



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 365 444**

(51) Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 495/04 (2006.01)

A61K 31/4365 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61K 31/4375 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **08718218 .4**

(96) Fecha de presentación : **26.03.2008**

(97) Número de publicación de la solicitud: **2144906**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **20.01.2010**

(54) Título: **Heterociclos como antagonistas de orexina.**

(30) Prioridad: **04.04.2007 EP 07105596**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
05.10.2011

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
05.10.2011

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

(72) Inventor/es: **Gobbi, Luca;**
Knust, Henner;
Malherbe, Parichehr;
Nettekoven, Matthias;
Pinard, Emmanuel;
Roche, Olivier y
Rogers-Evans, Mark

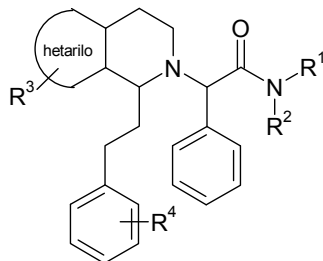
(74) Agente: **Isern Jara, Jorge**

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

Heterociclos como antagonistas de orexina

5 La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula



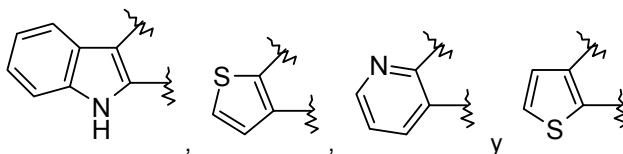
en la que

R^1/R^2 son con independencia entre sí hidrógeno o alquilo inferior;

R^3 con independencia del número de sustituyentes es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno, alcoxi inferior o alcoxi inferior sustituido por halógeno;

R^4 es halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno, alcoxi inferior o alcoxi inferior sustituido por halógeno;

hetarilo es un anillo heteroaromático que tiene uno o dos ciclos, está conectado a los átomos de carbono del resto piperidina y se elige entre el grupo formado por



o a las sales de adición de ácido farmacéuticamente idóneas, los enantiómeros ópticamente puros, los racematos o mezclas diastereoméricas de los mismos.

Se ha encontrado que los compuestos de la fórmula I son antagonistas del receptor de la orexina y que los compuestos en cuestión pueden ser útiles para el tratamiento de trastornos, en los que intervienen los mecanismos de la orexina, por ejemplo los trastornos del sueño, incluida la apnea nocturna, la narcolepsia, los insomnios, la parasomnia, el síndrome de la diferencia horaria (jet lag), el trastorno de los ritmos circadianos, el síndrome de las piernas inquietas, los trastornos psiquiátricos, neurológicos y neurodegenerativos, incluida la ansiedad, la depresión, la depresión maníaca, los trastornos obsesivo-compulsivos, la neurosis afectiva, la neurosis depresiva, la neurosis de ansiedad, los trastornos del humor, el delirio, el trastorno de ataque de pánico, los trastornos de estrés post-traumático, la disfunción sexual, la esquizofrenia, la psicosis, los trastornos cognitivos, las enfermedades de Alzheimer y de Parkinson, la demencia, el retraso mental, la discinesias tales como la enfermedad de Huntington y el síndrome de Tourette, las adicciones, las ansias asociadas con el abuso de drogas, los trastornos de convulsiones, la epilepsia, las enfermedades metabólicas, por ejemplo la obesidad, la diabetes, los trastornos de ingestión de comida, incluidas la anorexia y la bulimia, el asma, la migraña, el dolor de cabeza, el dolor neuropático, los trastornos del sueño asociados con trastornos psiquiátricos, neurológicos y neurodegenerativos, el dolor neuropático, la sensibilidad aumentada o exagerada al dolor, por ejemplo la hiperalgesia, la causalgia y la alodinia, el dolor agudo, el dolor por cauterización, el síndrome I y II de dolor regional complejo, el dolor artrítico, el dolor post-apoplejía, el dolor post-operativo, la neuralgia, el dolor asociado con la infección del VIH, el dolor después de la quimioterapia, el síndrome del intestino irritable y otras enfermedades relacionadas con la disfunción general del sistema de la orexina.

Las orexinas (hipocretinas) son un grupo de neuropéptidos del hipotálamo que desempeñan un papel importante en la modulación del comportamiento alimentario, la homeostasis de la energía y el ciclo de sueño-vigilia (Siegel, Annu. Rev. Psychol. 55, 125-148, 2004). La orexina-A/hipocretina-1 (OX-A, 33 aminoácidos) y la orexina-B/hipocretina-2 (OX-B, 28 aminoácidos) se derivan del mismo compuesto previo por procesos proteolíticos de la prepro-orexina de 130 aminoácidos (de Lecea y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95, 322-327, 1998; Sakurai, T. y col., Cell 92, 573-585, 1998). Los niveles de orexina presentan una variación diurna que es máxima durante el ciclo activo. Se han identificado dos subtipos de receptor llamados receptor de orexina-1 (OX₁R) y receptor de orexina-2 (OX₂R). La caracterización de ambos receptores en ensayos de fijación y funcionales ha demostrado que el OX₂R es un

receptor no selectivo de las dos OX-A y -B, mientras que el OX₁R es selectivo de la OX-A; y a la recíproca: OX-A es un neuropéptido no selectivo que se fija con una afinidad similar sobre el OX₁R y el OX₂R, mientras que el OX-B es selectivo y tiene una afinidad mayor para el OX₂R (Sakurai, T. y col., *Cell* 92, 573-585, 1998). Ambos receptores pertenecen al grupo A de receptores unidos a la proteína G (GPCR), que se unen a través de G_{q/11} a la activación de fosfolipasa C que conduce a la hidrólisis de la fosfoinositida (PI) y a la elevación de los niveles intracelulares de Ca²⁺. Sin embargo, se ha demostrado que el OX₂R se podría unir también a través de G_{i/o} al mecanismo cAMP (Sakurai, *Regulatory Peptides* 126, 3-10, 2005). El análisis Northern Blot de tejidos de ratas adultas pone de manifiesto que el mRNA de prepro-orexina se detecta exclusivamente en el cerebro (exceptuada una pequeña cantidad en los testículos) y que los transcritos de OX₁R y de OX₂R se detectan también exclusivamente en el cerebro (Sakurai, T. y col., *Cell* 92, 573-585, 1998). Se obtienen resultados similares empleando el Northern Blot en múltiples tejidos humanos. Los estudios de distribución en el cerebro de la rata, aplicando la hibridación "in situ" y la histoquímica inmune, han demostrado que las neuronas de orexina se hallan únicamente en la zona lateral del hipotálamo con proyecciones hacia la totalidad del SNC (Peyron y col., *J. Neurosci.* 18, 9996-10015, 1998; Nambu y col., *Brain Res.* 827, 243-60, 1999). Además, tanto el receptor de OX₁ como el de OX₂ están presentes en regiones del cerebro que son importantes para la regulación del sueño/vigilia.

Se ha sugerido que la ruptura del sistema de la orexina es la causa de la narcolepsia en base a las siguientes líneas de evidencia: (a) los ratones "knock-out" de prepro-orexina poseen un fenotipo con características marcadamente similares a la narcolepsia (Chemelli y col., *Cell* 98, 437-451, 1999), (b) se ha constatado que una mutación (canarc-1), que rompe el gen que codifica al OX₂R, es la causa de la narcolepsia canina (Lin y col., *Cell* 98, 365-376, 1999), (c) se observa la carencia de OX-A y OX-B en pacientes narcolépticos humanos (Nishino y col., *Lancet* 355, 39-40, 2000; Peyron y col., *Nature Medicine* 6, 991-997, 2000), (d) se ha demostrado que el modafinil, un fármaco anti-narcoléptico de mecanismo de acción desconocido, activa las neuronas de la orexina (Mignot y col., *Sleep* 11, 1012-1020, 1997; Chemelli y col., *Cell* 98, 437-451, 1999). La administración intracerebroventricular (icv) de la OX-A aumenta de un modo dependiente de la dosis la vigilia en la rata y además reduce el sueño REM total en un 84% (Piper y col., *Eur. J. Neuroscience* 12, 726-730, 2000). En su conjunto, estas observaciones son consistentes con un rol esencial del sistema de la orexina en la modulación del ciclo sueño/vigilia.

La orexina desempeña un papel importante en el estrés y la ansiedad a través de su interacción con el sistema del factor de liberación de la corticotropina (CRF) del hipotálamo (Sakamoto y col., *Regul. Pept.* 118, 183-91, 2004). La inyección icv de la OX-A induce el animal se ponga listo (estrés-respuesta), que en parte se bloquea con un antagonista del CRF (Ida y col., *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 270, 318-323, 2000). El OX₂R se expresa en alto grado en la médula adrenal, mientras que el OX₁R tiene un nivel elevado en el córtex adrenal. Tanto la OX-A como la OX-B estimulan la liberación de la corticosterona al plasma e inducen el c-Fos en el núcleo paraventricular (PVN) del hipotálamo (Kuru y col., *Neuroreport* 11, 1977-1980, 2000). Además, las neuronas de orexina que se proyectan a las neuronas del CRF se expresan principalmente en el OX₂R (Winsky-Sommerer y col., *J. Neuroscience* 24, 11439-11448, 2004). Por consiguiente, la estimulación del OX₂R activa el eje hipotálamo-pituitaria-adrenal (HPA). Es interesante en este contexto que se ha publicado que los incrementos de hormona adrenocorticotrófica (ACTH) en plasma, inducidos por la orexina A, se atenúan por acción de un antagonista selectivo del OX₂R (la N-((1S)-1-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolinil)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-N-(4-piridinilmetil)amina) (Chang y col., *Neurosci. Res.*, 21 de diciembre de 2006). Un informe preclínico reciente (Suzuki y col., *Brain Research* 1044, 116-121, 2005) ha sugerido un efecto ansiogénico de la OX-A. la inyección icv de la OX-A en los ratones provoca un comportamiento similar a la ansiedad. Los efectos fueron similares a los del factor de liberación de la corticotropina (CRF), que se ensayó al mismo tiempo con fines comparativos. Un estudio reciente ha demostrado también la presencia de los receptores funcionales de la OX₁ y la OX₂ en tejido adiposo humano y sus roles en el metabolismo del tejido adiposo y en la adipogénesis (Digby y col., *J. Endocrinol.* 191, 129-36, 2006).

En resumen, considerando las funciones tan diversas que desempeña el sistema de la orexina en el despertar, sueño/vigilia, regulación del apetito y sus roles en la ansiedad y la respuesta al estrés, etc., cabe esperar que los fármacos (o compuestos) dirigidos al sistema de la orexina tengan efectos terapéuticos beneficiosos para el tratamiento de enfermedades del tipo trastornos del sueño, incluida la apnea nocturna, la narcolepsia, los insomnios, la parasomnia, el síndrome de la diferencia horaria (jet lag), el trastorno de los ritmos circadianos, el síndrome de las piernas inquietas, los trastornos psiquiátricos, neurológicos y neurodegenerativos, incluida la ansiedad, la depresión, la depresión maníaca, los trastornos obsesivo-compulsivos, la neurosis afectiva, la neurosis depresiva, la neurosis de ansiedad, los trastornos del humor, el delirio, el trastorno de ataque de pánico, los trastornos de estrés post-traumático, la disfunción sexual, la esquizofrenia, la psicosis, los trastornos cognitivos, las enfermedades de Alzheimer y de Parkinson, la demencia, el retraso mental, la discinesias tales como la enfermedad de Huntington y el síndrome de Tourette, las adicciones, las ansias asociadas con el abuso de drogas, los trastornos de convulsiones, la epilepsia, las enfermedades metabólicas, por ejemplo la obesidad, la diabetes, los trastornos de ingestión de comida, incluidas la anorexia y la bulimia, el asma, la migraña, el dolor de cabeza, el dolor neuropático, los trastornos del sueño asociados con trastornos psiquiátricos, neurológicos y neurodegenerativos, el dolor neuropático, la sensibilidad aumentada o exagerada al dolor, por ejemplo la hiperalgesia, la causalgia y la alodinia, el dolor agudo, el dolor por cauterización, el síndrome I y II de dolor regional complejo, el dolor artrítico, el dolor post-apoplejía, el dolor post-operativo, la neuralgia, el dolor asociado con la infección del VIH, el dolor después de la quimioterapia, el síndrome del intestino irritable y otras enfermedades relacionadas con la disfunción general del sistema de la orexina.

En numerosos documentos se describen los conocimientos actuales del mecanismo de la orexina, por ejemplo en los documentos siguientes:

- Expert Opin. Ther. Patents 16(5), 631-646, 2006
- Current Opinion in Drug Discovery & Development 9(5), 551-559, 2006
- J. Neurosci. 20(20), 7760 - 7765, 2000
- Neurosci. Lett. 341(3), 256-258, 2003
- WO 2005/118548
- WO 2004/085403

Los compuestos de la fórmula I son nuevos. La ventaja que tienen sobre los antagonistas de receptor de orexina descritos en la bibliografía técnica consiste en una mejora del perfil físico-químico/DMPK, que es un aspecto importante para el desarrollo como fármaco.

