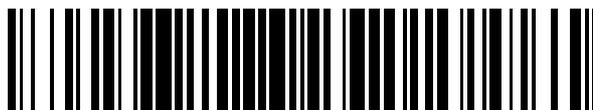


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 390 459**

51 Int. Cl.:
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 213/82 (2006.01)
C07D 213/78 (2006.01)
A61K 31/4427 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04812312 .9**
96 Fecha de presentación: **15.12.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1699783**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **13.09.2006**

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

30 Prioridad:
22.12.2003 EP 03380303
28.01.2004 US 539748 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
13.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
13.11.2012

73 Titular/es:
ELI LILLY AND COMPANY (100.0%)
LILLY CORPORATE CENTER
INDIANAPOLIS IN 46285, US

72 Inventor/es:
DE LA TORRE, GARCIA MARTA;
DIAZ BUEZO, NURIA;
JADHAV, PRABHAKAR, KONDAJI;
MITCH, CHARLES, HOWARD y
PEDREGAL TERCERO, CONCEPCIÓN

74 Agente/Representante:
CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 390 459 T3

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

DESCRIPCIÓN

Antagonistas de receptores de opioides

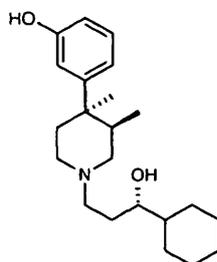
La presente invención pertenece al campo de la química medicinal. La invención se refiere específicamente a compuestos útiles como antagonistas de opioides, procedimientos de tratamientos, procedimientos de uso y composiciones farmacéuticas de los mismos.

Antecedentes

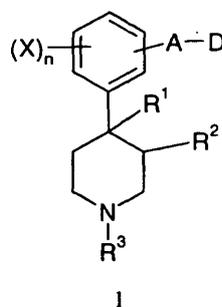
En general, se informa de tres tipos de receptores opioides, mu, kappa y delta. Pruebas recientes apuntan a que las interacciones entre las combinaciones de dímeros receptores de los receptores mu, kappa y/o delta (denominados heterodímeros) también contribuyen a la actividad opioide. Los receptores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

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

Aunque se han descrito muchos antagonistas opioides, continúa la búsqueda de antagonistas alternativos y/o mejores o más eficaces que tengan un beneficio global para el paciente con pocos efectos secundarios o de poca importancia. La patente de Estados Unidos N° 4.891.379 divulga antagonistas opioides de fenilpiperidina útiles para el tratamiento de la diabetes y de la obesidad. En particular, la patente de EE.UU. 4.891.379 divulgó el compuesto LY 255582 representado por la estructura

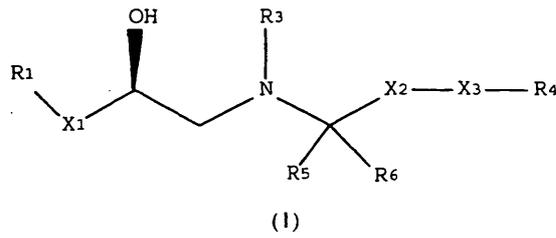


La patente de EE.UU. n° 4.191.771 también ha divulgado compuestos útiles como antagonistas opioides. Asimismo, se han preparado análogos bicíclicos de fenilpiperidina y se presentan como antagonistas opioides por Wentland, y col., *Biorganic and Medicinal Chemistry Letters* 11 (2001) 623-626; véase también Wentland, y col., *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 11 (2001) 1717-1721. Por último, la solicitud de patente europea número EP 1072592A2 presentada el 18 de mayo de 2000, divulga compuestos de fenilpiperidina de fórmula I



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

La patente de EE.UU. número 6.140.352 y patentes relacionadas divulgan el compuesto de fórmula 1



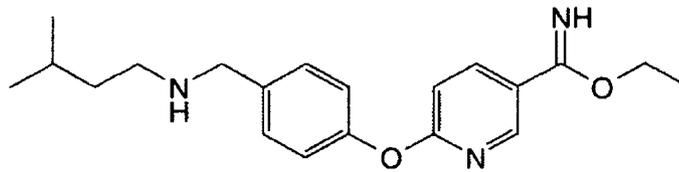
en la que las variables X_1 , X_2 , X_3 , R_1 , R_3 , R_4 , R_5 y R_6 son como se describe en el presente documento, como agonistas del receptor beta adrenérgico útil para el tratamiento de la diabetes y la obesidad.

