptores de NK-1. Un episodio depresivo grande se ha definido como un período de al menos dos semanas durante las cuales, durante la mayor parte del día o casi durante todo el día, se experimenta un estado depresivo o la pérdida de interés o placer en todas o casi todas las actividades.

Las siguientes definiciones de los términos generales empleados en la presente descripción se aplican independientemente de si los términos en cuestión aparecen solos o en combinación. En la forma en la que se han empleado aquí, el término "alquilo inferior" denota un grupo alquilo con una cadena lineal o ramificada de 1-7 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *t*-butilo y similares.

Los grupos alquilo inferior preferidos son grupos con 1-4 átomos de carbono.

El término "alcoxi inferior" denota un grupo en el que los residuos son como se han definido anteriormente, los cuales están unidos mediante un átomo de oxígeno.

El término "halógeno" denota cloro, yodo, fluoro y bromo.

El término "cicloalquilo" denota un grupo carbocíclico saturado, que contiene 3-6 átomos de carbono.

El término "amina terciaria cíclica" denota, pirrol-1-ilo, imidazol-1-ilo, piperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, 1-oxo-tiomorfolin-4-ilo o 1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilo.

El término "grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros" denota, piridinilo, pirimidinilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tienilo, furilo, piranilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, piperazinilo o piperidilo.

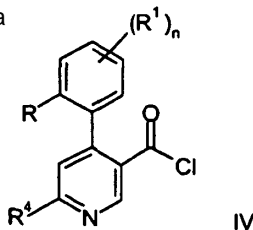
El término "sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables" abarca sales con ácidos inorgánicos y orgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido maléico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido *p*-toluensulfónico y similares.

Los ejemplos preferidos son compuestos, en los cuales X es -C(O)N(R⁵)-, en donde R⁵ es metilo, etilo o ciclopropilo, por ejemplo los siguientes compuestos:

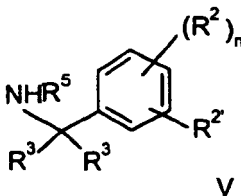
- N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-4-o-tolil-nicotinamida,
- N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-4-naftalen-1-il-nicotinamida,
- éster etílico del ácido(4-{5-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-metil-carbamoi]-4-o-tolil-piridin-2-il}-piperazin-1-il)-acético,
- éster etílico del ácido 5'-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-metil-carbamoi]-4'-o-tolil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico,
- N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-(4-propil-piperazin-1-il)-4-o-tolil-nicotinamida,
- N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-[metil-(2-morfolin-4-il-etil)-amino]-4-o-tolil-nicotinamida,
- N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-morfolin-4-il-4-o-tolil-nicotinamida,
- N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-tiomorfolin-4-il-4-o-tolil-nicotinamida,
- N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-(1-oxo-1]4-tiomorfolin-4-il)-4-o-tolil-nicotinamida,
- N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-6-(1,1-dioxo-1]6-tiomorfolin-4-il)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida,
- N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-piperazin-1-il-4-o-tolil-nicotinamida,
- N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-6-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida,
- N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-6-(4-cianometil-piperazin-1-il)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida,
- N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-6-{4-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-piperazin-1-il}-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida,
- N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-(4-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil-piperazin-1-il)-4-o-tolil-nicotinamida,
- N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-[4-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-piperazin-1-il]-4-o-tolil-nicotinamida,
- N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-6-(4-formil-piperazin-1-il)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida y
- N-Metil-N-(2-metil-naftalen-1-ilmetil)-6-morfolin-4-il-4-o-tolil-nicotinamida.

Los presentes compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden preparar por métodos conocidos en el campo, por ejemplo, por los procesos descritos a continuación, los cuales comprenden

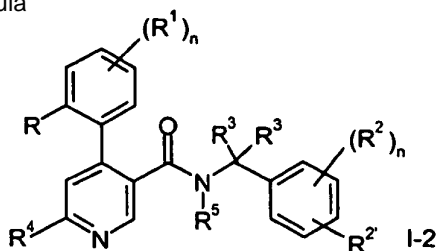
a) la reacción de un compuesto de fórmula



con un compuesto de fórmula



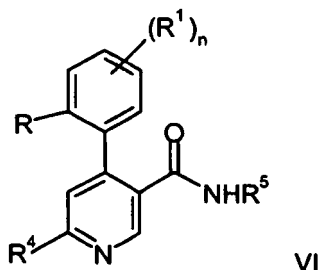
para dar un compuesto de fórmula



en donde R^1 - R^5 , R y n tienen los significados dados anteriormente, ó

b) la reacción de un compuesto de fórmula

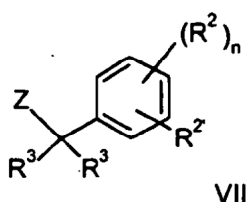
5



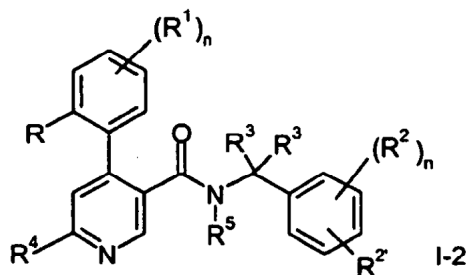
10

15

con un compuesto de fórmula



para dar un compuesto de fórmula



20

en donde Z es Cl, Br, I ó $-\text{OS}(\text{O})_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ y las otras definiciones de sustituyentes se han dado anteriormente, o

c) modificando uno o más sustituyentes R^1 - R^6 ó R dentro de las definiciones dadas anteriormente, y si se desea, convirtiendo el compuesto obtenido en una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable.

25

La variante a) del proceso describe la reacción de un compuesto de la fórmula IV con un compuesto de la fórmula V, para dar un compuesto de la fórmula I-2. La reacción se lleva a cabo de modo convencional, por ejemplo en un solvente, tal como una mezcla de tolueno y trietilamina. La mezcla se somete a reflujo durante 1 hora.

30

La variante b) del proceso describe la reacción de un compuesto de la fórmula VI con un compuesto de la fórmula VII, para dar un compuesto de la fórmula I-2. Esta reacción se lleva a cabo por la desprotonación de un compuesto de la fórmula VI con KHMDS (hexametildisilazida potásica) y la adición posterior de un compuesto de la fórmula VII. Un solvente adecuado es tetrahidrofurano. La reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente.

35

La formación de la sal se realiza a temperatura ambiente de acuerdo con métodos los cuales son conocidos por sí mismos y los cuales son familiares a cualquier experto en el campo. Entran en consideración no sólo sales con ácidos inorgánicos, sino también sales con ácidos orgánicos. Hidrocloruros, hidrobromuros, sulfatos, nitratos, citratos, acetatos, maleatos, succinatos, metan-sulfonatos, *p*-toluensulfonatos y similares son ejemplos de dichas sales.