Se aplican las siguientes definiciones de los términos generales empleados en la presente descripción con independencia de si los términos en cuestión aparecen solos o en combinación.

Tal como se emplea aquí, el término “alquilo inferior” denota un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 7 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo y similares.

El término “alcoxi inferior” denota un grupo en el que los restos alquilo tienen los significados recién definidos y que está unido a través de un átomo de oxígeno.

El término “halógeno” denota cloro, yodo, flúor o bromo.

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

El término “heterocicloalquilo” indica un resto hidrocarburo no aromático, por ejemplo el oxetanilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydropirranilo, azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo o tiomorfolinilo.

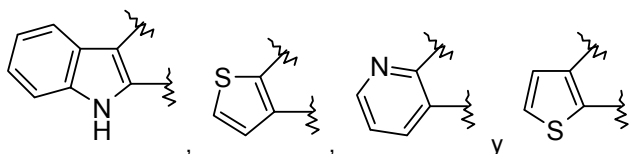
El término “arilo” significa un grupo hidrocarburo cíclico aromático monovalente, que contiene uno o más anillos fusionados, en el que por lo menos un anillo es de naturaleza aromática. Los ejemplos de restos arilo incluyen, pero no se limitan a: fenilo, naftilo, bifenilo, indanilo, antraquinilo y similares.

“Heteroarilo” significa un grupo carbocíclico que tiene uno o más anillos, en el que por lo menos un anillo es de naturaleza aromática, que incorpora uno, dos o tres heteroátomos al anillo (elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre). Los ejemplos de restos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a: imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiofenilo, furanilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzofurilo, benzotiofenilo, benzotipiranilo, bencimidazolilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, benzopiranilo, indazolilo, indolilo, isoindolilo, naftiridinilo y similares.

La expresión “anillo heterocíclico opcionalmente con otros heteroátomos en el anillo elegidos entre N, O y S” indica un anillo carbocíclico no aromático, que contiene un átomo de N, en el que además uno o más átomos de carbono se han reemplazado por O, N o S, por ejemplo pirrolin-1-ilo, piperidin-1-ilo, azepin-1-ilo, piperazin-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, 1-oxo-tiomorfolin-4-ilo o 1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilo.

Tal como se emplea aquí, la expresión “alquilo inferior sustituido por halógeno” denota un grupo alquilo ya definido antes, en el que por lo menos un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por halógeno, por ejemplo CF₃, CHF₂, CH₂F, CH₂CF₃, CH₂CH₂CF₃, CH₂CF₂CF₃ y similares.

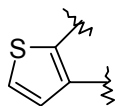
Tal como se emplea aquí, “hetarilo” significa un anillo heteroaromático que tiene uno o dos ciclos, está conectado a los átomos de carbono del resto piperidina y contiene uno o más heteroátomos, elegidos entre N, S y O, por ejemplo los grupos



El término “sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables” abarca las sales formadas con ácidos inorgánicos y orgánicos, por ejemplo con ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares.

Los compuestos preferidos de la fórmula I son aquellos, en los que uno de R¹ o R² es hidrógeno y el otro es alquilo inferior.

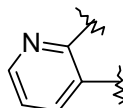
- 5 Un grupo preferido de estos compuestos son aquellos, en los que hetarilo es



por ejemplo los compuestos siguientes:

- 10 N-metil-2-{2-metil-4-[2-(4-trifluormetil-fenil)-etil]-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-il}-2-fenil-acetamida (diastereoisómero 2)
N-metil-2-{2-metil-4-[2-(4-trifluormetil-fenil)-etil]-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-il}-2-fenil-acetamida (enantiómero 2)
2-{4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-2-metil-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-il}-N-metil-2-fenil-acetamida (diastereoisómero 2)
- 15 2-{4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-2-metil-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-il}-N-metil-2-fenil-acetamida (enantiómero 1)
2-{4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-2-metil-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-il}-N-metil-2-fenil-acetamida (enantiómero 2)
2-{4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-2,3-dimetil-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-il}-N-metil-2-fenil-acetamida (diastereoisómero 2)
- 20 2-{4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-2,3-dimetil-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-il}-N-metil-2-fenil-acetamida (enantiómero 1)
2-{4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-2,3-dimetil-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-il}-N-metil-2-fenil-acetamida (enantiómero 2)
2-{2-cloro-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-il}-N-metil-2-fenil-acetamida (diastereoisómero 2)
- 25 2-{2-cloro-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-il}-N-metil-2-fenil-acetamida (enantiómero 1).

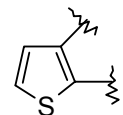
Otro grupo preferido de estos compuestos es el formado por aquellos, en los que hetarilo es



por ejemplo los compuestos:

- 30 2-{5-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-7,8-dihidro-5H-[1,6]naftiridin-6-il}-N-metil-2-fenil-acetamida (diastereoisómero 2)
2-{5-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-7,8-dihidro-5H-[1,6]naftiridin-6-il}-N-metil-2-fenil-acetamida (enantiómero 2)
2-{5-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-7,8-dihidro-5H-[1,6]naftiridin-6-il}-N-metil-2-fenil-acetamida (diastereoisómero 2)
2-{5-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-7,8-dihidro-5H-[1,6]naftiridin-6-il}-N-metil-2-fenil-acetamida (enantiómero 2)
- 35 N-metil-2-fenil-2-{5-[2-(4-trifluormetil-fenil)-etil]-7,8-dihidro-5H-[1,6]naftiridin-6-il}-acetamida (diastereoisómero 2) o
2-{5-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-7,8-dihidro-5H-[1,6]naftiridin-6-il}-N-metil-2-fenil-acetamida (enantiómero 2).

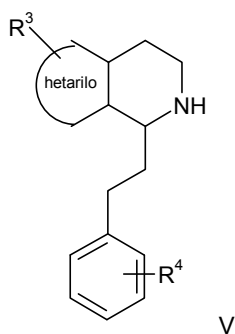
Otro grupo preferido de estos compuestos es el formado por aquellos, en los que hetarilo es



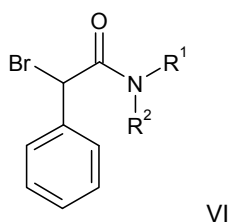
- 40 por ejemplo el compuesto
N-metil-2-fenil-2-{7-[2-(4-trifluormetil-fenil)-etil]-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piridin-6-il}-acetamida (diastereoisómero 2).

Los presentes compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse por métodos ya conocidos en la técnica, por ejemplo, por procesos descritos a continuación, dicho proceso consiste en:

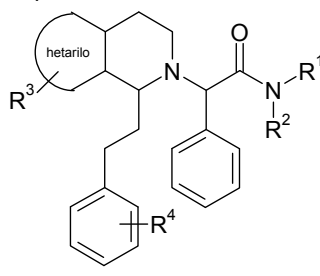
- 45 transformar un compuesto de la fórmula



y un compuesto de la fórmula



con un agente activador para obtener un compuesto de la fórmula



5

en la que los sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente, y, si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

10

La obtención de compuestos de la fórmula I de la presente invención puede efectuarse por vías de síntesis sucesivas o convergentes. Las síntesis de los compuestos de la invención se representan en los esquemas siguientes. Los métodos requeridos para efectuar la reacción y purificación de los productos resultantes ya son conocidos de los expertos en la materia. Los sustituyentes e índices empleados en la siguiente descripción de los procesos tienen los significados que se han definido antes, a menos que se indique lo contrario.

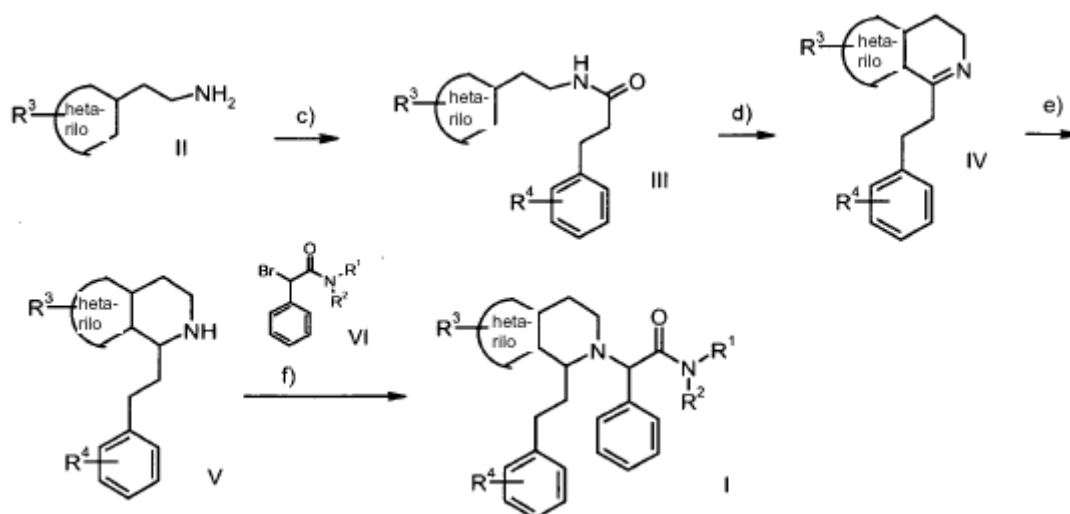
15

Con mayor detalle, los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse por los métodos que se describen a continuación, por los métodos que se describen en los ejemplos o por métodos similares. Las condiciones apropiadas para cada paso individual de reacción ya son conocidas de los expertos en química orgánica. El orden de la reacción no se limita al representado en el esquema 1, sin embargo, en función de los materiales de partida y de su reactividad, el orden de los pasos de reacción puede alterarse a discreción. Los materiales de partida son productos

20

comerciales o compuestos que pueden obtenerse por métodos similares a los descritos a continuación, por métodos descritos en las referencias citadas en la descripción o en los ejemplos o por métodos ya conocidos de la técnica.

Esquema 1



Los compuestos de la fórmula II son productos comerciales o compuestos que pueden obtenerse por el método del paso a) o b). Los sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente.

Los derivados de amina II pueden ser productos comerciales o compuestos que se sintetizan por varios métodos descritos en la bibliografía química. Sobre las condiciones de reacción descritas en la bibliografía técnica, véase por ejemplo: Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2ª edición, Richard C. Larock, John Wiley & Sons, Nueva York, NY. 1999).

Paso a)

Sin embargo, es conveniente transformar un aldehído adecuado con nitrometano en condiciones básicas en el derivado nitro α,β -insaturado.

Paso b)

Este derivado nitro puede reducirse al correspondiente derivado amina II en condiciones idóneas, a saber, adaptadas a la naturaleza del derivado nitro.

Paso c)

La condensación de los derivados amina II con ácidos apropiados puede realizarse por varios métodos. Sin embargo, es conveniente hacer reaccionar el derivado amina II con derivados ácidos en presencia de un reactivo de condensación, una base y un disolvente. Por ejemplo, los reactivos de condensación del tipo N,N'-carbonildiimidazol (CDI), N,N'-diclohexilcarbodiimida (DCC), clorhidrato de la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), hexafluorofosfato del 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (HATU), 1-hidroxi-1,2,3-benzotriazol (HOBT), tetrafluorborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) y similares pueden utilizarse igualmente bien para efectuar dicha transformación. Hemos considerado conveniente llevar a cabo la reacción en un disolvente del tipo dimetilformamida (DMF) y en presencia de una base. No hay una limitación especial en cuanto a la naturaleza del disolvente a emplear, con la condición de que no tenga efectos adversos en la reacción ni en los reactivos que intervienen y que pueda disolver a los reactivos, por lo menos en cierta medida. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen: DMF, diclorometano (DCM), dioxano, THF y similares. No hay una limitación especial de la naturaleza de la base empleada en esta etapa, y pudiendo emplearse aquí cualquier base que se emplea habitualmente en este tipo de reacción. Los ejemplos de tales bases incluyen: trietilamina, diisopropilamina, y similares. La reacción puede realizarse en un amplio margen de temperaturas, y la temperatura de reacción precisa no es crítica para esta invención. Hemos considerado conveniente llevar a cabo la reacción con calentamiento desde temperatura ambiente hasta reflujo. El tiempo requerido para la reacción puede variar también dentro de amplios márgenes, en función de varios factores, sobre todo la temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos. Sin embargo, un período de 0,5 h a varios días normalmente es suficiente para obtener los derivados amida III.

Paso d)

Los derivados amida III pueden ciclarse para obtener los compuestos di-hidro IV en varias condiciones. Sin embargo, hemos considerado conveniente ciclar el derivado amida en presencia de POCl_3 en presencia o ausencia

de un disolvente. No hay una limitación especial en cuanto a la naturaleza del disolvente a emplear, con la condición de que no tenga efectos adversos en la reacción ni en los reactivos que intervienen y que pueda disolver a los reactivos, por lo menos en cierta medida. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen: acetonitrilo, dioxano, THF y similares. La reacción puede realizarse en un amplio margen de temperaturas y la temperatura de reacción precisa no es crítica para esta invención. Hemos considerado conveniente llevar a cabo la reacción con calentamiento desde temperatura ambiente hasta reflujo. El tiempo requerido para la reacción puede variar también dentro de amplios márgenes, en función de varios factores, sobre todo la temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos. Sin embargo, un período de 0,5 h a varios días normalmente es suficiente para obtener los derivados di-hidro IV.