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

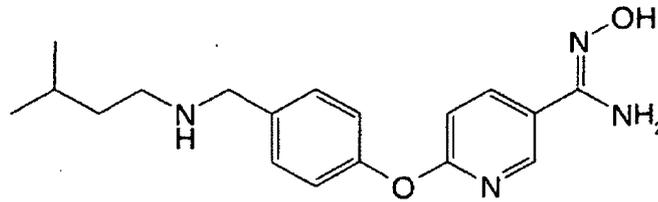
Sumario de la invención

- 10 La presente invención se refiere un compuesto seleccionado del grupo que consiste:

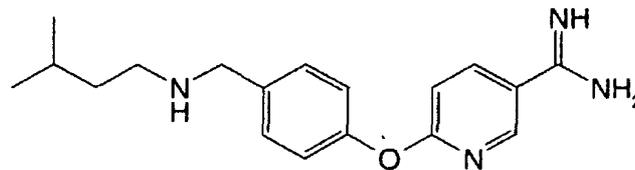
Éster etílico de ácido 6-{4-[(3-metil-butilamino)-metil]-fenoxi}-nicotinimídico



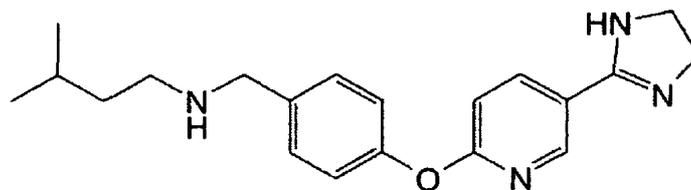
N-hidroxi-6-{4-[(3-metil-butilamino)-metil]-fenoxi}-nicotinamida



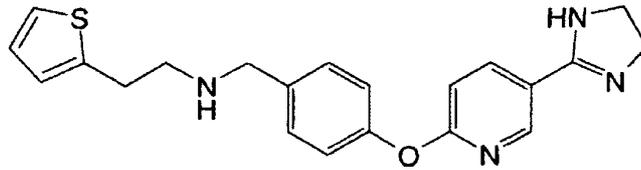
- 15 6-{4-[(3-metil-butilamino)-metil]-fenoxi}-nicotinamida



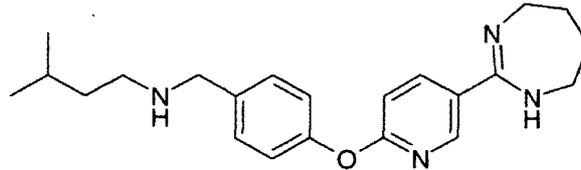
{4-[5-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-piridin-2-iloxi]-bencil}-(3-metilbutil)-amina



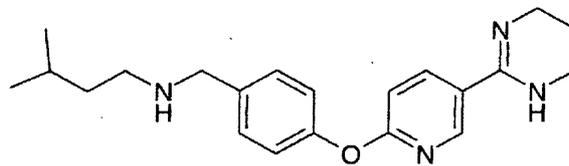
{4-[5-(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il)-piridin-2-iloksi]-bencil}-(2-tiofen-2-il-etil)amina



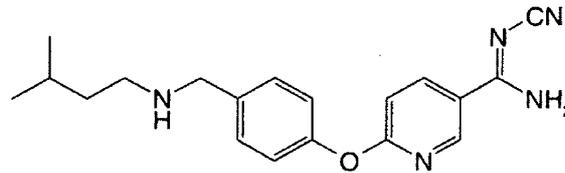
(3-Metil-butil)- {4-[5-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-[1,3]diazepin-2-il)-piridin-2-iloksi]-bencil}-amina