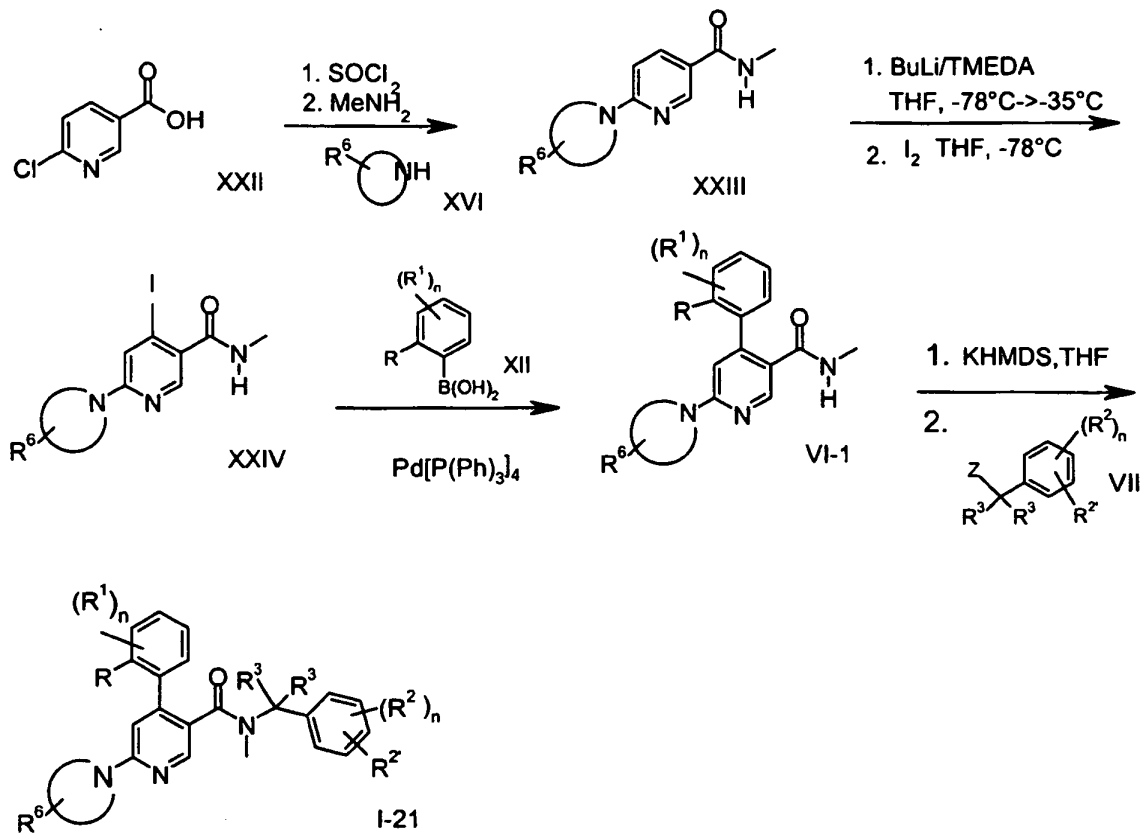
40

Los siguientes esquemas 1-5 describen en más detalle los procesos para la preparación de compuestos de la fórmula I. Los materiales de partida de las fórmulas V, IX, XII, XVI, XXII, XXV, IXXX y XXX son compuestos conocidos y se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos en el campo.

En los esquemas se han usado las siguientes abreviaciones:

- PivCl1 cloruro de pivaloilo
 THF tetrahidrofurano
 5 TMEDA diamina de N,N,N',N'-tetrametiletileno
 DIPEA N-etildiisopropil-amina
 KHMDS hexametildisilazida potásica

Esquema 1



Z = Cl, Br, I or OS(O)₂C₆H₄CH₃

10

15

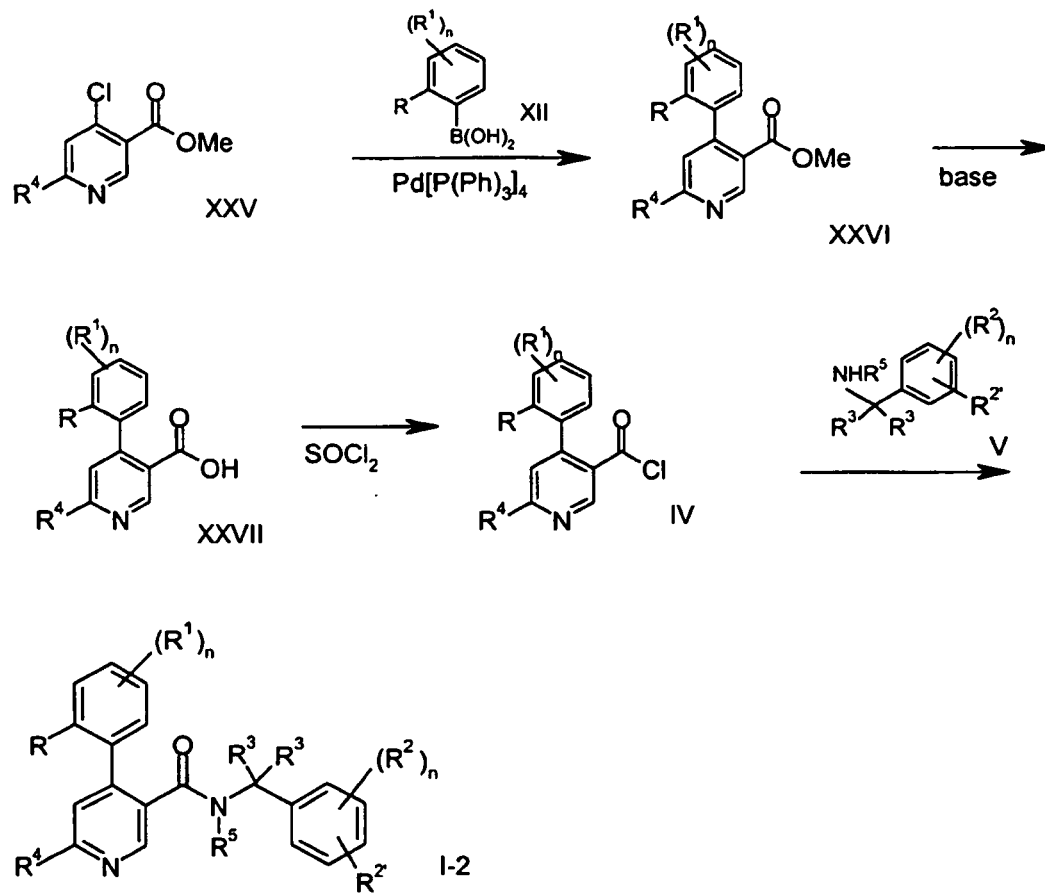
20

25

y la definición de los sustituyentes se ha dado anteriormente.

5

Esquema 2



10

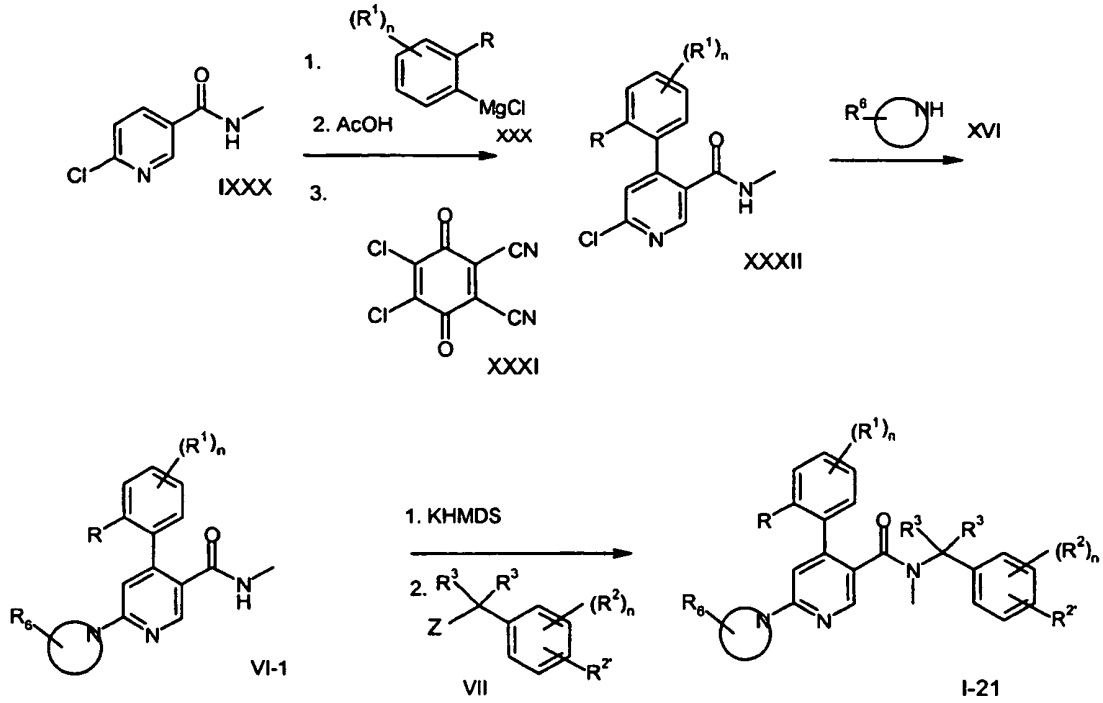
La definición de los sustituyentes se ha dado anteriormente.