Paso e)

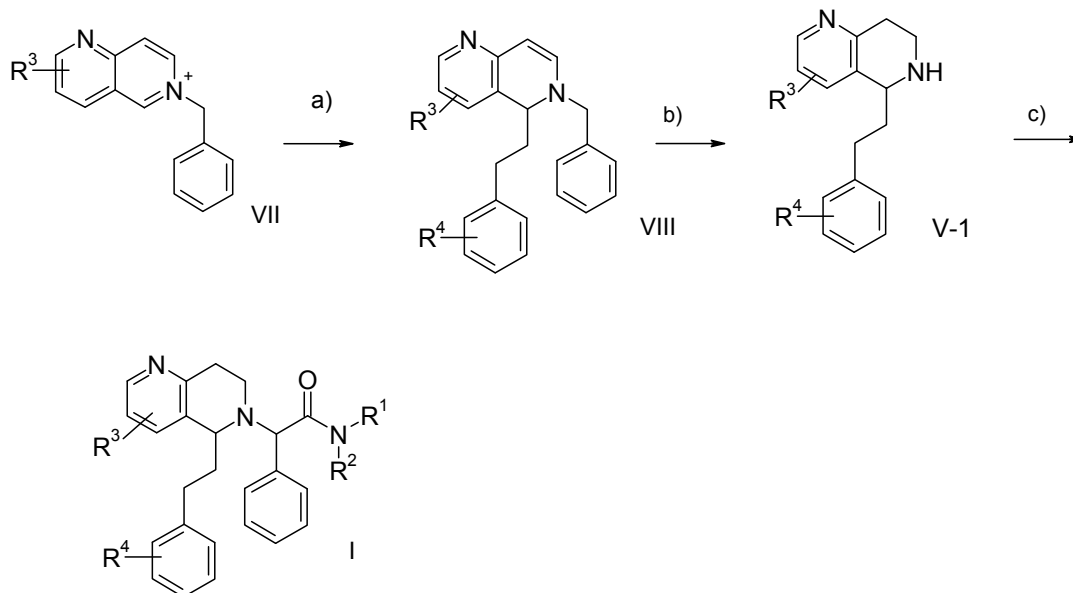
Los derivados di-hidro IV pueden transformarse en los correspondientes derivados tetrahidro V en condiciones reductoras. La reducción puede efectuarse por varios métodos descritos en la bibliografía técnica. Sin embargo es conveniente hacer reaccionar los derivados di-hidro IV con un agente reductor en presencia de un disolvente. Por ejemplo el borhidruro sódico (NaBH_4) y similares pueden utilizarse igualmente bien para efectuar tal transformación. Hemos considerado conveniente llevar a cabo la reacción en un disolvente del tipo etanol. No hay una limitación especial en cuanto a la naturaleza del disolvente a emplear, con la condición de que no tenga efectos adversos en la reacción ni en los reactivos que intervienen y que pueda disolver a los reactivos, por lo menos en cierta medida. La reacción puede realizarse en un amplio margen de temperaturas y la temperatura de reacción precisa no es crítica para esta invención. Hemos considerado conveniente llevar a cabo la reacción con calentamiento desde temperatura ambiente hasta reflujo. El tiempo requerido para la reacción puede variar también dentro de amplios márgenes, en función de varios factores, sobre todo la temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos. Sin embargo, un período de 0,5 h a varios días normalmente es suficiente para obtener los derivados tetrahidro V.

Paso f)

Los derivados tetrahidro V pueden transformarse en los correspondientes derivados heterocíclicos I en varias condiciones. La reacción de los derivados tetrahidro V con un derivado Br-acetamida VI apropiado (ya sea producto comercial, ya sea un compuesto sintetizado con materiales de partida que son productos comerciales, si procede) en presencia de un disolvente y una base y opcionalmente otros agentes activadores, permite obtener directamente los derivados heterocíclicos I. Hemos considerado conveniente llevar a cabo la reacción en un disolvente del tipo acetonitrilo o DMF, dioxano y similares. No hay una limitación especial en cuanto a la naturaleza del disolvente a emplear, con la condición de que no tenga efectos adversos en la reacción ni en los reactivos que intervienen y que pueda disolver a los reactivos, por lo menos en cierta medida. No hay una limitación especial de la naturaleza de la base empleada en esta etapa, pudiendo emplearse aquí cualquier base que se emplea habitualmente en este tipo de reacción. Los ejemplos de tales bases incluyen a trietilamina, diisopropilamina y similares. No hay una limitación especial en cuanto a la naturaleza del agente activante que se emplea opcionalmente en esta etapa, pudiendo emplearse aquí cualquier agente que se emplee habitualmente para este tipo de reacciones. Los ejemplos de tales agentes incluyen al yoduro sódico y similares. La reacción puede realizarse en un amplio margen de temperaturas y la temperatura de reacción precisa no es crítica para esta invención. Hemos considerado conveniente llevar a cabo la reacción con calentamiento desde temperatura ambiente hasta reflujo. El tiempo requerido para la reacción puede variar también dentro de amplios márgenes, en función de varios factores, sobre todo la temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos. Sin embargo, un período de 0,5 h a varios días normalmente es suficiente para obtener los derivados heterocíclicos I. Opcionalmente, los derivados I heterocíclicos pueden obtenerse por reacción de los derivados tetrahidro V por ejemplo con el bromofenilacetato de etilo, obteniendo de forma intermedia el correspondiente derivado éster, que puede transformarse en condiciones acuosas ácidas o básicas en el correspondiente derivado ácido, que después puede transformarse en el derivado heterocíclico final por reacción con una amina en condiciones de condensación. Estas condensaciones de ácidos carboxílicos con aminas se ha descrito en múltiples ocasiones en la bibliografía técnica y los expertos en la materia conocen bien estas reacciones (en cuanto a las condiciones de reacción descritas en la bibliografía técnica véase por ejemplo: Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2ª edición, Richard C. Larock, John Wiley & Sons, Nueva York, NY, 1999). El ácido obtenido de forma intermedia puede transformarse de modo conveniente en la correspondiente amida por condensación con una amina (producto comercial o compuesto accesible por métodos descritos en las referencias o por métodos ya conocidos de la técnica, si procede) utilizando reactivos de condensación. Por ejemplo reactivos de condensación del tipo N,N'-carbonyldiimidazol (CDI), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), clorhidrato de la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (HATU), 1-hidrox-1,2,3-benzotriazol (HOBT), tetrafluorborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) y similares pueden utilizarse igualmente bien para efectuar tal transformación. Hemos considerado conveniente llevar a cabo la reacción en un disolvente del tipo dimetilformamida (DMF) y en presencia de una base. No hay una limitación especial en cuanto a la naturaleza del disolvente a emplear, con la condición de que no tenga efectos adversos en la reacción ni en los reactivos que intervienen y que pueda disolver a los reactivos, por lo menos en cierta medida. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen: DMF, diclorometano (DCM), dioxano, THF y similares. No hay una limitación especial de la naturaleza de la base empleada en esta etapa, pudiendo emplearse aquí cualquier base que se emplea habitualmente en este tipo de reacción. Los ejemplos de tales bases incluyen a la trietilamina, diisopropil-

amina y similares. La reacción puede realizarse en un amplio margen de temperaturas y la temperatura de reacción precisa no es crítica para esta invención. Hemos considerado conveniente llevar a cabo la reacción con calentamiento desde temperatura ambiente hasta reflujo. El tiempo requerido para la reacción puede variar también dentro de amplios márgenes, en función de varios factores, sobre todo la temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos. Sin embargo, un período de 0,5 h a varios días normalmente es suficiente para obtener los derivados heterocíclicos I.

Esquema 2



Los compuestos de la fórmula I, en la que hetarilo es un grupo piridina pueden obtenerse con arreglo al esquema 2.

Paso a)

Los derivados bromuro de 6-bencil-[1,6]naftiridin-6-io VII (Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 32(7), 2522-9, 1984) pueden hacerse reaccionar con un reactivo de Grignard para obtener la 6-bencil-5,6-dihidro-[1,6]naftiridina VIII.

Paso b)

El compuesto VIII puede hidrogenarse con paladio sobre carbón en atmósfera de hidrógeno para obtener la 5,6,7,8-tetrahidro-[1,6]naftiridina V-1.

Paso c)

Un compuesto de la fórmula V-1 puede alquilarse con un compuesto de la fórmula VI del modo descrito en el esquema 1 para obtener un compuesto de la fórmula I.

Se investigan los compuestos con arreglo al ensayo que se describe a continuación.

Ensayo de movilización intracelular de Ca²⁺

Se mantienen los receptores de orexina-1 humana (hOX1) o de orexina-2 humana (hOX2) que expresan de modo estable la línea celular mutante de ovario de hámster chino (dHFr-) en un medio del tipo Dulbecco's Modified Eagle Medium (1X) con GlutaMaxTM1, 4500 mg/l de D-glucosa y piruvato sódico (nº de catálogo 31966-021, Invitrogen, Carlsbad, CA), suero fetal bovino dializado del 5% (nº de catálogo 26400-044), 100 µg/ml de penicilina y 100 µg/ml de estreptomycin. Se siembran las células a razón de 5x10⁴ células/hoyo en placas de fondo negro/transparente, de 96 hoyos, tratadas con poli-D-lisina (nº de catálogo BD356640, BD Biosciences, Palo Alto, CA). Pasadas 24 h se cargan las células a 37°C durante 1 h con 4 µM de Flou-4-acetoximetilo-éster (nº de catálogo F-14202, Molecular Probes, Eugene, OR) en tampón FLIPR (1xHBSS, 20 mM HEPES, 2,5 mM probenecida). Se adquieren la solución salina equilibrada de Hanks (HBSS) (10X) (nº de catálogo 14065-049) y HEPES (1M) (nº de catálogo 15630-056) a la empresa Invitrogen, Carlsbad, CA. La probenecida (250 mM) (nº de catálogo P8761) proviene de Sigma, Buchs, Suiza. Se lavan las células cinco veces con tampón FLIPR para eliminar el exceso de colorante y se determina la movilización intracelular del calcio [Ca²⁺]_i con un lector del tipo Fluormetric Imaging Plate Reader (FLIPR-96, Molecular Devices, Menlo Park, CA) del modo descrito anteriormente (Malherbe y col., Mol. Pharmacol. 64, 823-832, 2003). Como agonista se emplea la orexina A (nº de catálogo 1455, Toris Cookson Ltd., Bristol, UK). Se diluye la orexina A (solución patrón 50 mM en DMSO) con tampón FLIPR + 0,1% de BSA. Se miden cada día los valores de

EC₅₀ y EC₈₀ de la orexina-A a partir de las curvas de respuesta frente a la concentración de agonista estándar en líneas celulares CHO(dHFR)-OX1R y -OX2R. Se disuelven todos los compuestos en DMSO del 100 %. Se determinan las curvas de inhibición por adición de 11 concentraciones (0,0001-10 µM) de compuestos inhibidores y empleando como agonista el valor de EC₈₀ de la orexina-A (una concentración que da el 80% de la respuesta máxima de agonista, determinada diariamente). Se aplican los antagonistas (incubación a 37°C) 25 minutos antes de la aplicación del agonista. Se miden las respuestas en forma de incremento de pico en la fluorescencia menos la basal, normalizada para el efecto estimulador máximo inducido por el valor EC₈₀ de orexina-A u orexina-B. Las curvas de inhibición se ajustan con arreglo a la ecuación de Hill: $y = 100/(1+(x/IC_{50})^{n_H})$, en la que n_H = factor de pendiente, empleando el programa informático Excel-fit 4 (Microsoft).

Los valores K_b se calcula con arreglo a la ecuación siguiente $K_b = IC_{50}/(1+[A]/EC_{50})$, en la que A es la concentración de agonista añadida que es muy próxima al valor EC₈₀ del agonista y se derivan los valores IC₅₀ y EC₅₀ a partir de la inhibición del antagonista y las curvas del agonista de la orexina-A o B, respectivamente.

Los compuestos preferidos presentan un valor K_b (µM) en humanos del receptor de orexina que se recogen en la siguiente tabla.

Ejemplo	K _b (µM) OX2R (humano)	K _b (µM) OX1R (humano)	Ejemplo	K _b (µM) OX2R (humano)	K _b (µM) OX1R (humano)
4	0,0204	0,047	16	0,0148	0,0524
6	0,0091	0,0401	17	0,0462	0,0162
7	0,0266	0,0311	18	0,032	0,0095
8	0,0075	0,0135	22	0,038	0,1045
9	0,0566	0,4084	23	0,0852	0,2227
11	0,0215	0,1639	25	0,0296	0,1085
13	0,005	0,0402	26	0,0356	0,3484
14	0,0036	0,0221	28	0,0601	0,3006
15	0,0169	0,4081			

Los compuestos de la fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I pueden utilizarse como medicamentos, p.ej. en forma de preparados farmacéuticos. Los preparados farmacéuticos pueden administrarse por vía oral, p.ej. en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura o blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. Sin embargo, la administración puede efectuarse también por vía rectal, p.ej. en forma de supositorios, o parenteral, p.ej. en forma de soluciones inyectables.