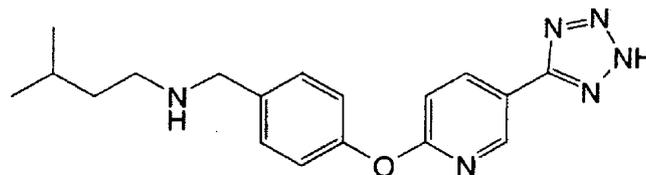
5 (3-Metil-butil)- {4-[5-(1,4,5,6-tetrahidropiridimidin-2-il)-piridin-2-iloksi]-bencil}-amina



N-ciano-6-{4-[(3-metil-butilamino)-metil]-fenoksi}-nicotinamida

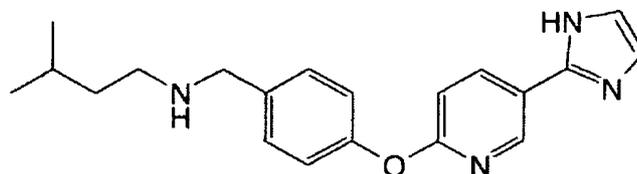


(3-Metil-butil)- {4-[5-(2H-tetrazol-5-il)-piridin-2-iloksi]-bencil}-amina

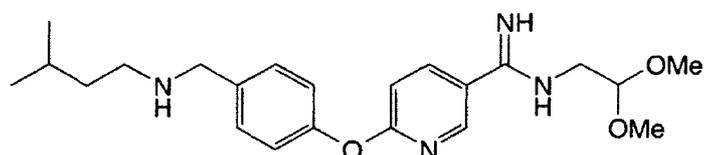


10

{4-[5-(1H-imidazol-2-il)-piridin-2-iloksi]-bencil}-(3-metilbutil)-amina

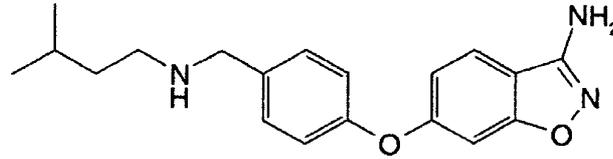


N-(2,2-dimetoxietil)-6-{4-[(3-metil-butilamino)-metil]-fenoksi}-nicotinamida

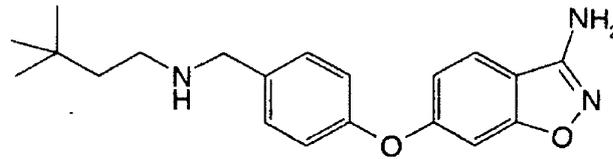


15

6-{4-[(3-metil-butilamino)-metil]-fenoxi}-benzo[d]isoxazol-3-ilamina

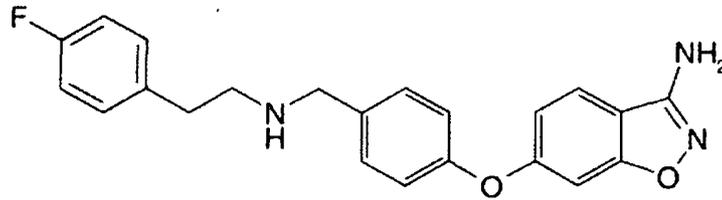


6-{4-[(3,3-dimetil-butilamino)-metil]-fenoxi}-benzo[d]isoxazol-3-ilamina

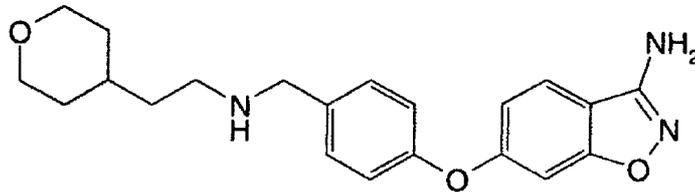


5

6-(4-[[2-(4-fluoro-fenil)-etilamino]-metil]-fenoxi)-benzo[d]isoxazol-3-ilamina

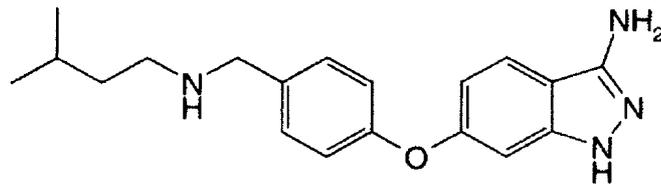


6-(4-[[2-(tetrahidro-piran-4-il)-etilamino]-metil]-fenoxi)-benzo[d]isoxazol-3-ilamina