15

20

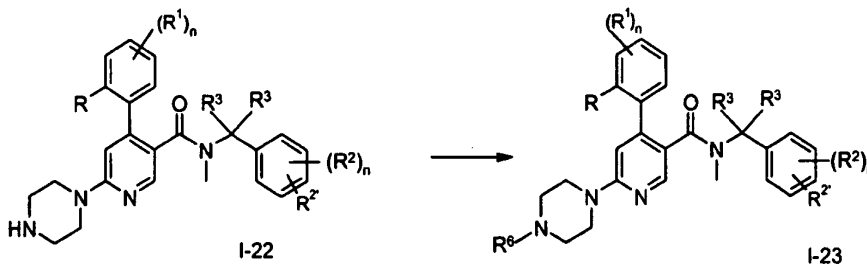
25

Esquema 3



Z es Cl, Br, I u $-\text{OS}(\text{O})_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ y la definición de los sustituyentes se ha dado anteriormente.

Esquema 4

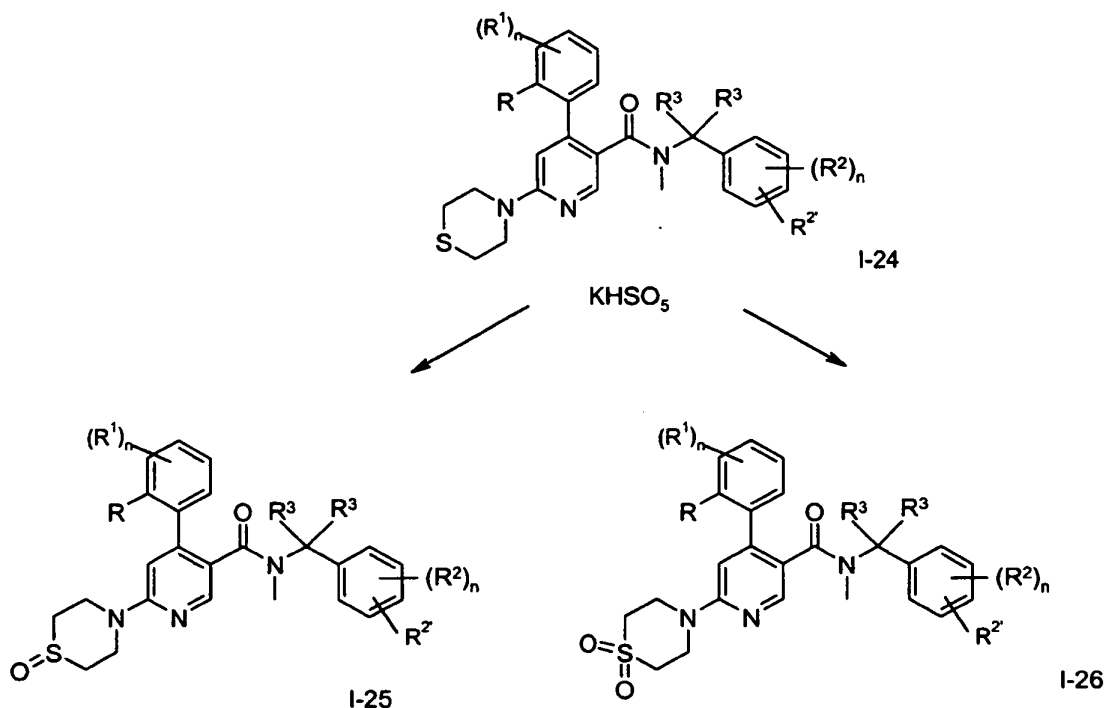


5

La definición de los sustituyentes se ha dado anteriormente.

10

Esquema 5



La definición de los sustituyentes se ha dado anteriormente.

- 5 Como se ha mencionado al principio, los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición farmacéuticamente utilizables poseen propiedades farmacológicas valiosas. Se ha hallado que los compuestos de la presente invención son antagonistas del receptor de la Neuroquinina 1 (NK-1, sustancia P).

10 Los compuestos se investigaron de acuerdo con los tests dados de aquí en adelante.

- 15 La afinidad de los compuestos del test por el receptor NK₁ se evaluaron con receptores NK₁ humanos en células CHO infectadas con el receptor NK₁ humano (usando el sistema de expresión del virus Semliki) y sustancia P radiomarcada con [³H] (concentración final 0,6 nM). Los ensayos de unión se realizaron en tampón HEPES (50 mM, pH 7,4) con BSA (0,04 %), leupeptina (8 µg/ml), MnCl₂ (3mM) y fosforamidón (2 µM). Los ensayos de unión consistieron en 250 µl de suspensión de membrana (1,25x10⁵ células/ tubo de ensayo), 0,125 µl de tampón de agente de desplazamiento y 125 µl de sustancia P [³H]. Las curvas de desplazamiento se determinaron con al menos siete concentraciones del compuesto. Los tubos de ensayo se incubaron durante 60 minutos a temperatura ambiente, tras lo cual los contenidos de los tubos se filtraron rápidamente al vacío a través de filtros GF/C previamente humedecidos durante 60 minutos con PEI (0,3 %) con 2 lavados de 2 ml cada uno con tampón HEPES (50 mM, pH 7,4). La radioactividad retenida en los filtros se midió por conteo de centelleo. Todos los ensayos se realizaron por triplicado en al menos dos experimentos por separado.

25 La afinidad por el receptor NK-1, dada como pKi, se encuentra entre 8,00-9,00 para los compuestos preferidos. Ejemplo de dicho compuesto es:

N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-[4-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-piperazin-1-il]-4-o-tolil-nicotinamida	9,54
---	------

- 30 Los compuestos de la fórmula I, así como sus sales de adición ácida farmacéuticamente utilizables, se pueden usar como medicamentos, p.e. en forma de preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas se pueden administrar oralmente, p.e. en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina dura o blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. La administración, sin embargo, se puede realizar rectalmente, p.e., en forma de supositorios, o parenteralmente, p.e. en forma de soluciones inyectables.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables se pueden preparar con excipientes inorgánicos u orgánicos, farmacéuticamente inertes, para la producción de comprimidos, comprimidos

recubiertos, grageas cápsulas de gelatina dura. Lactosa, almidón de maíz o derivados de los mismos, talco, ácido esteárico o sus sales, etc, se pueden usar como dichos excipientes, p.e. para comprimidos, grageas y cápsulas de gelatina dura.

5 Excipientes adecuados para cápsulas de gelatina blanda son p.e. aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semisólidos y líquidos, etc.

Excipientes adecuados para la elaboración de soluciones y jarabes son p.e., agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa, etc.

10 Excipientes adecuados para soluciones inyectables son p.e., agua, alcoholes, polioles, glicerol, aceites vegetales, etc.

15 Excipientes adecuados para supositorios son p.e. aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles semi-líquidos o líquidos, etc.