Los compuestos de la fórmula I pueden procesarse con vehículos inorgánicos u orgánicos, farmacéuticamente inertes, para la fabricación de los preparados farmacéuticos. La lactosa, el almidón de maíz y sus derivados, el talco, el ácido esteárico o sus sales y similares pueden utilizarse, por ejemplo, como vehículos de tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura. Los vehículos idóneos para las cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, los aceites vegetales, las ceras, las grasas, los polioles semisólidos y líquidos y similares. No obstante, en función de la naturaleza de la sustancia activa normalmente no se requieren vehículos en el caso de las cápsulas de gelatina blanda. Los vehículos idóneos para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, glicerina, aceites vegetales y similares. Los vehículos idóneos para los supositorios son, por ejemplo, los aceites naturales e hidrogenados, las ceras, las grasas, los polioles semilíquidos y líquidos y similares.

Los preparados farmacéuticos pueden contener además conservantes, solubilizantes, estabilizantes, humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes y antioxidantes. Pueden contener además otras sustancias terapéuticamente valiosas.

Los medicamentos que contienen un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo terapéuticamente inerte son también objeto de la presente invención, así como un proceso para su fabricación, que consiste en integrar uno o más compuestos de la fórmula I y/o sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables y, si se desea, una o más sustancias terapéuticamente valiosas adicionales en una forma de administración galénica junto con uno o más vehículos terapéuticamente inertes.

Las indicaciones más preferidas según la presente invención son las que abarcan los trastornos del sueño, incluida la apnea nocturna, la narcolepsia, los insomnios, la parasomnia, el síndrome de la diferencia horaria (jet lag), el trastorno de los ritmos circadianos, el síndrome de las piernas inquietas, los trastornos psiquiátricos, neurológicos y neurodegenerativos, incluida la ansiedad, la depresión, la depresión maníaca, los trastornos obsesivo-compulsivos, la neurosis afectiva, la neurosis depresiva, la neurosis de ansiedad, los trastornos del humor, el delirio, el trastorno de ataque de pánico, los trastornos de estrés post-traumático, la disfunción sexual, la esquizofrenia, la psicosis, los trastornos cognitivos, las enfermedades de Alzheimer y de Parkinson, la demencia, el retraso mental, la discinesias tales como la enfermedad de Huntington y el síndrome de Tourette, las adicciones, las ansias asociadas con el abuso de drogas, los trastornos de convulsiones, la epilepsia, las enfermedades metabólicas, por ejemplo la

obesidad, la diabetes, los trastornos de ingestión de comida, incluidas la anorexia y la bulimia, el asma, la migraña, el dolor de cabeza, el dolor neuropático, los trastornos del sueño asociados con trastornos psiquiátricos, neurológicos y neurodegenerativos, el dolor neuropático, la sensibilidad aumentada o exagerada al dolor, por ejemplo la hiperalgesia, la causalgia y la alodinia, el dolor agudo, el dolor por cauterización, el síndrome I y II de dolor regional complejo, el dolor artrítico, el dolor post-apoplejía, el dolor post-operativo, la neuralgia, el dolor asociado con la infección del VIH, el dolor después de la quimioterapia, el síndrome del intestino irritable y otras enfermedades relacionadas con la disfunción general del sistema de la orexina.

La dosificación puede variar dentro de amplios límites y tendrá que ajustar, como es obvio, a los requisitos individuales de cada caso particular. En caso de administración, la dosificación para adultos puede variar entre 0,01 mg y 1000 mg al día de un compuesto de la fórmula general I o de la cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La dosis diaria puede administrarse en forma de dosis única o dividirse en subdosis, pero, además, el límite superior indicado podrá rebasarse si se considera indicado.

Formulación de tabletas (granulación húmeda)

Elem.	Ingrediente	mg/tableta			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
1.	compuesto de la fórmula I	5	25	100	500
2.	lactosa anhidra DTG	125	105	30	150
3.	Sta-Rx 1500	6	6	6	30
4.	celulosa microcristalina	30	30	30	150
5.	estearato magnésico	1	1	1	1
	total	167	167	167	831

Procedimiento de fabricación

1. Se mezclan los elementos 1, 2, 3 y 4 y se granulan con agua purificada.
2. Se secan los gránulos a 50°C.
3. Se pasan los gránulos por un molino apropiado.
4. Se añade el elemento 5 y se mezclan durante tres minutos; se comprime en una prensa apropiada.

Formulación de cápsulas

Elem.	Ingrediente	mg/cápsula			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
1.	compuesto de la fórmula I	5	25	100	500
2.	lactosa hidratada	159	123	148	---
3.	almidón de maíz	25	35	40	70
4.	talco	10	15	10	25
5.	estearato magnésico	1	2	2	5
	total	200	200	300	600

Procedimiento de fabricación

1. Se mezclan los elementos 1, 2 y 3 en una mezcladora apropiada durante 30 minutos.
2. Se añaden los elementos 4 y 5 y se mezclan durante 3 minutos.
3. Se envasa en cápsulas adecuadas.

En los ejemplos que se describen a continuación se emplean las abreviaturas siguientes:

CDI = N,N'-carbonildiimidazol

DCC = N,N'-diciclohexilcarbodiimida

EDCI = clorhidrato de la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida

HATU = hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio

HOBT = 1-hidrox-1,2,3-benzotriazol

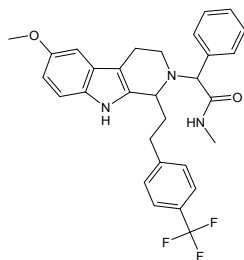
TBTU = tetrafluorborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio

DMF = dimetilformamida

DCM = diclorometano

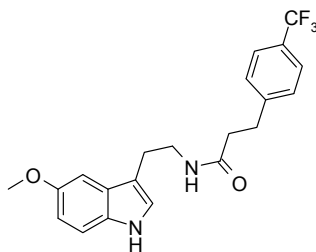
Ejemplo 1

2-{6-metoxi-1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-1,3,4,9-tetrahidro-β-carbolin-2-il}-N-metil-2-fenil-acetamida (diastereoisómero 1)



a) paso 1:

N-[2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-etil]-3-(4-trifluormetil-fenil)-propionamida

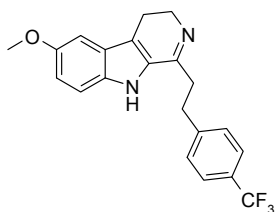


5 Se agita a temperatura ambiente durante 3 h una mezcla de 0,3 g (1,57 mmoles) de 5-metoxitriptamina, 0,34 g (1,57 mmoles) de ácido 4-(trifluormetil)hidrocinámico (producto comercial), 0,6 g (1,8 mmoles) de TBTU y 0,6 g (4,6 mmoles) de DIPEA en 6 ml de DMF. Se añaden 50 ml de agua y se extrae la mezcla con DCM. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua, se secan con MgSO_4 y se concentran a sequedad, obteniéndose el compuesto epigrafiado, que se emplea sin más purificación en el paso siguiente.

10 EM (m/e) = 391,1 (MH^+).

b) paso 2:

15 6-metoxi-1-[2-(4-trifluormetil-fenil)-etil]-4,9-dihidro-3H- β -carbolina

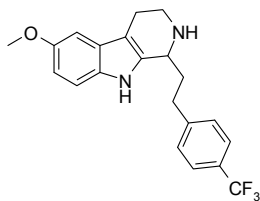


20 Se calienta a reflujo durante 16 h una mezcla de 0,61 g (1,57 mmoles) de la N-[2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-etil]-3-(4-trifluormetil-fenil)-propionamida y 1 ml de POCl_3 en 2,5 ml de acetonitrilo. Se añade agua y se somete la mezcla a purificación por HPLC preparativa en fase inversa eluyendo con un gradiente formado por acetonitrilo, agua y ácido fórmico. Se reúnen las fracciones que contienen producto y se concentran a sequedad, obteniéndose 0,09 g (15 %) del compuesto epigrafiado en forma de cristales amarillos.

EM (m/e) = 373,1 (MH^+).

c) paso 3:

25 6-metoxi-1-[2-(4-trifluormetil-fenil)-etil]-2,3,4,9-tetrahidro-1H- β -carbolina

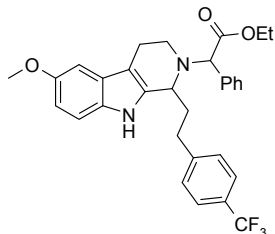


30 Se agita a temperatura ambiente durante 2 h una mezcla de 91 mg (0,24 mmoles) de la 6-metoxi-1-[2-(4-trifluormetil-fenil)-etil]-4,9-dihidro-3H- β -carbolina y 27,7 mg (0,73 mmoles) de borhidruro sódico en 5 ml de etanol. Se filtra la mezcla y se concentra a sequedad. Por trituración con acetato de etilo se obtienen después del secado 90 mg (98 %) del compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo.

EM (m/e) = 375,4 (MH^+).

d) paso 4:

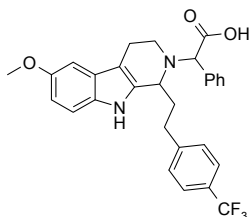
{6-metoxi-1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-1,3,4,9-tetrahidro-β-carbolin-2-il}-fenil-acetato de etilo (diastereoisómero 1 y diastereoisómero 2)



- 5 Se calienta a reflujo durante 16 h una mezcla de 90 mg (0,24 mmoles) de la 6-metoxi-1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolina, 59 mg (0,24 mmoles) de bromofenilacetato de etilo y 28,8 mg (0,27 mmoles) de Na₂CO₃ en 4 ml de metanol. Después de la filtración se añade la DMF y se somete la mezcla a purificación por HPLC preparativa en fase inversa eluyendo con un gradiente formado por acetonitrilo, agua y ácido fórmico. Se reúnen las fracciones que contienen producto y se concentran a sequedad, obteniéndose 21 mg (16 %) del {6-metoxi-1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-1,3,4,9-tetrahidro-β-carbolin-2-il}-fenil-acetato de etilo (diastereoisómero 1) (EM (m/e) = 537,3 (MH⁺)) y 10 mg (7 %) del {6-metoxi-1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-1,3,4,9-tetrahidro-β-carbolin-2-il}-fenil-acetato de etilo (diastereoisómero 2) (EM (m/e) = 537,3 (MH⁺))

e) paso 5:

ácido {6-metoxi-1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-1,3,4,9-tetrahidro-carbolin-2-il}-fenil-acético (diastereoisómero 1)



- 20 Se agita a 40°C durante 16 h una mezcla de 21 mg (0,03 mmoles) del {6-metoxi-1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-1,3,4,9-tetrahidro-β-carbolin-2-il}-fenil-acetato de etilo (diastereoisómero 1), 2,3 mg (0,09 mmoles) de LiOH·H₂O en agua, metanol y THF. Se añaden 50 µl de una solución acuosa 4N de KOH y se continúa la agitación a 45°C durante 4 h. Se acidifica la mezcla con HCl acuoso y se somete a purificación por HPLC preparativa en fase inversa eluyendo con un gradiente formado por acetonitrilo, agua y ácido fórmico. Se reúnen las fracciones que contienen producto y se concentran a sequedad, obteniéndose 19,6 mg (98%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. EM (m/e) = 509,1 (MH⁺).

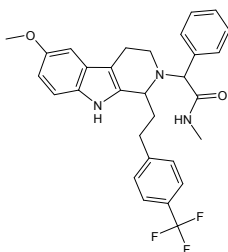
f) paso 6:

2-{6-metoxi-1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-1,3,4,9-tetrahidro-β-carbolin-2-il}-N-metil-2-fenil-acetamida (diastereoisómero 1)

- 35 Se agita a temperatura ambiente durante 16 h una mezcla de 9,8 mg (0,02 mmoles) de ácido {6-metoxi-1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-1,3,4,9-tetrahidro-carbolin-2-il}-fenil-acético (diastereoisómero 1), 196 µl de metilamina 2M (0,39 mmoles) en THF, 8,2 mg (0,025 mmoles) de TBTU en 1 ml de DMF. Se añade ácido fórmico y se somete la mezcla a purificación por HPLC preparativa en fase inversa eluyendo con un gradiente formado por acetonitrilo, agua y ácido fórmico. Se reúnen las fracciones que contienen producto y se concentran a sequedad, obteniéndose 2,2 mg (22 %) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. EM (m/e) = 522,5 (MH⁺).