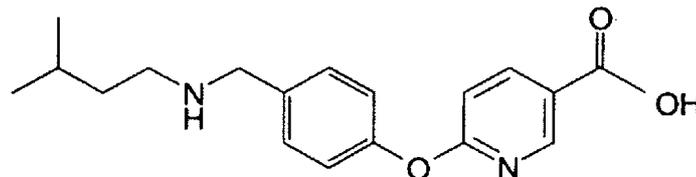


10

6-{4-[(3-metil-butilamino)-metil]-fenoxi}-1H-indazol-3-ilamina



Ácido 6-{4-[(3-metil-butilamino)-metil]-fenoxi}-nicotínico



y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo.

15 La presente invención también proporciona una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la invención junto con un vehículo, diluyente o excipiente.

La presente invención también proporciona un compuesto de la invención para su uso como medicamento.

La presente invención también se refiere a un compuesto de la presente invención para su uso en el tratamiento y/o

profilaxis de la obesidad.

La presente invención proporciona un uso de un compuesto de la invención para la fabricación de un medicamento para suprimir el apetito.

5 En otra forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la invención o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como supresor del apetito.

En otra forma de realización, la presente invención proporciona un uso de un compuesto de la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la obesidad.

En otra forma de realización, la invención proporciona un uso de un compuesto de la invención como supresor del apetito en un procedimiento no terapéutico de tratamiento del cuerpo humano o animal.

10 **Descripción detallada de la invención**

15 Como se usa en el presente documento, el término “obesidad” tiene su significado habitual como “excesivamente gordo” e incluye la designación clínica de ser obeso tal como se define en y por la literatura médica y los manuales de soporte u organizaciones de salud pública. Por ejemplo, el Illustrated Medical Dictionary Dorland (29ª edición, W.B. Saunders Company, Philadelphia USA.) define obesidad como un incremento del peso corporal más allá de la limitación de los requisitos esqueléticos y físicos como resultado de una acumulación excesiva de grasa en el cuerpo. Dado que la decisión de idoneidad para el tratamiento de un paciente con compuesto(s) de la presente invención para un paciente la debe tomar un médico o un profesional cualificado, el profesional sanitario que lo administra considera al paciente se considera inherentemente adecuado u obeso.

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

Los pacientes preferidos para tratamiento, mejora y/o prevención de la obesidad y enfermedades relacionadas son seres humanos.

25 Los términos “que trata” y “tratar”, como se usan en el presente documento, incluyen sus significados generalmente aceptados, es decir prevención, prohibición, restricción, alivio, mejora, ralentización, detención o inversión de la progresión o la gravedad de una afección patológica, o secuelas de la misma, descrita en el presente documento.

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

35 Como se usa en este documento, la expresión “cantidad eficaz” es sinónima de “dosis eficaz” y significa una cantidad de un compuesto de fórmula I que es suficiente en una o más administraciones para prevenir, mejorar o tratar una afección, o efectos perjudiciales de la misma, descrita en el presente documento, o una cantidad de un compuesto de fórmula I que es suficiente para antagonizar los receptores opioides para conseguir los objetivos de la invención.

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

40 La expresión “Ingrediente activo”, como se usa en el presente documento significa un compuesto de fórmula I o una combinación de un compuesto de fórmula I o una combinación de un compuesto de fórmula I además de otro agente anti-obesidad, de pérdida de peso o antidiabético eficaz.