Además, las preparaciones farmacéuticas pueden contener preservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsificantes, dulcificantes, colorantes, aromatizantes, sales para la variación de la presión osmótica, tampones, agentes de recubrimiento o antioxidantes. Éstas también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas.

20 La dosis puede variar dentro de amplios límites y podría, por supuesto, ajustarse a los requisitos individuales de cada caso particular. En general, en el caso de la administración oral, sería apropiada una dosis diaria de entre 10 y 1000 mg por persona de un compuesto de la fórmula general I, aunque el citado límite superior se puede superar cuando sea necesario.

Los siguientes Ejemplos ilustran la presente invención. Todas las temperaturas se dan en grados Celsius.

30 Ejemplo 1

Hidrocloruro de N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-4-o-tolil-nicotinamida (1:2)

a) 6-Cloro-N-metil-nicotinamida

35 A 50 g (317 mmoles) de ácido 2-cloronicotínico se añadieron 230 ml (3,16 moles) de cloruro de tionilo a 0°C. Tras calentar la mezcla a reflujo durante 2 horas, el exceso de cloruro de tionilo se eliminó por destilación. El residuo en forma de aceite de color marrón se disolvió en 250 ml de diclorometano. La solución se trató con gas de metilamina a 0°C hasta que se observó una reacción no exotérmica durante bastante tiempo. La suspensión resultante se diluyó con 1000 ml de diclorometano/agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con tres porciones de 300 ml de diclorometano. El secado de la capa orgánica con sulfato sódico y la concentración dieron 53,2 g (98%) del compuesto titular en forma de sólido de color amarillo claro. MS m/e (%): 171 (M+H⁺, 15).

45 b) N-Metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-nicotinamida

Una mezcla de 52,0 g (30,5 mmoles) de 6-cloro-N-metil-nicotinamida y 176 ml (1,58 moles) de 1-metilpiperazin se calentó a 100°C durante 1,5 horas en un autoclave. Tras su enfriamiento a temperatura ambiente, el exceso de 1-metilpiperazin se eliminó por destilación. El residuo se particionó entre 1000 ml de diclorometano/ solución acuosa de hidróxido sódico 1N. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con tres porciones de 500 ml de diclorometano. La concentración y la cromatografía en una columna corta rindieron 72,3 g (97%) del compuesto titular en forma de sólido de color marrón claro. MS m/e (%): 235 (M+H⁺, 100).

55 c) 4-Yodo-N-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-nicotinamida

A una solución de 936 mg (3,99 mmoles) de N-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-nicotinamida y 2,46 ml (16,4 mmoles) de N,N,N',N'-tetrametiletilediamina en 20 ml de tetrahidrofurano seco, se añadieron gota a gota 10 ml (16 mmoles) de una solución 1,6 M de n-butilitio en hexano a -78°C. Tras 0,5h, la mezcla se calentó hasta -35°C. La agitación se continuó durante 3h a dicha temperatura. Tras su enfriamiento a -78°C, se añadió una solución de 1,52 g (6,00 mmoles) de yodo en 2,5 ml de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se dejó que se calentara a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se paró con 30 ml de una solución acuosa de hidrogenosulfito sódico a 0°C. La extracción con tres porciones de 30 ml de acetato etílico, el secado con sulfato sódico y la concentración rindieron 1,2 g de aceite de color marrón. La cromatografía en columna dio 618 mg (43%) del compuesto titular. MS m/e (%): 360 (M⁺, 15).

d) N-Metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-4-o-tolil-nicotinamida

Una suspensión de 4,00 g (11,1 mmoles) de 4-yodo-N-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)nicotinamida y 642 mg(0,555 mmoles) de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) en 60 ml de tolueno, se dioxygenó con un flujo de argón durante 30 minutos. Tras la adición de 11 ml de una solución acuosa 2 N de carbonato sódico y 1,66 g (12,2 mmoles) de ácido o-tolilborónico, la mezcla se calentó a reflujo durante toda la noche. El enfriamiento a temperatura ambiente fue seguido por dilución con agua y extracción con tres porciones de 50 ml de acetato etílico. La capa acuosa se saturó con cloruro de sodio y se extrajo con tres porciones de 50 ml de diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico y se concentraron. La cromatografía en columna dio 2,26 g (63%) del compuesto titular. MS m/e (%): 324 (M⁺, 5).

e) Hidrocloruro de N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-4-o-tolilnicotinamida (1:2)

A una solución de 750 mg (2,32 mmoles) de N-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-4-o-tolilnicotinamida en 16 ml de tetrahidrofurano, se añadió 3 ml de una solución 1M (3 mmoles) de hexametildisilazida potásica en tetrahidrofurano a temperatura ambiente. Tras 1h, se añadieron gota a gota 0,43 ml (2,3 mmoles) de bromuro 3,5-bis(trifluorometil)bencílico a la suspensión resultante. La reacción se paró con agua tras 1 hora y la mezcla se extrajo con tres porciones de 20 ml de acetato etílico. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron con sulfato sódico y se concentraron. La cromatografía en columna dio 950 mg (74%) de N-(3,5-bis-trifluorometilbencil)-N-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-4-o-tolil-nicotinamida. La espuma blanca se disolvió en una pequeña cantidad de éter dietílico y tratada con 2 ml de una solución 3N de ácido clorhídrico en éter dietílico. La concentración dio 1,02 g (74%) del compuesto titular en forma de sólido de color blanco. MS m/e (%): 551 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 2Hidrocloruro de N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-4-(2-cloro-fenil)-N-metil-6-(4-metilpiperazin-1-il)- nicotinamida (1:2)

El compuesto titular se preparó de modo análogo a la preparación del Ejemplo 1 usando ácido 2-clorofenilborónico en lugar de ácido o-tolilborónico en el paso d). MS m/e (%): 571 (M+H⁺, 100)

Ejemplo 3

Hidrocloruro de N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-4-naftalen-1-il-nicotinamida (1:2)

El compuesto titular se obtuvo en forma de sólido de color blanco con rendimientos comparables a los obtenidos con los procedimientos descritos anteriormente durante la preparación de N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-4-o-tolil-nicotinamida (Ejemplo 1) usando ácido 1-naftilborónico en lugar de ácido o-tolilborónico en el paso d) y usando N-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-4-naftalen-1-il-nicotinamida en lugar de N-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-4-o-tolil-nicotinamida en el paso e). MS m/e (%): 587 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 4

Éster *terc*-butílico del ácido 4-{5-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-metil-carbamoil]-4-o-tolil-piridin-2-il}-piperazin-1-carboxílico

a) 6-Cloro-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida

A una solución de 3,41 g (20,0 mmoles) de 6-cloro-N-metil-nicotinamida (Ejemplo 1 paso a)) en 80 ml de tetrahidrofurano, se añadieron gota a gota 50 ml (50 mmoles) de una solución 1M de cloruro de o-tolil magnésico en tetrahidrofurano a 0 °C. Tras completar la adición, la mezcla de reacción se dejó que se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante 1,5h. La mezcla se enfrió de nuevo a 0 °C, seguido por la adición gota a gota de 5,7 ml (100 mmoles) de ácido acético y una solución de 5,1 g (22 mmoles) de 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona en 18 ml de tetrahidrofurano. Tras completar la adición, la mezcla de reacción se dejó que se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante 15 minutos. La adición de 30 ml de una solución acuosa 2N de hidróxido sódico fue seguida por dilución con 1 l de acetato etílico y 200 ml de agua. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con 4 porciones de 250 ml de una solución acuosa 2N de hidróxido sódico. Las capas acuosas combinadas se extrajeron con 3 porciones de 500 ml de acetato etílico. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secaron con sulfato sódico. La concentración dio 5,44 g de un aceite de color marrón rojizo. La cromatografía-flash en columna dio 2,15 g (41,3%) del compuesto titular en forma de sólido de color amarillo claro. MS m/e (%): 260 (M+, 11), P.f.91-93°C.

b) Éster *terc*-butílico del ácido 4-(5-Metilcarbamoil-4-o-tolil-piridin-2-il)-piperazin-1-carboxílico

Una mezcla de 8,31 g (31,9 mmoles) de 6-cloro-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida, 6,53 g (35,0 mmoles) de 1-terc-butoxicarbonil piperazina, 16,7 ml (95,6 mmoles) de N-etildiisopropilamina y una cantidad catalítica de 4-(N,N-dimetilamino)-piridina se calentó a reflujo durante toda la noche. Tras el enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla se disolvió en diclorometano y se lavó con dos porciones de una solución acuosa 0,1 N de ácido clorhídrico. El secado con sulfato sódico y la concentración dio 10,7 g del producto crudo. La cromatografía-flash en columna dio 6,28 g (48,0%) del compuesto titular en forma de sólido de color blanco. MS m/e (%): 411 (M+H+, 100).