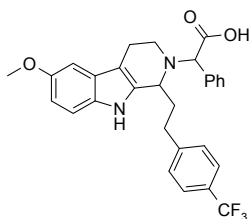
Ejemplo 2

- 45 2-{6-metoxi-1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-1,3,4,9-tetrahidro-β-carbolin-2-il}-N-metil-2-fenil-acetamida (diastereoisómero 2)



a) paso 1:

ácido {6-metoxi-1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-1,3,4,9-tetrahidro-carbolin-2-il}-fenil-acético (diastereoisómero 2)



5 Se agita a 40°C durante 16 h una mezcla de 10 mg (0,018 mmoles) de {6-metoxi-1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-1,3,4,9-tetrahidro-β-carbolin-2-il}-fenil-acetato de etilo (diastereoisómero 2), 1,1 mg (0,04 mmoles) de LiOH·H₂O en agua, metanol y THF. se añaden 50 μl de una solución acuosa 4N de KOH y se continúa la agitación a 45°C durante 4h. Se acidifica la mezcla con HCl acuoso y se somete a purificación por HPLC preparativa en fase inversa eluyendo con un gradiente formado por acetonitrilo, agua y ácido fórmico. Se reúnen las fracciones que contienen producto, se concentran a sequedad, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate.

EM (m/e) = 509,3 (MH⁺).

b) paso 2:

2-{6-metoxi-1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-1,3,4,9-tetrahidro-β-carbolin-2-il}-N-metil-2-fenil-acetamida (diastereoisómero 2)

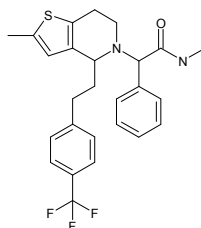
Se agita a temperatura ambiente durante 16 h una mezcla de 10 mg (0,02 mmoles) del ácido {6-metoxi-1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-1,3,4,9-tetrahidro-carbolin-2-il}-fenil-acético (diastereoisómero 2), 196 μl de metilamina 2M (0,39 mmoles) en THF, 8,2 mg (0,025 mmoles) de TBTU en 1 ml de DMF. Se añade ácido fórmico y se somete la mezcla a purificación por HPLC preparativa en fase inversa eluyendo con un gradiente formado por acetonitrilo, agua y ácido fórmico. Se reúnen las fracciones que contienen producto y se concentran a sequedad, obteniéndose 1,1 mg (11 %) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate.

EM (m/e) = 522,4 (MH⁺).

Ejemplo 3 y ejemplo 4

N-metil-2-{2-metil-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-il}-2-fenil-acetamida (diastereoisómero 1) y

N-metil-2-{2-metil-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-il}-2-fenil-acetamida (diastereoisómero 2)

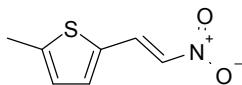


Ejemplo 3: diastereoisómero 1

Ejemplo 4: diastereoisómero 2

a) paso 1:

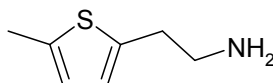
2-metil-5-((E)-2-nitro-vinil)-tiofeno



- Se enfría a -5°C una solución de 10,3 g (80 mmoles) del 5-metil-2-tiofenocarboxaldehído (producto comercial) y 13,5 ml de nitrometano en 160 ml de metanol. Se añade por goteo una solución de hidróxido sódico del 50 % (80 ml) manteniendo la temperatura entre 5 y 10°C (formación de un precipitado amarillo). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a 10°C durante 1 h. Se vierte la suspensión sobre una solución enfriada con hielo de HCl del 37 % (340 ml) y agua (560 ml). Del producto en bruto se separa un sólido amarillo, que se filtra y se disuelve en diclorometano. Se seca la solución con Na₂SO₄, se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto a través de gel de sílice eluyendo con un gradiente formado por heptano y acetato de etilo. Por concentración de las fracciones que contienen producto se obtienen 6,9 g (51 %) del compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo.

b) paso 2:

- 2-(5-metil-tiofen-2-il)-etilamina

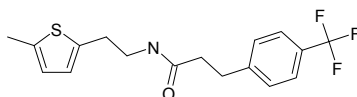


- A una suspensión de 6,9 g (40,78 mmoles) de LiAlH₄ en 70 ml de éter de dietilo se le añade por goteo entre 20 y 25°C y en atmósfera de nitrógeno una solución de 6,9 g (175 mmoles) de 2-metil-5-((E)-2-nitro-vinil)-tiofeno en 150 ml de éter de dietilo. Una vez finalizada la adición se calienta la mezcla a reflujo durante 5 h. Se enfría la mezcla a 0°C y se le añaden 28 ml de agua y 7 ml de NaOH 5N. Se filtra el sólido blanco, se lava con acetato de etilo y se concentra el líquido filtrado con vacío. Se destila el residuo a presión reducida, obteniéndose 4,98 g (86 %) del compuesto epigrafiado en forma de líquido incoloro.

EM (m/e) = 142,2 (MH⁺).

c) paso 3:

N-[2-(5-metil-tiofen-2-il)-etil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-propionamida

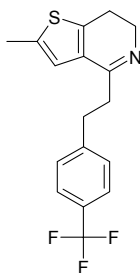


- A una solución de 3 g (13 mmoles) del ácido 4-(trifluorometil)hidrocinámico (producto comercial) en 30 ml de DMF se le añaden en atmósfera de argón 4,7 g (14,37 mmoles) de TBTU y 11,2 ml (65,3 mmoles) de N-etildisopropilamina. Se añade por goteo durante un período de 2 minutos una solución de 1,85 g (13 mmoles) de la 2-(5-metil-tiofen-2-il)-etilamina en 5 ml de DMF. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Se elimina el disolvente con vacío y se disuelve el residuo en acetato de etilo. Se lava la solución con agua y con una solución sat. de NaHCO₃, se seca con Na₂SO₄, se filtra y se concentra con vacío. Se agita el sólido en 30 ml de éter, se filtra y se seca. Se concentran las aguas madres con vacío y se purifican a través de gel de sílice eluyendo con un gradiente formado por heptano y acetato de etilo. Se concentran las fracciones que contienen producto. Se obtienen 3,75 g (84 %) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco.

EM (m/e) = 342,0 (MH⁺).

d) paso 4:

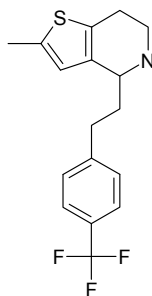
2-metil-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-6,7-dihidro-tieno[3,2-c]piridina



A una suspensión de 762 mg (2,23 mmoles) de la N-[2-(5-metil-tiofen-2-il)-etil]-3-(4-trifluormetil-fenil)-propionamida en 10 ml de acetonitrilo se le añade 460 μ l (4,91 mmoles) de POCl_3 . Se calienta la mezcla a reflujo durante 1 h y se elimina el disolvente con vacío. Se recoge el residuo en tolueno y se concentra de nuevo con vacío. Se disuelve el aceite en diclorometano y se basifica con una solución sat. de NaHCO_3 . Se seca la fase orgánica con Na_2SO_4 , se filtra y se concentra con vacío. Se aíslan 740 mg del compuesto epigrafiado, que se emplean sin más purificación para el paso siguiente.
EM (m/e) = 324,2 (MH^+).

e) paso 5:

2-metil-4-[2-(4-trifluormetil-fenil)-etil]-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[3,2-c]piridina



A una solución de 740 mg de la 2-metil-4-[2-(4-trifluormetil-fenil)-etil]-6,7-dihidro-tieno[3,2-c]piridina en 7,4 ml de metanol se le añaden en porciones 82 mg (2,17 mmoles) de NaBH_4 a temperatura ambiente. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos, se enfría en un baño de hielo y se trata con agua y HCl 1N. Se elimina el metanol con vacío y se agita el residuo en agua. Se basifica la mezcla con una solución 2M de Na_2CO_3 y se extrae con diclorometano. Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con Na_2SO_4 , se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el residuo a través de gel de sílice eluyendo con un gradiente formado por heptano y acetato de etilo. Se concentran las fracciones que contienen producto, obteniéndose 630 mg (87 %; de los dos pasos) del compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo. EM (m/e) = 326,1 (MH^+).

f) paso 6:

N-metil-2-[2-metil-4-[2-(4-trifluormetil-fenil)-etil]-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-il]-2-fenil-acetamida (diastereoisómero 1) y

N-metil-2-[2-metil-4-[2-(4-trifluormetil-fenil)-etil]-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-il]-2-fenil-acetamida (diastereoisómero 2)

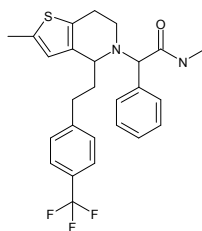
A una solución de 300 mg (0,92 mmoles) de la 2-metil-4-[2-(4-trifluormetil-fenil)-etil]-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[3,2-c]piridina en 13 ml de acetonitrilo se le añaden 210,3 mg (0,92 mmoles) de la 2-bromo-N-metil-2-fenil-acetamida (producto comercial), 473 μ l (2,76 mmoles) de la N-etildisopropilamina y 138 mg (0,92 mmoles) de yoduro sódico. Se agita la solución a 60°C durante 18 h. Se elimina el disolvente con vacío, se disuelve el residuo en acetato de etilo y se lava con agua y una solución acuosa de Na_2CO_3 . Se seca la fase orgánica con Na_2SO_4 , se filtra y se concentra. Se purifica el residuo a través de gel de sílice eluyendo con un gradiente formado por heptano y acetato de etilo. Se disuelve en metanol el producto diastereoisomérico que eluye en primer lugar (obtenido por concentración de las fracciones que contienen producto), se trata con Norit, se calienta a reflujo, se filtra y se concentra a sequedad, obteniéndose 46 mg (11 %) de la N-metil-2-[2-metil-4-[2-(4-trifluormetil-fenil)-etil]-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-il]-2-fenil-acetamida (diastereoisómero 1) (EM (m/e) = 472,9 (MH^+)) en forma de aceite ligeramente amarillo.

Se purifica de nuevo el producto diastereoisomérico que eluye en segundo lugar (obtenido por concentración de las fracciones que contienen producto) a través de gel de sílice, eluyendo con un gradiente formado por heptano y acetato de etilo. Se concentran las fracciones que contienen producto, obteniéndose 73 mg (17 %) de la N-metil-2-{2-metil-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-il}-2-fenil-acetamida (diastereoisómero 2) (EM (m/e) = 473,0 (MH⁺)) en forma de aceite amarillo.

Ejemplo 5 y ejemplo 6

N-metil-2-{2-metil-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-il}-2-fenil-acetamida (enantiómero 1) y

N-metil-2-{2-metil-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-il}-2-fenil-acetamida (enantiómero 2)



Ejemplo 5: enantiómero 1

Ejemplo 6: enantiómero 2

Se somete la N-metil-2-{2-metil-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-il}-2-fenil-acetamida (diastereoisómero 2) a cromatografía de columna a través de una fase quirál, obteniéndose la N-metil-2-{2-metil-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-il}-2-fenil-acetamida (enantiómero 1, enantiómero que eluye en primer lugar)

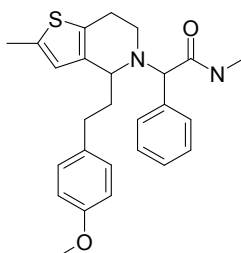
EM (m/e) = 472,9 (MH⁺) en forma de espuma amarilla

y la N-metil-2-{2-metil-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-il}-2-fenil-acetamida (enantiómero 2, enantiómero que eluye en segundo lugar)

EM (m/e) = 472,9 (MH⁺) en forma de espuma amarilla.

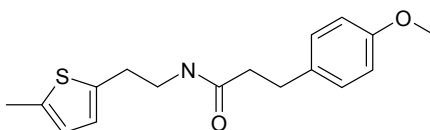
Ejemplo 7

2-{4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-2-metil-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-il}-N-metil-2-fenil-acetamida (diastereoisómero 2)



a) paso 1:

3-(4-metoxi-fenil)-N-[2-(5-metil-tiofen-2-il)-etil]-propionamida

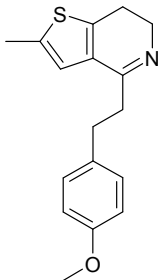


De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la N-[2-(5-metil-tiofen-2-il)-etil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-propionamida (ejemplo 3/4; paso 3) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 3-(4-metoxifenil)propiónico (producto comercial) y 2-(5-metil-tiofen-2-il)-etilamina en forma de sólido amarillo.

EM (m/e) = 304,0 (MH⁺)

b) paso 2:

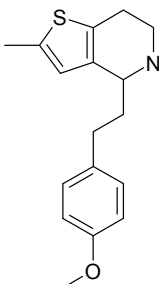
4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-2-metil-6,7-dihidro-tieno[3,2-c]piridina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 2-metil-4-[2-(4-trifluormetil-fenil)-etil]-6,7-dihidro-tieno[3,2-c]piridina (ejemplo 3/4; paso 4) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 3-(4-metoxi-fenil)-N-[2-(5-metil-tiofen-2-il)-etil]-propionamida.
EM (m/e) = 286,0 (MH⁺).

c) paso 3:

4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[3,2-c]piridina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 2-metil-4-[2-(4-trifluormetil-fenil)-etil]-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[3,2-c]piridina (ejemplo 3/4; paso 5) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-2-metil-6,7-dihidro-tieno[3,2-c]piridina en forma de aceite amarillo.
EM (m/e) = 288,0 (MH⁺).

d) paso 4:

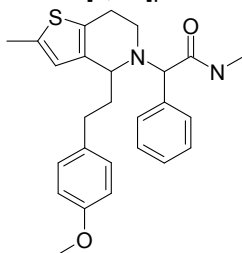
2-{4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-2-metil-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-il}-N-metil-2-fenil-acetamida (diastereoisómero 2)

De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 3, la N-metil-2-{2-metil-4-[2-(4-trifluormetil-fenil)-etil]-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-il}-2-fenil-acetamida (diastereoisómero 1) y ejemplo 4, la N-metil-2-{2-metil-4-[2-(4-trifluormetil-fenil)-etil]-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-il}-2-fenil-acetamida (diastereoisómero 2), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 2-bromo-N-metil-2-fenil-acetamida (producto comercial) y 4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[3,2-c]piridina en forma de espuma amarilla marrón (diastereoisómero que eluye en segundo lugar a través de gel de sílice, empleando un gradiente formado por heptano y acetato de etilo).