45 Con el término “formulación”, como en formulación farmacéutica o “composición farmacéutica”, se pretende abarcar un producto que comprende el ingrediente activo (como se ha definido en lo que antecede) y el(los) ingrediente(s) inerte(s) que forman el vehículo, u otro compuesto o el fármaco como se administra, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación, formación de complejos o agregación de cualesquiera dos o más ingredientes, o de la disociación de uno o más ingredientes, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes. De acuerdo con esto, las formulaciones farmacéuticas de la presente invención abarcan cualquier composición eficaz formada mezclando un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéutico. Las formulaciones farmacéuticas de la presente invención también abarcan un compuesto de la fórmula I y un co-antagonista farmacéuticamente eficaz de los receptores de opioides útil para el tratamiento y/o la prevención de la obesidad o enfermedades relacionadas.

50 Como se usa en el presente documento, la expresión “enfermedades relacionadas” se refiere a dichos síntomas, enfermedades o afecciones causadas por, exacerbadas por, inducidas por, o complementarias a la afección de ser obeso. Tales enfermedades, afecciones y/o síntomas incluyen, entre otros, trastornos de la alimentación (bulimia, anorexia nerviosa, etc.), diabetes, complicaciones de la diabetes, retinopatía diabética, trastornos sexuales/de la

reproducción, depresión relacionada con la obesidad, ansiedad relacionada con la obesidad, crisis epilépticas, hipertensión, hemorragia cerebral, insuficiencia cardíaca congestiva, trastornos del sueño, enfermedades metabólicas y síntomas de las mismas, aterosclerosis, ictus, hiperlipidemias, hipertrigliceridemia, hiperglucemia e hiperlipoproteinemia. Como se usa en el presente documento, las expresiones depresión relacionada con la obesidad y ansiedad relacionada con la obesidad son afecciones de depresión y ansiedad, respectivamente, que son sintomáticas de ciertos pacientes obesos y, posiblemente, producidos por la conciencia o autoconciencia de la afección de ser obeso y/o posiblemente acopladas con la reacción real o percibida de la aceptación o desaprobación por un individuo, individuos determinados, o el público en general. La depresión o la ansiedad relacionadas con la obesidad pueden aliviarse, en general, o tratarse junto con antidepresivos tales como Prozac, Zoloft y similares, mientras que la afección subyacente de ser obeso o tener sobrepeso se trata y/o previene mediante la administración de un compuesto de fórmula I.

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

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

La expresión "heterociclo que contiene nitrógeno" se refiere a un sistema de anillo aromático o no aromático, monocíclico o bicíclico que es un sistema de anillo de 4, 5, 6 ó 7 miembros que contiene 1, 2 ó 3 átomos de nitrógeno además de los átomos de carbono que completan el tamaño del anillo, o una combinación de 1 átomo de nitrógeno y 1 ó 2 átomos seleccionados de oxígeno y azufre además del número adecuado de los átomos de carbono que completan el tamaño del anillo. Un heterociclo que contiene nitrógeno, como se usa en el presente documento, puede tener 0, 1, 2 ó 3 dobles enlaces.

El término "alquilo C₁-C₈" o "alquilo C₁₋₈" se refiere e induce todos los grupos, isómeros estructurales y/u homólogos de grupos alquilo que tienen de 1 a 8 átomos de carbono. Cuando el término alquilo C₁-C₈ precede o es prefijo de otro grupo, el término alquilo C₁-C₈ sólo limita el número de átomos de carbono en el componente alquilo. Por ejemplo, alquilarilo C₁-C₈ significa un grupo arilo que tiene un grupo alquilo C₁-C₈ sustituyente de modo que el número de átomos de carbono en el grupo alquilarilo C₁-C₈ es eficazmente el número de átomos de carbono en el grupo arilo más el número de átomos de carbono en el grupo alquilo C₁-C₈. De igual forma, el término "alquilcicloalquilo C₁-C₈" se refiere a un grupo cicloalcano que tiene un alquilo C₁-C₈ sustituyente y en el que la totalidad del grupo alquilcicloalcano C₁-C₈ puede, en sí mismo, ser un sustituyente unido en el grupo alquilo p el grupo cicloalquilo a un sustrato. La definición y el uso se aplican igualmente a otros homólogos de C₁-C₈, tales como, por ejemplo, C₁-C₇, C₁-C₆ etc. En general, cuando sea necesario se ha colocado un guión (-) en ciertos grupos que pueden necesitarlo para indicar el punto de unión por claridad. No obstante, la ausencia de un guión (-) no niega uno(s) punto(s) por otro lado obvios de unión conocido(s) para un experto en la técnica.