10 c) Éster *terc*-butílico del ácido 4-{5-[(3,5-Bis-trifluoro-metil-bencil)-metil-carbamoil]-4-o-tolil-piridin-2-il}-piperazin-1-carboxílico

El compuesto titular se obtuvo en forma de sólido de color blanco con rendimientos comparables a los obtenidos con los procedimientos descritos anteriormente para la preparación de N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-4-o-tolil-nicotinamida (Ejemplo 1, paso e) usando éster *terc*-butílico del ácido 4-(5-metilcarbamoil-4-o-tolil-piridin-2-il)-piperazin-1-carboxílico en lugar de N-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-4-o-tolil-nicotinamida. MS m/e (%): 637 (M+H+, 100).

20 **Ejemplo 5**

Éster etílico del ácido (4-{5-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-metil-carbamoil]-4-o-tolil-piridin-2-il}-piperazin-1-il)-acético

El compuesto titular se obtuvo en forma de sólido con un rendimiento comparable al del paso b) y un rendimiento del 3% para el paso c) de acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente para la preparación de éster *terc*-butílico del ácido 4-{5-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-carbamoil]-4-o-tolil-piridin-2-il}-piperazin-1-carboxílico (Ejemplo 4) usando 1-(etoxicarbonilmetil)-piperazin en lugar de 1-terc-butoxicarbonil piperazin en el paso b) y usando éster etílico del ácido [4-(5-metilcarbamoil-4-o-tolil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-acético en lugar de éster *terc*-butílico del ácido 4-(5-metilcarbamoil-4-o-tolil-piridin-2-il)-piperazin-1-carboxílico en el paso c).

MS m/e (%): 623 (M+H+ 100).

30 **Ejemplo 6**

Éster etílico del ácido 5'-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-metil-carbamoil]-4'-o-tolil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico

El compuesto titular se obtuvo en forma de sólido de color blanco con rendimientos comparables a los obtenidos con los procedimientos descritos anteriormente durante la preparación de éster *terc*-butílico del ácido 4-{5-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-carbamoil]-4-o-tolil-piridin-2-il}-piperazin-1-carboxílico (Ejemplo 4) usando isonipecotato etílico en lugar de 1-terc-butoxicarbonil piperazin en el paso b) y usando éster etílico del ácido 5'-metilcarbamoil-4'-o-tolil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico en lugar de éster *terc*-butílico del ácido 4-(5-metilcarbamoil-4-o-tolil-piridin-2-il)-piperazin-1-carboxílico en el paso c).

MS m/e (%): 608 (M+H+, 100).

45 **Ejemplo 7**

N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-(4-propil-piperazin-1-il)-4-o-tolil-nicotinamida

El compuesto titular se obtuvo en forma de sólido de color amarillo claro con rendimientos comparables a los obtenidos con los procedimientos descritos anteriormente durante la preparación de éster *terc*-butílico del ácido 4-{5-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-carbamoil]-4-o-tolil-piridin-2-il}-piperazin-1-carboxílico (Ejemplo 4) usando 1-propil piperazina en lugar de 1-terc-butoxicarbonil piperazin en el paso b) y usando N-metil-6-(4-propil-piperazin-1-il)-4-o-tolil-nicotinamida en lugar de éster *terc*-butílico del ácido 4-(5-metilcarbamoil-4-o-tolil-piridin-2-il)-piperazin-1-carboxílico en el paso c).

MS m/e (%): 579 (M+H+, 100).

60 **Ejemplo 8**

N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-[metil-(2-morfolin-4-il-etil)amino]-4-o-tolil-nicotinamida

El compuesto titular se obtuvo en forma de sólido de color amarillo claro con rendimientos comparables a los obtenidos con los procedimientos descritos anteriormente durante la preparación de éster *terc*-butílico del ácido 4-{5-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-carbamoil]-4-o-tolil-piridin-2-il}-piperazin-1-carboxílico (Ejemplo 4) usando metil-(2-morfolin-4-il-etil)-amina en lugar de 1-terc-butoxicarbonil piperazina en el paso b) y usando N-metil-6-[metil-(2-morfolin-4-il-etil)-amino]-4-o-tolil-nicotinamida en lugar de éster *terc*-butílico del ácido 4-(5-metilcarbamoil-4-o-tolil-piridin-2-il)-piperazin-1-carboxílico en el paso c).

MS m/e (%): 595 (M+H+, 100).

Ejemplo 9

5 N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-morfolin-4-il-4-o-tolil-nicotinamida

El compuesto titular se obtuvo en forma de sólido de color blanco con rendimientos comparables a los obtenidos con los procedimientos descritos anteriormente durante la preparación de éster terc-butílico del ácido 4-{5-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-carbamoil]-4-o-tolil-piri-din-2-il}-piperazin-1-carboxílico (Ejemplo 4) usando morfolina en lugar de 1-terc-butoxicarbonil piperazina en el paso b) y usando N-metil-6-morfolin-4-il-4-o-tolil-nicotinamida en lugar de éster terc-butílico del ácido 4-(5-metilcarbamoil-4-o-tolil-piridin-2-il)-piperazin-1-carboxílico en el paso c).
MS m/e (%): 538 (M+H+, 100).

Ejemplo 10

15 N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-tiomorfolin-4-il-4-o-tolil-nicotinamida

El compuesto titular se obtuvo en forma de sólido de color blanco con rendimientos comparables a los obtenidos con los procedimientos descritos anteriormente durante la preparación de éster terc-butílico del ácido 4-{5-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-carbamoil]-4-o-tolil-piri-din-2-il}-piperazin-1-carboxílico (Ejemplo 4) usando tiomorfolina en lugar de 1-terc-butoxicarbonil piperazina en el paso b) y usando N-metil-6-tiomorfolin-4-il-4-o-tolil-nicotinamida en lugar de éster terc-butílico del ácido 4-(5-metilcarbamoil-4-o-tolil-piridin-2-il)-piperazin-1-carboxílico en el paso c).
MS m/e (%): 554 (M+H+, 100).

Ejemplo 11

25 N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-(1-oxo-1λ⁴-tiomorfolin-4-il)-4-o-tolil-nicotinamida

A una solución de 1,24 g (2,24 mmoles) de N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-tiomorfolin-4-il-4-o-tolil-nicotinamida (Ejemplo 11) en 25 ml de metanol se añadieron 689 mg (1,12 mmoles) de Oxona® a 0°C. Tras completar la adición, la mezcla de reacción se dejó que se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante 1,5h. La finalización con 5 ml de 40% de una solución acuosa de hidrógeno sulfito de sodio fue seguida por la adición de 6 ml de una solución de hidróxido sódico para ajustar el pH a 7-8. La mezcla se diluyó con 50 ml de agua y se extrajo con 3 porciones de 150-ml de diclorometano. Los extractos combinados se secaron con sulfato sódico y se concentraron para dar 1,20 g de producto crudo. La cromatografía-flash dio 1,02 g (79,9%) del compuesto titular en forma de sólido de color blanco.
MS m/e (%): 570 (M+H+, 100).