EM (m/e) = 435,0 (MH⁺).

Ejemplo 8 y ejemplo 9

2-{4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-2-metil-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-il}-N-metil-2-fenil-acetamida (enantiómero 1) y
2-{4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-2-metil-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-il}-N-metil-2-fenil-acetamida (enantiómero 2)



Ejemplo 8: enantiómero 1

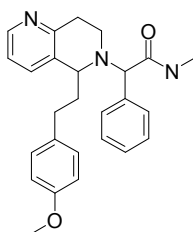
Ejemplo 9: enantiómero 2

- 5 Se somete la 2-{4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-2-metil-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-il}-N-metil-2-fenil-acetamida (diastereoisómero 2) a cromatografía de columna a través de una fase quiral, obteniéndose la 2-{4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-2-metil-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-il}-N-metil-2-fenil-acetamida (enantiómero 1, enantiómero que eluye en primer lugar) (EM (m/e) = 435,2 (MH⁺)) en forma de espuma amarilla y 2-{4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-2-metil-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-il}-N-metil-2-fenil-acetamida (enantiómero 2, enantiómero que eluye en segundo lugar) (EM (m/e) = 435,2 (MH⁺)) en forma de espuma amarilla.

Ejemplo 10 y ejemplo 11

2-{5-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-7,8-dihidro-5H-[1,6]naftiridin-6-il}-N-metil-2-fenil-acetamida (diastereoisómero 1)

2-{5-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-7,8-dihidro-5H-[1,6]naftiridin-6-il}-N-metil-2-fenil-acetamida (diastereoisómero 2)

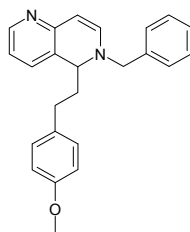


Ejemplo 10: diastereoisómero 1

20 Ejemplo 11: diastereoisómero 2

a) paso 1:

6-bencil-5-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-5,6-dihidro-[1,6]naftiridina

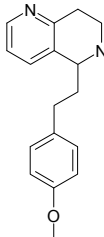


A una suspensión de 581 mg (23,9 mmoles) de magnesio en 24 ml de THF se le añaden 5,3 g (23,9 mmoles) del bromuro de 4-metoxifenetilo. Se mantiene la mezcla en ebullición a reflujo durante 2 h, después se enfría en un baño de hielo y se le añaden de una vez 2,4 g (7,97 mmoles) del bromuro de 6-bencil-[1,6]naftiridin-6-io (Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 32(7), 2522-9, 1984). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos, se enfría a 0°C y se trata con una solución de NH₄Cl al 20 %. Se extrae la mezcla con acetato de etilo. Se reúnen los extractos, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el residuo a través de gel de sílice eluyendo con un gradiente formado por heptano y acetato de etilo. Se concentran las fracciones que contienen producto, obteniéndose 2,57 g (90 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo.

EM (m/e) = 357,3 (MH⁺).

b) paso 2:

5-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-5,6,7,8-tetrahidro-[1,6]naftiridina



A una solución de 2,1 g (5,85 mmoles) de la 6-bencil-5-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-5,6-dihidro-[1,6]naftiridina en 70 ml de metanol y 7 ml de ácido acético se le añaden 210 mg de Pd al 10 % sobre y se hidrogena a presión atmosférica a 55°C durante 4 h. Se purga el aparato con argón, se separa el catalizador por filtración y se concentra el líquido filtrado con vacío. Se disuelve el aceite en acetato de etilo y se lava la solución una vez con una solución sat. de NaHCO₃. Se extrae la fase acuosa dos veces con acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas, se lavan con Na₂SO₄, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose 1,47 g (93 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo.

EM (m/e) = 269,2 (MH⁺).

c) paso 3:

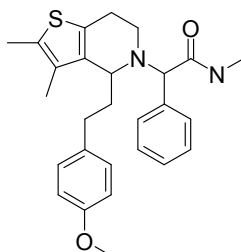
A una solución de 615 mg (2,29 mmoles) de la 5-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-5,6,7,8-tetrahidro-[1,6]naftiridina en 25 ml de acetonitrilo se le añaden 682 mg (2,98 mmoles) de 2-bromo-N-metil-2-fenil-acetamida, 1,2 ml (6,87 mmoles) de N-etildisopropilamina y 343 mg (2,29 mmoles) de yoduro sódico. Se agita la solución a 60°C durante 6 h. Se elimina el disolvente con vacío y se recoge el residuo en acetato de etilo. Se lava la mezcla una vez con agua y una vez con una solución 2M de Na₂CO₃, se seca con Na₂SO₄, se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el residuo a través de gel de sílice eluyendo con un gradiente formado por heptano y acetato de etilo. Se concentran las fracciones que contienen producto, obteniéndose 330 mg (35 %) de la 2-{5-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-7,8-dihidro-5H-[1,6]naftiridin-6-il}-N-metil-2-fenil-acetamida (diastereoisómero 1, diastereoisómero que eluye en primer lugar) en forma de espuma amarilla (EM (m/e) = 416,4 MH⁺)).

El otro producto diastereomérico en bruto (obtenido por concentración de las fracciones que contienen producto) se recoge en metanol, se le añade Norit, se calienta a reflujo, se enfría a temperatura ambiente, se filtra y se concentra, obteniéndose 280 mg (29 %) de la 2-{5-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-7,8-dihidro-5H-[1,6]naftiridin-6-il}-N-metil-2-fenil-acetamida (diastereoisómero 2, diastereoisómero que eluye en segundo lugar) en forma de espuma ligeramente marrón (EM (m/e) = 416,4 MH⁺)).

Ejemplo 12 y ejemplo 13

2-{4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-2,3-dimetil-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-il}-N-metil-2-fenil-acetamida (diastereoisómero 1) y

2-{4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-2,3-dimetil-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-il}-N-metil-2-fenil-acetamida (diastereoisómero 2)

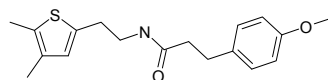


Ejemplo 12: diastereoisómero 1

Ejemplo 13: diastereoisómero 2

a) paso 1:

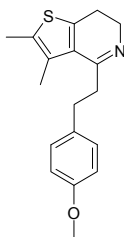
N-[2-(4,5-dimetil-tiofen-2-il)-etil]-3-(4-metoxi-fenil)-propionamida



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la N-[2-(5-metil-tiofen-2-il)-etil]-3-(4-trifluormetil-fenil)-propionamida (ejemplo 3/4; paso 3) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 3-(4-metoxifenil)propiónico (producto comercial) y 2-(4,5-dimetil-tiofen-2-il)-etilamina (producto comercial) en forma de sólido amarillo. EM (m/e) = 318,0 (MH⁺).

b) paso 2:

4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-2,3-dimetil-6,7-dihidro-tieno[3,2-c]piridina

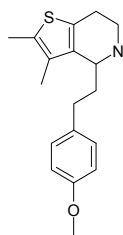


De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 2-metil-4-[2-(4-trifluormetil-fenil)-etil]-6,7-dihidro-tieno[3,2-c]piridina (ejemplo 3/4; paso 4) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la N-[2-(4,5-dimetil-tiofen-2-il)-etil]-3-(4-metoxi-fenil)-propionamida en forma de aceite amarillo. EM (m/e) = 300,1 (MH⁺).

5

c) paso 3:

4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-2,3-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[3,2-c]piridina



10 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 2-metil-4-[2-(4-trifluormetil-fenil)-etil]-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[3,2-c]piridina (ejemplo 3/4; paso 5) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-2,3-dimetil-6,7-dihidro-tieno[3,2-c]piridina en forma de aceite amarillo. EM (m/e) = 302,2 (MH⁺).

d) paso 4:

15

2-{4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-2,3-dimetil-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-il}-N-metil-2-fenil-acetamida (diastereoisómero 1)

20

2-{4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-2,3-dimetil-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-il}-N-metil-2-fenil-acetamida (diastereoisómero 2)

De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 3, la N-metil-2-{2-metil-4-[2-(4-trifluormetil-fenil)-etil]-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-il}-2-fenil-acetamida (diastereoisómero 1) y ejemplo 4, la N-metil-2-{2-metil-4-[2-(4-trifluormetil-fenil)-etil]-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-il}-2-fenil-acetamida (diastereoisómero 2) se

25

obtienen los compuestos epigrafiados, la 2-{4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-2,3-dimetil-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-il}-N-metil-2-fenil-acetamida (diastereoisómero 1, diastereoisómero que eluye en primer lugar a través de gel de sílice utilizando un gradiente formado por heptano y acetato de etilo) (EM (m/e) = 449,2 (MH⁺))

30

y la 2-{4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-2,3-dimetil-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-il}-N-metil-2-fenil-acetamida (diastereoisómero 2, diastereoisómero que eluye en segundo lugar a través de gel de sílice empleando un gradiente formado por heptano y acetato de etilo) (EM (m/e) = 449,1 (MH⁺)),

a partir de la 2-bromo-N-metil-2-fenil-acetamida (producto comercial) y de la 4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-2,3-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[3,2-c]piridina, ambos en forma de sólido ligeramente marrón.

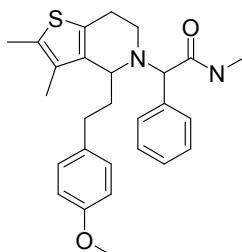
Ejemplo 14 y ejemplo 15

35

2-{4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-2,3-dimetil-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-il}-N-metil-2-fenil-acetamida (enantiómero 1) y

40

2-{4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-2,3-dimetil-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-il}-N-metil-2-fenil-acetamida (enantiómero 2)



Ejemplo 14: enantiómero 1

Ejemplo 15: enantiómero 2

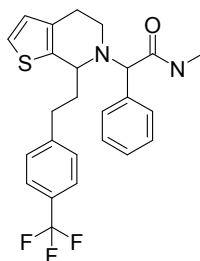
5

Se somete la 2-{4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-2,3-dimetil-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-il}-N-metil-2-fenil-acetamida (diastereoisómero 2) a cromatografía de columna a través de una fase quiral, obteniéndose la 2-{4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-2,3-dimetil-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-il}-N-metil-2-fenil-acetamida (enantiómero 1, enantiómero que eluye en primer lugar) (EM (m/e) = 449,1 (MH⁺)) en forma de espuma blanca

10 y la 2-{4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-2,3-dimetil-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-il}-N-metil-2-fenil-acetamida (enantiómero 2, enantiómero que eluye en segundo lugar) (EM (m/e) = 449,1 (MH⁺)) en forma de espuma blanca.

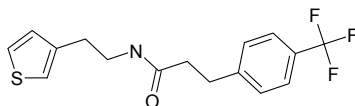
Ejemplo 16

15 N-metil-2-fenil-2-{7-[2-(4-trifluormetil-fenil)-etil]-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piridin-6-il}-acetamida (diastereoisómero 2)



a) paso 1:

N-(2-tiofen-3-il-etil)-3-(4-trifluormetil-fenil)-propionamida



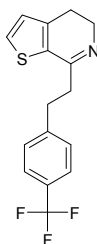
20

De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la N-[2-(5-metil-tiofen-2-il)-etil]-3-(4-trifluormetil-fenil)-propionamida (ejemplo 3/4; paso 3) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 3-(4-trifluormetil-fenil)-propiónico (producto comercial) y 2-tiofen-3-il-etilamina (producto comercial) en forma de sólido blanco mate. EM (m/e) = 327,1 (MH⁺).

25

b) paso 2:

7-[2-(4-trifluormetil-fenil)-etil]-4,5-dihidro-tieno[2,3-c]piridina

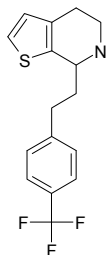


30

De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 2-metil-4-[2-(4-trifluormetil-fenil)-etil]-6,7-dihidro-tieno[3,2-c]piridina (ejemplo 3/4; paso 4) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la N-(2-tiofen-3-il-etil)-3-(4-trifluormetil-fenil)-propionamida en forma de aceite ligeramente rojo. EM (m/e) = 309,9 (MH⁺).

c) paso 3:

7-[2-(4-trifluormetil-fenil)-etil]-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 2-metil-4-[2-(4-trifluormetil-fenil)-etil]-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[3,2-c]piridina (ejemplo 3/4; paso 5) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 7-[2-(4-trifluormetil-fenil)-etil]-4,5-dihidro-tieno[2,3-c]piridina en forma de aceite amarillo.
EM (m/e) = 311,9 (MH⁺).