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

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

El término "haloalcano" o "haloalquilo" significa haloalcanos que tienen de 1 a 8 átomos de carbono, es decir de 1 a 3 átomos de halógeno según lo permitido considerando las valencias. Ejemplos incluyen cloroetilo, trifluorometilo, 1-cloropilo etc.

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

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

Como se usa en el presente documento, el término "alcoxi" se refiere al grupo "O-alquilo", en el que alquilo es como se ha definido anteriormente.

Como se usa en el presente documento, el término "arilo" se refiere a compuestos o grupos que tienen la disposición electrónica de Huckel $4n + 2i$, e incluye, por ejemplo, fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, benzotiofeno etc., pero excluye a los carbazoles y otras estructuras de anillo tricíclico condensado.

Como se usa en el presente documento, el término "aroxi" o "ariloxi" se refiere al grupo "O-arilo", en el que arilo es como se ha definido anteriormente.

Como se usa en el presente documento, la expresión "bicíclico condensado" significa un sistema de anillo cicloalcano en el que cada anillo tiene de 4 a 8 átomos de carbono (es decir, bicíclico condensado de C₈-C₁₆) y el

sistema de anillo condensado tiene de 0 a 3 átomos de carbono en cabeza de puente. Uno o ambos anillos condensados pueden contener ninguno o un doble enlace. Ejemplos de bicíclicos condensados incluyen, entre otros, biciclo[2,2,1]heptilo, biciclo[2,2,1]heptenilo.

5 Como se usan en el presente documento, las expresiones "heterocíclico" o "heterocíclico" o "heterociclo" se usan de forma intercambiable y tienen su significado habitual, e incluyen grupos mono, bi o tricíclicos o heterocíclicos espirocíclicos a menos que se especifique lo contrario. Los heterociclos como se usan en el presente documento contienen 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno, oxígeno o azufre, a menos que se especifique lo contrario. Ejemplos de grupos heterocíclicos aplicables a la presente invención incluyen, entre otros, piranilo, piperazinilo, pirrolidinilo, azapanilo, azaflorenilo, isoquinolinilo, indolinilo, tiofeneño, bentiófeneño, oxazolilo, morfolinilo, tiomorfolinilo y piperidinilo. Cada uno de los grupos heterocíclicos puede ser mono o di sustituido o según se especifique con sustituyentes tales como alquilo, cicloalquilo, arilo, entre otros, como se ha definido. Además, la sustitución puede estar en la posición 1 o en el heteroátomo como piperazina, pirrolidina o en un átomo de carbono o ambos.

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

20 Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "solvato" es una forma del compuesto de la invención en la que se han formado un cristal o cristales de un compuesto de la invención a partir de una cantidad estequiométrica o no estequiométrica del compuesto de fórmula I y un disolvente. Entre los disolventes para solvatar típicos se incluyen por ejemplo, agua, metanol, etanol, acetona y dimetilformamida.