Ejemplo 12

40 N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-6-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfo-lin-4-il)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida

El compuesto titular se obtuvo en forma de sólido de color blanco con rendimientos comparables a los obtenidos con los procedimientos descritos anteriormente para la preparación de N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-(1-oxo-1λ⁴-tiomorfolin-4-il)-4-o-tolil-nicotinamida (Ejemplo 11) usando N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-(1-oxo-1λ⁴-tiomorfolin-4-il)-4-o-tolil-nicotinamida en lugar de N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-tiomorfolin-4-il-4-o-tolil-nicotinamida.
MS m/e (%): 586 (M+H+, 100).

Ejemplo 13

50 N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-piperazin-1-il-4-o-tolil-nicotinamida

A una solución de 6,60 g (104 mmoles) de éster terc-butílico del ácido 4-{5-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-carbamoil]-4-o-tolil-piridin-2-il}-piperazin-1-carboxílico (Ejemplo 4) y 8,40 ml (207 mmoles) de metanol en 50 ml de acetato etílico, se añadieron gota a gota 14,7 ml (207 mmoles) de cloruro de acetilo a 0 °C. Tras 4h, la mezcla de reacción se diluyó con acetato etílico y se trató con una solución 1N de hidróxido sódico. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico y se concentraron para dar 5,36 g de producto crudo. La cromatografía-flash en columna dio 4,86 g (87,4%) del compuesto titular en forma de sólido de color marrón claro.
MS m/e (%): 537 (M+H+, 100).

Ejemplo 14

65 N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-6-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida

Una mezcla de 100 mg (0,186 mmoles) de N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-piperazin-1-il-4-o-tolil-nicotinamida (Ejemplo 14), 0,030 ml (0,42 mmoles) de 2-bromo-etanol y 46 mg (0,33 mmoles) de carbonato potásico en 2 ml de acetonitrilo se agitó a 45 °C durante 70 h. Tras el enfriamiento a temperatura ambiente, se añadieron 10 ml de una solución 1N de hidróxido sódico. La extracción con 3 porciones de 15-ml de acetato etílico, el secado con sulfato sódico y la concentración dió 138 mg del producto crudo. La cromatografía-flash en columna dió 85 mg (78,6%) del compuesto titular en forma de sólido de color blanco.
MS m/e (%): 581 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 15

N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-6-(4-cianometil-pipera-zin-1-il)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida

El compuesto titular se obtuvo en forma de sólido de color blanco con rendimientos comparables a los obtenidos con los procedimientos descritos anteriormente para la preparación de N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-N-metil-4-o-tolil-nicotina-mida (Ejemplo 15) usando cloro-acetonitrilo en lugar de 2-bromo-etanol.
MS m/e (%): 576 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 16

N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-6-{4-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-piperazin-1-il}-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida

Una mezcla de 400 mg (0,746 mmoles) de N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-piperazin-1-il-4-o-tolil-nicotinamida (Ejemplo 14), 0,18 ml (1,7 mmoles) de 2-(2-cloroetoxi)-etanol y 0,189 g (1,35 mmoles) de carbonato potásico en 8 ml de acetonitrilo, se agitó a 85 °C durante 48h. Tras el enfriamiento a temperatura ambiente, se añadieron 40 ml de una solución 1N de hidróxido sódico. La extracción con 3 porciones de 60 ml de diclorometano, el secado con sulfato sódico y la concentración dieron 528 mg de producto crudo. La cromatografía-flash en columna dió 300 mg (64,4%) del compuesto titular en forma de sólido de color marrón claro.
MS m/e (%): 625 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 17

N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-(4-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil-piperazin-1-il)-4-o-tolil-nicotinamida

Una mezcla de 200 mg (0,373 mmoles) de N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-piperazin-1-il-4-o-tolil-nicotinamida (Ejemplo 14), 66 mg (0,56 mmoles) de 3-(clorometil)-1,2,4-oxadiazola y 62 mg (0,45 mmoles) de carbonato potásico en 4 ml de acetonitrilo, se agitó a 45 °C durante 1 h y a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con 10 ml de agua y se extrajo con 3 porciones de 30 ml de diclorometano. El secado con sulfato sódico y la concentración dieron 244 mg del producto crudo. La cromatografía-flash en columna dió 80 mg (34,7%) del compuesto titular en forma de sólido de color marrón rojizo.
MS m/e (%): 619 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 18

N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6[4-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-piperazin-1-il]-4-o-tolil-nicotinamida

Una mezcla de 800 mg (1,49 mmoles) de N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-piperazin-1-il-4-o-tolil-nicotinamida (Ejemplo 14), 296 mg (1,79 mmoles) de N-carbometoxi-2-cloroacetamidrazona y 0,52 ml (3,0 mmoles) de N-etil-diisopropilamina en 14 ml de acetonitrilo, se agitó a temperatura ambiente durante 2h. La mezcla de reacción se diluyó con 20 ml de agua y se extrajo con 3 porciones de 50 ml de diclorometano. Los extractos combinados se secaron con sulfato sódico y se concentraron. El residuo se disolvió en 14 ml de DMF, y se añadieron 0,29 ml (1,6 mmoles) de N-etil-diisopropilamina. La mezcla de reacción se agitó a 140 °C durante toda la noche. La concentración y el secado en por gran vacío dió 1,09 g de producto crudo. La cromatografía-flash en columna dió 820 mg (86,8%) del compuesto titular en forma de sólido de color marrón claro.
MS m/e (%): 634 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 19

N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-6-(4-formil-piperazin-1-il)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida

A una mezcla de 0,089 ml (1,1 mmoles) de N,N-dimetilformamida y 38 mg (0,56 mmoles) de imidazol, se añadieron gota a gota a temperatura ambiente 0,071 ml (0,56 mmoles) de trimetilclorosilano. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, y se añadieron 0,10 g (0,19 mmoles) de N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-piperazin-1-il-4-o-tolil-nicotinamida (Ejemplo 14). El baño de agua-hielo se retiró y la mezcla se agitó durante toda la noche. La reacción se paró con una mezcla de 2 ml de una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico y 4 ml de agua, y la mezcla se extrajo con acetato etílico. Los extractos combinados se secaron con sulfato sódico y se concentraron. La cromatografía-flash en columna dió 81 mg (82%) del compuesto titular en forma de sólido de color blanco.

MS m/e (%): 565 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 20

5 N-Metil-N-(2-metil-naftalen-1-ilmetil)-6-morfolin-4-il-4-o-tolilnicotinamida

a) N-Metil-6-morfolin-4-il-4-o-tolil-nicotinamida

10 El compuesto titular se obtuvo en forma de sólido de color blanco con rendimientos comparables a los obtenidos con los procedimientos descritos anteriormente para la preparación de éster *terc*-butílico del ácido 4-{5-[(3,5-bis-trifluorometilbencil)-metil-carbamoil]-4-o-tolil-piri-din-2-il}-piperazin-1-carboxílico (Ejemplo 14, el paso b) usando morfolina en lugar de 1-*terc*-butoxicarbonil piperazina.
MS m/e (%): 311 (M⁺, 63).