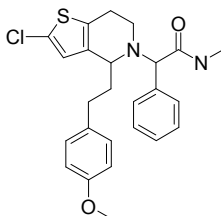
d) paso 4:

N-metil-2-fenil-2-{7-[2-(4-trifluormetil-fenil)-etil]-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piridin-6-il}-acetamida (diastereoisómero 2)

De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo, la 3 N-metil-2-{2-metil-4-[2-(4-trifluormetil-fenil)-etil]-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-il}-2-fenil-acetamida (diastereoisómero 1) y del ejemplo, la 4 N-metil-2-{2-metil-4-[2-(4-trifluormetil-fenil)-etil]-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-il}-2-fenil-acetamida (diastereoisómero 2), se obtiene el compuesto epigrafiado, la N-metil-2-fenil-2-{7-[2-(4-trifluormetil-fenil)-etil]-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piridin-6-il}-acetamida (diastereoisómero 2), a partir de la 2-bromo-N-metil-2-fenil-acetamida (producto comercial) y 7-[2-(4-trifluormetil-fenil)-etil]-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridina (diastereoisómero que eluye en segundo lugar a través de gel de sílice empleando un gradiente formado por heptano y acetato de etilo).

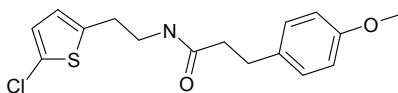
Ejemplo 17

2-{2-cloro-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-il}-N-metil-2-fenil-acetamida (diastereoisómero 2)



a) paso 1:

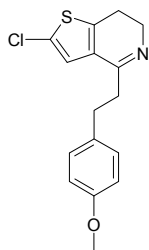
N-[2-(5-cloro-tiofen-2-il)-etil]-3-(4-metoxi-fenil)-propionamida



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la N-[2-(5-metil-tiofen-2-il)-etil]-3-(4-trifluormetil-fenil)-propionamida (ejemplo 3/4; paso 3) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 3-(4-metoxil-fenil)-propiónico (producto comercial) y 2-(5-cloro-tiofen-2-il)-etilamina (producto comercial) en forma de sólido ligeramente marrón.
EM (m/e) = 324,2 (MH⁺).

b) paso 2:

2-cloro-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-6,7-dihidro-tieno[3,2-c]piridina

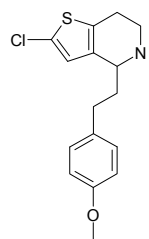


De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 2-metil-4-[2-(4-trifluormetil-fenil)-etil]-6,7-dihidro-tieno[3,2-c]piridina (ejemplo 3/4; paso 4) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la N-[2-(5-cloro-tiofen-2-il)-etil]-3-(4-metoxi-fenil)-propionamida en forma de aceite marrón.

5 EM (m/e) = 306,2 (MH⁺).

c) paso 3:

2-cloro-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[3,2-c]piridina



10

De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 2-metil-4-[2-(4-trifluormetil-fenil)-etil]-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[3,2-c]piridina (ejemplo 3/4; paso 5) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 2-cloro-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-6,7-dihidro-tieno[3,2-c]piridina en forma de aceite amarillo.

15 EM (m/e) = 308,2 (MH⁺).

d) paso 4:

20 2-{2-cloro-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-il}-N-metil-2-fenil-acetamida (diastereoisómero 2)

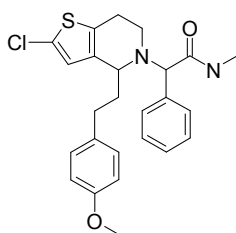
De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 3, la N-metil-2-{2-metil-4-[2-(4-trifluormetil-fenil)-etil]-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-il}-2-fenil-acetamida (diastereoisómero 1) y del ejemplo, la 4 N-metil-2-{2-metil-4-[2-(4-trifluormetil-fenil)-etil]-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-il}-2-fenil-acetamida (diastereoisómero 2), se obtiene el compuesto epigrafiado, la 2-{2-cloro-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-il}-N-metil-2-fenil-acetamida (diastereoisómero 2), a partir de la 2-bromo-N-metil-2-fenil-acetamida (producto comercial) y de la 2-cloro-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[3,2-c]piridina en forma de aceite ligeramente marrón (diastereoisómero que eluye en segundo lugar a través de gel de sílice empleando un gradiente formado por heptano y acetato de etilo).

30 EM (m/e) = 455,2 (MH⁺).

Ejemplo 18 y ejemplo 19

35 2-{2-cloro-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-il}-N-metil-2-fenil-acetamida (enantiómero 1) y

2-{2-cloro-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-il}-N-metil-2-fenil-acetamida (enantiómero 2)



Ejemplo 18: enantiómero 1

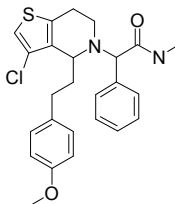
40 Ejemplo 19: enantiómero 2

Se somete la 2-{2-cloro-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-il}-N-metil-2-fenil-acetamida (diastereoisómero 2) a cromatografía de columna a través de una fase quiral, obteniéndose la 2-{2-cloro-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-il}-N-metil-2-fenil-acetamida (enantiómero 1, enantiómero que eluye en primer lugar) (EM (m/e) = 455,1 (MH⁺)) en forma de espuma blanca y

- 5 la 2-{2-cloro-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-il}-N-metil-2-fenil-acetamida (enantiómero 2, enantiómero que eluye en segundo lugar) (EM (m/e) = 455,2 (MH⁺)) en forma de espuma blanca.

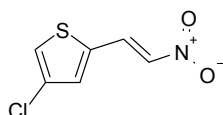
Ejemplo 20

- 10 2-{3-cloro-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-il}-N-metil-2-fenil-acetamida (diastereoisómero 2)



a) paso 1:

- 15 4-cloro-2-((E)-2-nitro-vinil)-tiofeno

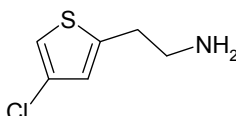


De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del 2-metil-5-((E)-2-nitro-vinil)-tiofeno (ejemplo 3/4, paso 1) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del 4-cloro-tiofeno-2-carbaldehído (Journal of Heterocyclic Chemistry 13(2), 393-4, 1976) y nitrometano, en forma de polvo amarillo.

- 20

b) paso 2:

2-(4-cloro-tiofen-2-il)-etilamina

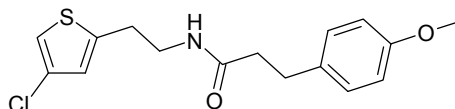


- 25 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 2-(5-metil-tiofen-2-il)-etilamina (ejemplo 3/4, paso 2) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del 4-cloro-2-((E)-2-nitro-vinil)-tiofeno en forma de líquido incoloro. p.eb. = 90°C, 2,1 mbar.

- 30

c) paso 3:

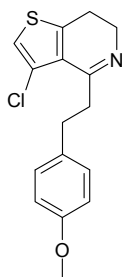
N-[2-(4-cloro-tiofen-2-il)-etil]-3-(4-metoxi-fenil)-propionamida



- 35 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la N-[2-(5-metil-tiofen-2-il)-etil]-3-(4-trifluormetil-fenil)-propionamida (ejemplo 3/4; paso 3) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 3-(4-metoxifenil)propiónico (producto comercial) y 2-(4-cloro-tiofen-2-il)-etilamina en forma de sólido blanco. EM (m/e) = 324,2 (MH⁺).

- 40 d) paso 4:

3-cloro-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-6,7-dihidro-tieno[3,2-c]piridina

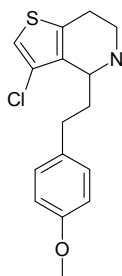


De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 2-metil-4-[2-(4-trifluormetil-fenil)-etil]-6,7-dihidro-tieno[3,2-c]piridina (ejemplo 3/4; paso 4) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la N-[2-(4-cloro-tiofen-2-il)-etil]-3-(4-metoxi-fenil)-propionamida.

EM (m/e) = 306,1 (MH⁺).

e) paso 5:

3-cloro-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[3,2-c]piridina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 2-metil-4-[2-(4-trifluormetil-fenil)-etil]-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[3,2-c]piridina (ejemplo 3/4; paso 5) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 3-cloro-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-6,7-dihidro-tieno[3,2-c]piridina en forma de aceite amarillo.

EM (m/e) = 308,2 (MH⁺).

f) paso 6:

2-{3-cloro-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-il}-N-metil-2-fenil-acetamida (diastereoisómero 2)

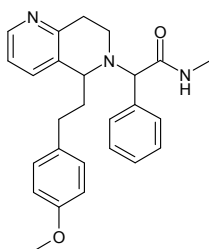
De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 3, la N-metil-2-{2-metil-4-[2-(4-trifluormetil-fenil)-etil]-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-il}-2-fenil-acetamida (diastereoisómero 1) y del ejemplo 4, la N-metil-2-{2-metil-4-[2-(4-trifluormetil-fenil)-etil]-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-il}-2-fenil-acetamida (diastereoisómero 2), se obtiene el compuesto epigrafiado, la 2-{3-cloro-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-il}-N-metil-2-fenil-acetamida (diastereoisómero 2), a partir de la 2-bromo-N-metil-2-fenil-acetamida (producto comercial) y 3-cloro-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[3,2-c]piridina, en forma de espuma anaranjada (diastereoisómero que eluye en segundo lugar a través de gel de sílice, empleando un gradiente formado por heptano y acetato de etilo).

EM (m/e) = 455,2 (MH⁺).

Ejemplo 21 y ejemplo 22

2-{5-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-7,8-dihidro-5H-[1,6]naftiridin-6-il}-N-metil-2-fenil-acetamida (enantiómero 1) y

2-{5-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-7,8-dihidro-5H-[1,6]naftiridin-6-il}-N-metil-2-fenil-acetamida (enantiómero 2)



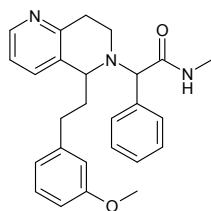
Ejemplo 21: enantiómero 1

Ejemplo 22: enantiómero 2

- 5 Se somete la 2-{5-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-7,8-dihidro-5H-[1,6]naftiridin-6-il}-N-metil-2-fenil-acetamida (diastereoisómero 2, ejemplo 11) a cromatografía de columna a través de una fase quiral, obteniéndose la 2-{5-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-7,8-dihidro-5H-[1,6]naftiridin-6-il}-N-metil-2-fenil-acetamida (enantiómero 1, enantiómero que eluye en primer lugar) (EM (m/e) = 416,3 (MH⁺)) en forma de espuma blanca y la 2-{5-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-7,8-dihidro-5H-[1,6]naftiridin-6-il}-N-metil-2-fenil-acetamida (enantiómero 2, enantiómero que eluye en segundo lugar) (EM (m/e) = 416,3 (MH⁺)) en forma de espuma blanca.

Ejemplo 23

2-{5-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-7,8-dihidro-5H-[1,6]naftiridin-6-il}-N-metil-2-fenil-acetamida (diastereoisómero 2)



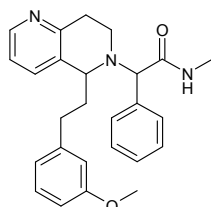
15

- De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 2-{5-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-7,8-dihidro-5H-[1,6]naftiridin-6-il}-N-metil-2-fenil-acetamida (diastereoisómero 2, ejemplo 11) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del bromuro de 6-bencil-[1,6]naftiridin-6-io (Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 32(7), 2522-9, 1984) y del bromuro de 3-metoxifenetilo en forma de sólido blanco. EM (m/e) = 416,1 (MH⁺).

20

Ejemplo 24 y ejemplo 25

- 25 2-{5-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-7,8-dihidro-5H-[1,6]naftiridin-6-il}-N-metil-2-fenil-acetamida (enantiómero 1)
25 2-{5-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-7,8-dihidro-5H-[1,6]naftiridin-6-il}-N-metil-2-fenil-acetamida (enantiómero 2)



Ejemplo 24: enantiómero 1

Ejemplo 25: enantiómero 2

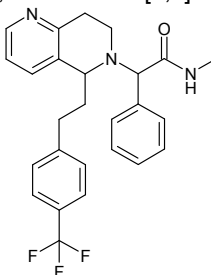
30

- Se somete la 2-{5-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-7,8-dihidro-5H-[1,6]naftiridin-6-il}-N-metil-2-fenil-acetamida (diastereoisómero 2, ejemplo 23) a cromatografía de columna a través de una fase quiral, obteniéndose la 2-{5-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-7,8-dihidro-5H-[1,6]naftiridin-6-il}-N-metil-2-fenil-acetamida (enantiómero 1, enantiómero que eluye en primer lugar) (EM (m/e) = 416,3 (MH⁺)) en forma de espuma blanca y la 2-{5-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-7,8-dihidro-5H-[1,6]naftiridin-6-il}-N-metil-2-fenil-acetamida (enantiómero 2, enantiómero que eluye en segundo lugar) (EM (m/e) = 416,3 (MH⁺)) en forma de espuma blanca.