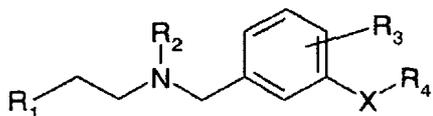
25 En esos casos en los que un compuesto de la invención posee grupos funcionales ácidos o básicos, se pueden formar varias sales que son más hidrosolubles y/o más fisiológicamente adecuadas que el compuesto parental. Sales representativas farmacéuticamente aceptables incluyen, entre otras, las sales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

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

45 Un compuesto de la invención, como se ilustra en la fórmula I, se puede producir en forma de uno cualquiera de sus isómeros posicionales, isómeros estereoquímicos o regioisómeros, todos los cuales son objetos de esta invención. Ciertos compuestos de la invención pueden poseer uno o más centros quirales y, por tanto, pueden existir en formas ópticamente activas. Asimismo, cuando los compuestos contienen un grupo alqueno o alqueno, existe la posibilidad de formas cis y trans-isoméricas de los compuestos. Los isómeros R y S y mezclas de los mismos, incluidas las mezclas racémicas así como las mezclas de enantiómeros o isómeros cis y trans, se contemplan en esta invención. En un grupo sustituyentes, tal como un grupo alquilo, puede haber átomos de carbono asimétricos adicionales. Se pretende que todos estos isómeros, así como las mezclas de los mismos, se incluyan en la invención. Si se desea un estereoisómero concreto, se puede preparar mediante procedimientos bien conocidos en la técnica mediante el uso de reacciones estereoespecíficas con materiales de partida que contienen los centros asimétricos y ya están resueltos o, como alternativa, mediante procedimientos que conducen a mezclas de los estereoisómeros y la posterior resolución por procedimientos conocidos. Por ejemplo, una mezcla racémica se puede hacer reaccionar con un enantiómero sencillo de algún otro compuesto, es decir un agente de resolución quiral. Esto cambia la forma racémica a una mezcla de estereoisómeros y diaestereómeros porque poseen diferentes puntos de fusión, diferentes puntos de ebullición y diferentes solubilidades y se pueden separar por medios convencionales, tales como cristalización.

60

La solicitud de PCT internacional WO 02/078693 A2 publicada el 10 de octubre de 2002 divulga compuestos de la fórmula



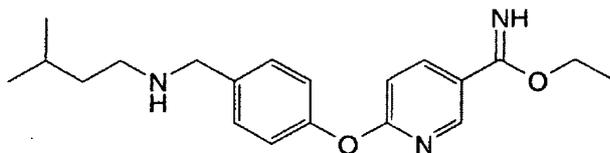
5 en la que R₁, R₂, R₃, R₄ y X son como se describe en el presente documento, como antagonistas del receptor 5-HT₆ para el tratamiento de trastornos que incluyen trastornos cognitivos, trastornos relacionados con la edad, trastornos del estado de ánimo, psicosis etc. Sin embargo, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento y/o la prevención de la obesidad. Los compuestos de la presente invención también han mostrado inhibición de los efectos orexigénicos y, por tanto, son útiles como supresores del apetito bien como monoterapia o como terapia de combinación junto con ejercicio y otros medicamentos eficaces supresores del apetito o para la pérdida de peso.

Formas de realización preferidas de la invención

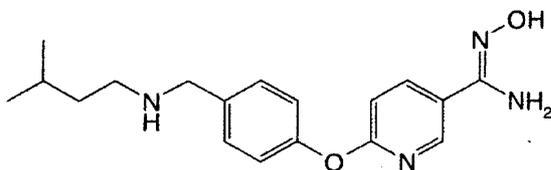
Un compuesto de la invención existe, preferentemente, en forma de la base libre o de una sal farmacéuticamente aceptable. Más preferida es la sal clorhidrato, la sal bisulfato, la sal mesilato, la sal bromhidrato o la sal de ácido tartárico de un compuesto de la invención.