15 b) N-Metil-N-(2-metil-naftalen-1-ilmetil)-6-morfolin-4-il-4-o-tolil- nicotinamida

20 El compuesto titular se obtuvo en forma de sólido de color blanco con rendimientos comparables a los obtenidos con los procedimientos descritos anteriormente para la preparación de N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-morfolin-4-il-4-o-tolil-nicotinamida (Ejemplo 1, el paso e)) usando 1-clorometil-2-metilnaftaleno en lugar de bromuro 3,5-bis-trifluorometil-bencílico.
MS m/e (%): 466 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 21

25 N-Metil-6-morfolin-4-il-N-naftalen-1-ilmetil-4-o-tolil-nicotinamida

30 El compuesto titular se obtuvo en forma de aceite viscoso incoloro con rendimientos comparables a los obtenidos con los procedimientos descritos anteriormente durante la preparación de N-metil-N-(2-metilnaftalen-1-ilmetil)-6-morfolin-4-il-4-o-tolil-nicotinamida (Ejemplo 21) usando 1-clorometilnaftaleno en lugar de 1-clorometil-2-metilnaftaleno en el paso b).
MS m/e (%): 452 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 22

35 N-(2-Metoxi-naftalen-1-ilmetil)-N-metil-6-morfolin-4-il-4-o-tolil-nicotinamida

40 El compuesto titular se obtuvo en forma de aceite viscoso incoloro con rendimientos comparables a los obtenidos con los procedimientos descritos anteriormente durante la preparación de N-metil-N-(2-metil-naftalen-1-ilmetil)-6-morfolin-4-il-4-o-tolil-nicotinamida (Ejemplo 21) usando toluen-4-ácido sulfónico 2-metoxi-naftalen-1-ilmetil éster en lugar de 1-clorometil-2-metilnaftaleno en el paso b).
MS m/e (%): 482 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 23

45 N-(2-Metoxi-bencil)-N-metil-6-morfolin-4-il-4-o-tolil-nicotinamida

50 El compuesto titular se obtuvo en forma de aceite viscoso incoloro con rendimientos comparables a los obtenidos con los procedimientos descritos anteriormente durante la preparación de N-metil-N-(2-metil-naftalen-1-ilmetil)-6-morfolin-4-il-4-o-tolil-nicotinamida (Ejemplo 21) usando cloruro 2-metoxi-bencílico en lugar de 1-clorometil-2-metilnaftaleno en el paso b).
MS m/e (%): 432 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 24

55 N-(5-Cloro-2-metoxi-bencil)-N-metil-6-morfolin-4-il-4-o-tolil-nicotinamida

60 El compuesto titular se obtuvo en forma de sólido de color blanco con rendimientos comparables a los obtenidos con los procedimientos descritos anteriormente durante la preparación de N-metil-N-(2-metil-naftalen-1-ilmetil)-6-morfolin-4-il-4-o-tolil-nicotinamida (Ejemplo 21) usando cloruro 5-cloro-2-metoxi-bencílico en lugar de 1-cloro-metil-2-metilnaftaleno en el paso b).
MS m/e (%): 466 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 25

65 N-(2-Cloro-5-metoxi-bencil)-N-metil-6-morfolin-4-il-4-o-tolil-nicotinamida

El compuesto titular se obtuvo en forma de sólido de color blanco con rendimientos comparables a los obtenidos con los procedimientos descritos anteriormente durante la preparación de N-metil-N-(2-metil-naftalen-1-ilmetil)-6-morfolin-4-il-4-o-tolil-nicotinamida (Ejemplo 21) usando bromuro 2-cloro-5-metoxi-bencílico en lugar de 1-cloro-metil-2-metilnaftaleno en el paso b).

MS m/e (%): 466 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 26

N-Metil-6-morfolin-4-il-N-pentafluorofenilmetil-4-o-tolil-nicotinamida

El compuesto titular se obtuvo en forma de sólido de color blanco con rendimientos comparables a los obtenidos con los procedimientos descritos anteriormente durante la preparación de N-metil-N-(2-metil-naftalen-1-ilmetil)-6-morfolin-4-il-4-o-tolil-nicotinamida (Ejemplo 21) usando bromuro 2,3,4,5,6-pentafluoro-bencílico en lugar de 1-clorometil-2-metilnaftaleno en el paso b).

MS m/e (%): 492 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 27

N-Metil-6-morfolin-4-il-N-naftalen-2-ilmetil-4-o-tolil-nicotinamida

El compuesto titular se obtuvo en forma de sólido de color blanco con rendimientos comparables a los obtenidos con los procedimientos descritos anteriormente durante la preparación de N-metil-N-(2-metil-naftalen-1-ilmetil)-6-morfolin-4-il-4-o-tolil-nicotinamida (Ejemplo 21) usando 2-clorometil-naftaleno en lugar de 1-clorometil-2-metilnaftaleno en el paso b).

MS m/e (%): 452 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 28

N-[2-Metoxi-5-(5-trifluorometil-tetrazol-1-il)-bencil]-N-metil-6-morfolin-4-il-4-o-tolil-nicotinamida

El compuesto titular se obtuvo en forma de sólido de color blanco con rendimientos comparables a los obtenidos con los procedimientos descritos anteriormente durante la preparación de N-metil-N-(2-metil-naftalen-1-ilmetil)-6-morfolin-4-il-4-o-tolil-nicotinamida (Ejemplo 21) usando toluen-4-ácido sulfónico [2-metoxi-5-(5-trifluorometil-tetrazol-1-il)-fenil]-metil éster en lugar de 1-clorometil-2-metilnaftaleno en el paso b).

MS m/e (%): 568 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 29

N-(1,4-Dimetoxi-naftalen-2-ilmetil)-N-metil-6-morfolin-4-il-4-o-tolil-nicotinamida

El compuesto titular se obtuvo en forma de aceite viscoso incoloro con rendimientos comparables a los obtenidos con los procedimientos descritos anteriormente durante la preparación de N-metil-N-(2-metil-naftalen-1-ilmetil)-6-morfolin-4-il-4-o-tolil-nicotinamida (Ejemplo 21) usando 2-clorometil-1,4-dimetoxi-naftaleno en lugar de 1-clorometil-2-metilnaftaleno en el paso b).

MS m/e (%): 512 (M+H⁺, 100).

MS m/e (%): 580 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 30

N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-[4-(1H-tetra-zol-5-ilmetil)-piperazin-1-il]-4-o-tolil-nicotinamida

Una mezcla de 0,10 g (0,17 mmoles) de N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-(4-cianometil-piperazin-1-il)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida (Ejemplo 16), 34 mg(0,52 mmoles) de azida sódica y 36 mg (0,26 mmoles) de cloruro de trietilamonio en 1 ml de 1-metil-2-pirrolidona, se calentó a reflujo durante 2h. Tras el enfriamiento a temperatura ambiente, se añadieron 6 ml de agua-hielo. La mezcla se acidificó con una solución 1N de ácido clorhídrico hasta pH 1-2 y se extrajo con diclorometano. El secado de los extractos combinados con sulfato sódico, la concentración y la cromatografía-flash en columna dieron 95 mg (88%) del compuesto titular en forma de sólido de color marrón claro.

MS m/e (%): 619 (M+H⁺, 100).

Ejemplo A

Los comprimidos que contienen los siguientes ingredientes se pueden producir de un modo convencional:

	<u>mg/comprimido</u>
Sustancia activa	5
Lactosa	45
Almidón de maíz	15
Celulosa microcristalina	34
Estearato magnésico	1
Peso del comprimido	100

Ejemplo B

Se elaboran cápsulas con las siguientes composiciones:

	<u>mg/cápsula</u>
Sustancia activa	10
Lactosa	155
Almidón de maíz	30
Talco	5
Peso del relleno de la cápsula	200

- 5 La sustancia activa, lactosa y almidón de maíz son en un primer lugar, mezclados en un mezclador y después en un aparato tritador. La mezcla se devuelve al mezclador, se añade talco y se mezcla a fondo. Mediante un aparato se rellenan cápsulas de gelatina dura con dicha mezcla.