35

Ejemplo 26

- 40 N-metil-2-fenil-2-{5-[2-(4-trifluormetil-fenil)-etil]-7,8-dihidro-5H-[1,6]naftiridin-6-il}-acetamida (diastereoisómero 2)

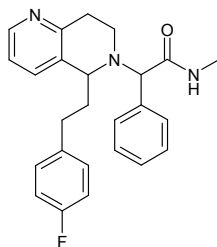


De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 2-{5-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-7,8-dihidro-5H-[1,6]naftiridin-6-il}-N-metil-2-fenil-acetamida (diastereoisómero 2, ejemplo 11) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del bromuro de 6-bencil-[1,6]naftiridin-6-io (Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 32(7), 2522-9, 1984) y del bromuro de 4-trifluorometilfenilo en forma de sólido blanco. EM (m/e) = 454,2 (MH⁺).

5

Ejemplo 27

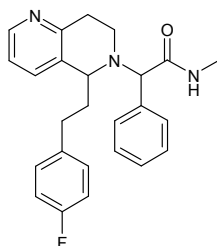
2-{5-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-7,8-dihidro-5H-[1,6]naftiridin-6-il}-N-metil-2-fenil-acetamida (diastereoisómero 2)



10 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 2-{5-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-7,8-dihidro-5H-[1,6]naftiridin-6-il}-N-metil-2-fenil-acetamida (diastereoisómero 2, ejemplo 11) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del bromuro de 6-bencil-[1,6]naftiridin-6-io (Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 32(7), 2522-9, 1984) y del bromuro de 4-fluorometilfenilo en forma de sólido blanco. EM (m/e) = 404,5 (MH⁺).

Ejemplo 28

2-{5-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-7,8-dihidro-5H-[1,6]naftiridin-6-il}-N-metil-2-fenil-acetamida (enantiómero 2)



Ejemplo 28: enantiómero 2

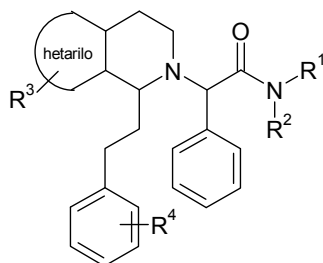
20

Se somete la 2-{5-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-7,8-dihidro-5H-[1,6]naftiridin-6-il}-N-metil-2-fenil-acetamida (diastereoisómero 2, ejemplo 27) a cromatografía de columna a través de una fase quiral, obteniéndose la 2-{5-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-7,8-dihidro-5H-[1,6]naftiridin-6-il}-N-metil-2-fenil-acetamida (enantiómero 2, enantiómero que eluye en segundo lugar) (EM (m/e) = 404,4 (MH⁺)) en forma de espuma blanca.

25

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula



I

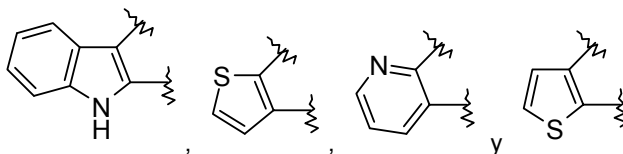
5 en la que

R^1/R^2 son con independencia entre sí hidrógeno o alquilo C_1-C_7 ;

10 R^3 con independencia del número de sustituyentes es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_7 , alquilo C_1-C_7 sustituido por halógeno, alcoxi C_1-C_7 o alcoxi C_1-C_7 sustituido por halógeno;

R^4 es halógeno, alquilo C_1-C_7 , alquilo C_1-C_7 sustituido por halógeno, alcoxi C_1-C_7 o alcoxi C_1-C_7 sustituido por halógeno;

15 hetarilo es un anillo heteroaromático que tiene uno o dos ciclos, está conectado a los átomos de carbono del resto piperidina y se elige entre el grupo formado por

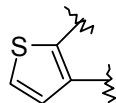


20 o las sales de adición de ácido farmacéuticamente idóneas, los enantiómeros ópticamente puros, los racematos o mezclas diastereoméricas del mismo.

2. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, en el que uno de R^1 o R^2 es hidrógeno y el otro es alquilo C_1-C_7 .

25

3. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 2, en el que hetarilo es



4. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 3, en el que los compuestos son:

30

N-metil-2-{2-metil-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-il}-2-fenil-acetamida (diastereoisómero 2)

N-metil-2-{2-metil-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-il}-2-fenil-acetamida (enantiómero 2)

35 2-{4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-2-metil-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-il}-N-metil-2-fenil-acetamida (diastereoisómero 2)

2-{4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-2-metil-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-il}-N-metil-2-fenil-acetamida (enantiómero 1)

2-{4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-2-metil-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-il}-N-metil-2-fenil-acetamida (enantiómero 2)

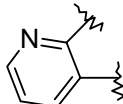
40 2-{4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-2,3-dimetil-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-il}-N-metil-2-fenil-acetamida (diastereoisómero 2)

2-{4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-2,3-dimetil-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-il}-N-metil-2-fenil-acetamida (enantiómero 1)

2-{4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-2,3-dimetil-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-il}-N-metil-2-fenil-acetamida (enantiómero 2)

2-{2-cloro-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-il}-N-metil-2-fenil-acetamida (diastereoisómero 2)
2-{2-cloro-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-il}-N-metil-2-fenil-acetamida (enantiómero 1).

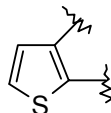
5. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 2, en el que hetarilo es



6. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 5, dichos compuestos son:

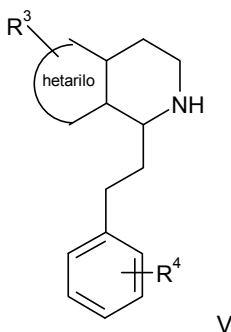
- 10 2-{5-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-7,8-dihidro-5H-[1,6]naftiridin-6-il}-N-metil-2-fenil-acetamida (diastereoisómero 2)
2-{5-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-7,8-dihidro-5H-[1,6]naftiridin-6-il}-N-metil-2-fenil-acetamida (enantiómero 2)
2-{5-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-7,8-dihidro-5H-[1,6]naftiridin-6-il}-N-metil-2-fenil-acetamida (diastereoisómero 2)
2-{5-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-7,8-dihidro-5H-[1,6]naftiridin-6-il}-N-metil-2-fenil-acetamida (enantiómero 2)
15 N-metil-2-fenil-2-{5-[2-(4-trifluormetil-fenil)-etil]-7,8-dihidro-5H-[1,6]naftiridin-6-il}-acetamida (diastereoisómero 2) o
2-{5-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-7,8-dihidro-5H-[1,6]naftiridin-6-il}-N-metil-2-fenil-acetamida (enantiómero 2).

7. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 2, en el que hetarilo es

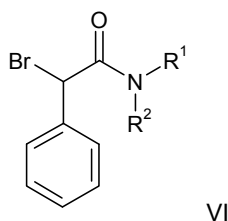


20 8. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 7, en el que el compuesto es
N-metil-2-fenil-2-{7-[2-(4-trifluormetil-fenil)-etil]-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piridin-6-il}-acetamida (diastereoisómero 2).

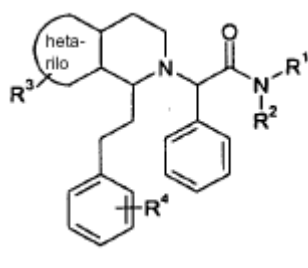
9. Un proceso para la obtención de compuestos de la fórmula I, dicho proceso consiste en:
transformar un compuesto de la fórmula



25 y un compuesto de la fórmula



con un agente activador para obtener un compuesto de la fórmula



en la que los sustituyentes tienen los significados definidos en la reivindicación, y, si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

- 5 **10.** Un medicamento que contiene uno o más compuestos de la fórmula I, según la reivindicación 1, y excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 10 **11.** Un medicamento reivindicado en la reivindicación 10 para el tratamiento de los trastornos del sueño, incluida la apnea nocturna, la narcolepsia, los insomnios, la parasomnia, el síndrome de la diferencia horaria (jet lag), el trastorno de los ritmos circadianos, el síndrome de las piernas inquietas, los trastornos psiquiátricos, neurológicos y neurodegenerativos, incluida la ansiedad, la depresión, la depresión maníaca, los trastornos obsesivo-compulsivos, la neurosis afectiva, la neurosis depresiva, la neurosis de ansiedad, los trastornos del humor, el delirio, el trastorno de ataque de pánico, los trastornos de estrés post-traumático, la disfunción sexual, la esquizofrenia, la psicosis, los trastornos cognitivos, las enfermedades de Alzheimer y de Parkinson, la demencia, el retraso mental, la discinesias tales como la enfermedad de Huntington y el síndrome de Tourette, las adicciones, las ansias asociadas con el abuso de drogas, los trastornos de convulsiones, la epilepsia, las enfermedades metabólicas, por ejemplo la obesidad, la diabetes, los trastornos de ingestión de comida, incluidas la anorexia y la bulimia, el asma, la migraña, el dolor de cabeza, el dolor neuropático, los trastornos del sueño asociados con trastornos psiquiátricos, neurológicos y neurodegenerativos, el dolor neuropático, la sensibilidad aumentada o exagerada al dolor, por ejemplo la hiperalgesia, la causalgia y la alodinia, el dolor agudo, el dolor por cauterización, el síndrome I y II de dolor regional complejo, el dolor artrítico, el dolor post-apoplejía, el dolor post-operativo, la neuralgia, el dolor asociado con la infección del VIH, el dolor después de la quimioterapia y el síndrome del intestino irritable.
- 15 **12.** Un medicamento reivindicado en la reivindicación 11 para el tratamiento de trastornos de sueño, dichos trastornos del sueño son la apnea nocturna, la narcolepsia, los insomnios, la parasomnia, el síndrome de la diferencia horaria (jet lag), el trastorno de los ritmos circadianos, y los trastornos de sueño asociados con trastornos neuropsiquiátricos.
- 20 **13.** El uso de un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de trastornos del sueño, incluidos la apnea nocturna, la narcolepsia, los insomnios, la parasomnia, el síndrome de la diferencia horaria (jet lag), el trastorno de los ritmos circadianos, el síndrome de las piernas inquietas, los trastornos psiquiátricos, neurológicos y neurodegenerativos, incluida la ansiedad, la depresión, la depresión maníaca, los trastornos obsesivo-compulsivos, la neurosis afectiva, la neurosis depresiva, la neurosis de ansiedad, los trastornos del humor, el delirio, el trastorno de ataque de pánico, los trastornos de estrés post-traumático, la disfunción sexual, la esquizofrenia, la psicosis, los trastornos cognitivos, las enfermedades de Alzheimer y de Parkinson, la demencia, el retraso mental, la discinesias tales como la enfermedad de Huntington y el síndrome de Tourette, las adicciones, las ansias asociadas con el abuso de drogas, los trastornos de convulsiones, la epilepsia, las enfermedades metabólicas, por ejemplo la obesidad, la diabetes, los trastornos de ingestión de comida, incluidas la anorexia y la bulimia, el asma, la migraña, el dolor de cabeza, el dolor neuropático, los trastornos del sueño asociados con trastornos psiquiátricos, neurológicos y neurodegenerativos, el dolor neuropático, la sensibilidad aumentada o exagerada al dolor, por ejemplo la hiperalgesia, la causalgia y la alodinia, el dolor agudo, el dolor por cauterización, el síndrome I y II de dolor regional complejo, el dolor artrítico, el dolor post-apoplejía, el dolor post-operativo, la neuralgia, el dolor asociado con la infección del VIH, el dolor después de la quimioterapia y el síndrome del intestino irritable.
- 25 **14.** El uso de un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 13, en el que los trastornos del sueño son la apnea nocturna, la narcolepsia, los insomnios, la parasomnia, el síndrome de la diferencia horaria (jet lag), el trastorno de los ritmos circadianos, y los trastornos de sueño asociados con trastornos neurológicos.
- 30 **15.** El uso de un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 13, en el que los trastornos del sueño son la apnea nocturna, la narcolepsia, los insomnios, la parasomnia, el síndrome de la diferencia horaria (jet lag), el trastorno de los ritmos circadianos, y los trastornos de sueño asociados con trastornos neuropsiquiátricos.
- 35 **16.** El uso de un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 13, en el que los trastornos del sueño son la apnea nocturna, la narcolepsia, los insomnios, la parasomnia, el síndrome de la diferencia horaria (jet lag), el trastorno de los ritmos circadianos, y los trastornos de sueño asociados con trastornos neuropsiquiátricos.
- 40 **17.** El uso de un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 13, en el que los trastornos del sueño son la apnea nocturna, la narcolepsia, los insomnios, la parasomnia, el síndrome de la diferencia horaria (jet lag), el trastorno de los ritmos circadianos, y los trastornos de sueño asociados con trastornos neuropsiquiátricos.
- 45 **18.** El uso de un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 13, en el que los trastornos del sueño son la apnea nocturna, la narcolepsia, los insomnios, la parasomnia, el síndrome de la diferencia horaria (jet lag), el trastorno de los ritmos circadianos, y los trastornos de sueño asociados con trastornos neuropsiquiátricos.