10 **Ejemplo C**

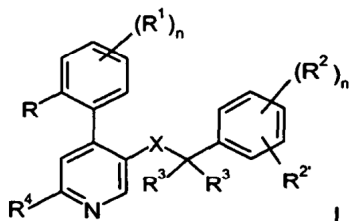
Se elaboran supositorios con las siguientes composiciones:

	<u>mg/supositorio</u>
Sustancia activa	15
Masa del supositorio	1285
Total	1300

- 15 La masa del supositorio se funde en un recipiente de vidrio o acero, se mezcla a fondo y se enfría a 45°C. Luego, la sustancia activa finamente pulverizada se va añadiendo y se va agitando hasta que se ha dispersado completamente. La mezcla se vierte en moldes de supositorio del tamaño adecuado, se dejan enfriar, los supositorios se retiran de los moldes y se empaquetan individualmente en papel de cera o lámina de aluminio.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula general



en donde

R es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi C₁-C₇, halógeno o trifluorometilo;

R¹ es hidrógeno o halógeno; o

R y R¹ pueden ser conjuntamente -CH=CH-CH=CH-;

R² y R² son independientemente, hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, alcoxi C₁-C₇ o ciano; o

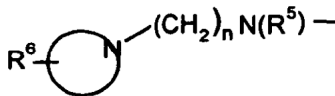
R² y R² pueden ser conjuntamente -CH=CH-CH=CH-, sustituido opcionalmente por uno o dos sustituyentes seleccionados del alquilo C₁-C₇ o del alcoxi C₁-C₇;

R³ es hidrógeno, alquilo C₁-C₇ o forma un grupo cicloalquilo;

R⁴ es -N(R⁵)₂, -N(R⁵)(CH₂)_nOH, -N(R⁵)S(O)₂-alquilo C₁-C₇-, N(R⁵)S(O)₂-fenilo, -N=CH-N(R⁵)₂, -N(R⁵)C(O)R⁵ o una amina terciaria cíclica del grupo



o el grupo



en donde la amina terciaria cíclica se elige del grupo constituido por pirrol-1-ilo, imidazol-1-ilo, piperidin-1-ilo, piperacin-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, 1-oxo-tiomorfolin-4-ilo o 1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilo;

R⁵ es independientemente, hidrógeno, C₃₋₆-cicloalquilo, bencilo o alquilo C₁-C₇;

R⁶ es hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₇-, (CH₂)_nCOO-alquilo C₁-C₇-, N(R⁵)CO-alquilo C₁-C₇-, hidroxilo-alquilo- C₁-C₇-, ciano, -(CH₂)_nO(CH₂)_nOH, -CHO o un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, elegido del grupo constituido por piridinilo, pirimidinilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tienilo, furilo, piranilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, piperacinilo o piperidilo, unido opcionalmente por un grupo alquilenilo,

X es -C(O)N(R⁵)-;

n es 0-4; y

m es 1 ó 2;

y sus sales derivadas de una adición ácida farmacéuticamente aceptables.

2. Un compuesto, de conformidad con la reivindicación 1, en donde X es -C(O)N(R⁵)- y R⁵ es metilo, etilo o ciclopropilo.

3. Un compuesto, de conformidad con la reivindicación 2, que es

N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-4-o-tolil-nicotinamida,

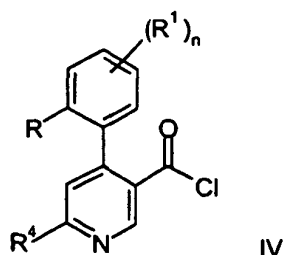
N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-4-naftalen-1-il-nicotinamida,

éster etílico del ácido 4-{5-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-metil-carbamoi]-4-o-tolil-piridin-2-il}-piperazin-1-il}-acético,

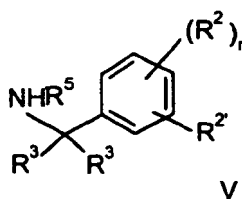
éster etílico del ácido 5'-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-metil-carbamoi]-4'-o-tolil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico,

N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-(4-propil-piperazin-1-il)-4-o-tolil-nicotinamida,
 N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-[metil-(2-morfolin-4-il-etil)-amino]-4-o-tolil-nicotinamida,
 N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-morfolin-4-il-4-o-tolil-nicotinamida,
 N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-tiomorfolin-4-il-4-o-tolil-nicotinamida,
 5 N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-(1-oxo-1]4-tiomorfolin-4-il)-4-o-tolil-nicotinamida,
 N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-6-(1,1-dioxo-1]6-tiomorfolin-4-il)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida,
 N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-piperazin-1-il-4-o-tolil-nicotinamida,
 N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-6-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida,
 N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-6-(4-cianometil-piperazin-1-il)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida,
 10 N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-6-{4-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-piperazin-1-il}-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida,
 N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-(4-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil-piperazin-1-il)-4-o-tolil-nicotinamida,
 N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-[4-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-piperazin-1-il]-4-o-tolil-
 nicotinamida,
 N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-6-(4-formil-piperazin-1-il)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida y
 15 N-Metil-N-(2-metil-naftalen-1-ilmetil)-6-morfolin-4-il-4-o-tolil-nicotinamida.

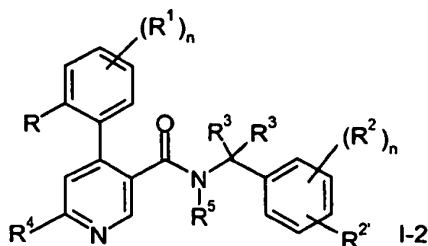
4. Un medicamento que contiene uno o mas compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3 y excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 20 5. Un medicamento de conformidad con la reivindicación 4 para uso en un método para el tratamiento de enfermedades relacionadas con antagonistas del receptor NK-1.
6. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I como se ha definido en la reivindicación 1, cuyo procedimiento comprende
- 25 a) la reacción de un compuesto de fórmula



con un compuesto de fórmula

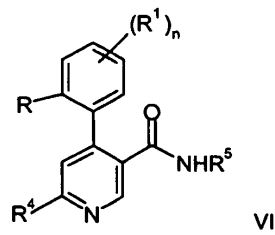


para dar un compuesto de fórmula



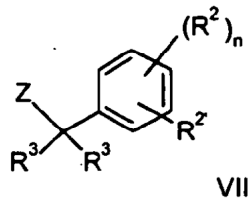
en donde R¹-R⁵, R y n tienen los significados dados anteriormente, ó

- b) la reacción de un compuesto de fórmula



con un compuesto de fórmula

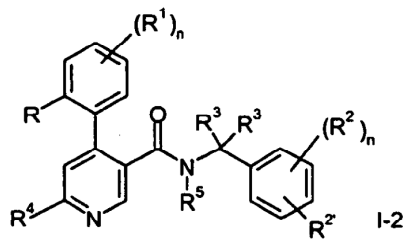
5



10

para dar un compuesto de fórmula

15



20

en donde Z es Cl, Br, I ó $-\text{OS}(\text{O})_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ y las otras definiciones de sustituyentes se han dado anteriormente, o

c) modificando uno o más sustituyentes R^1 - R^6 ó R dentro de las definiciones dadas anteriormente, y si se desea, convirtiendo el compuesto obtenido en una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable.

25

7. El uso de un compuesto en cualquiera de las reivindicaciones 1-3 para la fabricación de medicamentos que contienen uno o mas compuestos de fórmula I para el tratamiento de enfermedades relacionadas con antagonistas del receptor NK-1.