15 Un compuesto preferido de acuerdo con la presente invención es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

Éster etílico de ácido 6-{4-[(3-metil-butilamino)-metil]-fenoxi}-nicotinámico

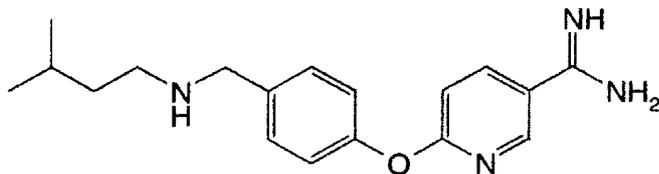


N-hidroxi-6-{4-[(3-metil-butilamino)-metil]-fenoxi}-nicotinamida

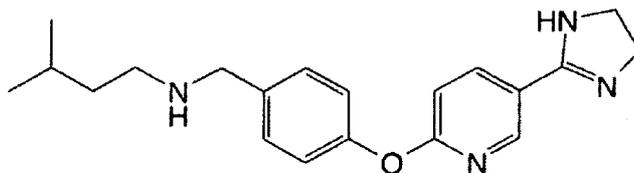


20

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

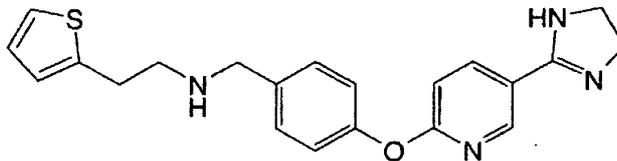


{4-[5-(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il)-piridin-2-iloxi]-bencil}-(3-metilbutil)-amina

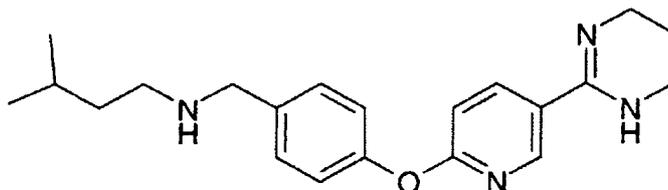


25

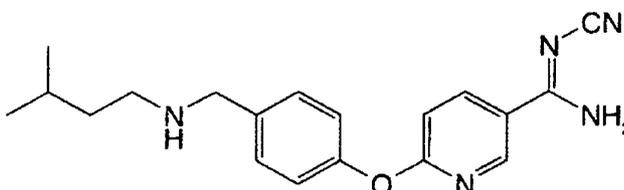
{4-[5-(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il)-piridin-2-iloxi]-bencil}-(2-tiofen-2-il-etil)amina



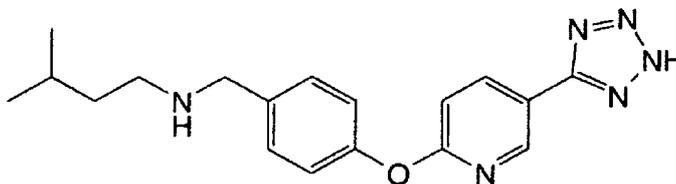
(3-Metil-butil)- {4-[5-(1,4,5,6-tetrahidro-2-il)-piridin-2-iloxi]-bencil}-amina



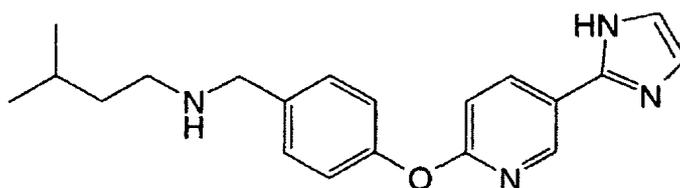
5 N-ciano-6-{4-[(3-metil-butilamino)-metil]-fenoxi}-nicotinamida



(3-Metil-butil)- {4-[5-(2H-tetrazol-5-il)-piridin-2-iloxi]-bencil}-amina

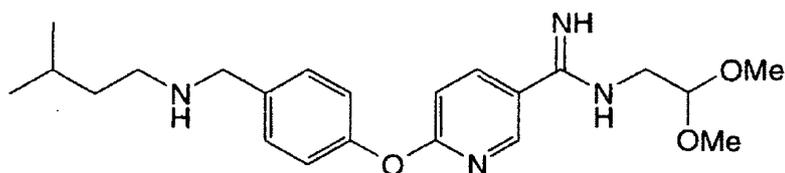


{4-[5-(1H-imidazol-2-il)-piridin-2-iloxi]-bencil}-(3-metilbutil)-amina



10

N-(2,2-dimetoxietil)-6-{4-[(3-metil-butilamino)-metil]-fenoxi}-nicotinamida



y una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Preparación del compuesto de la invención

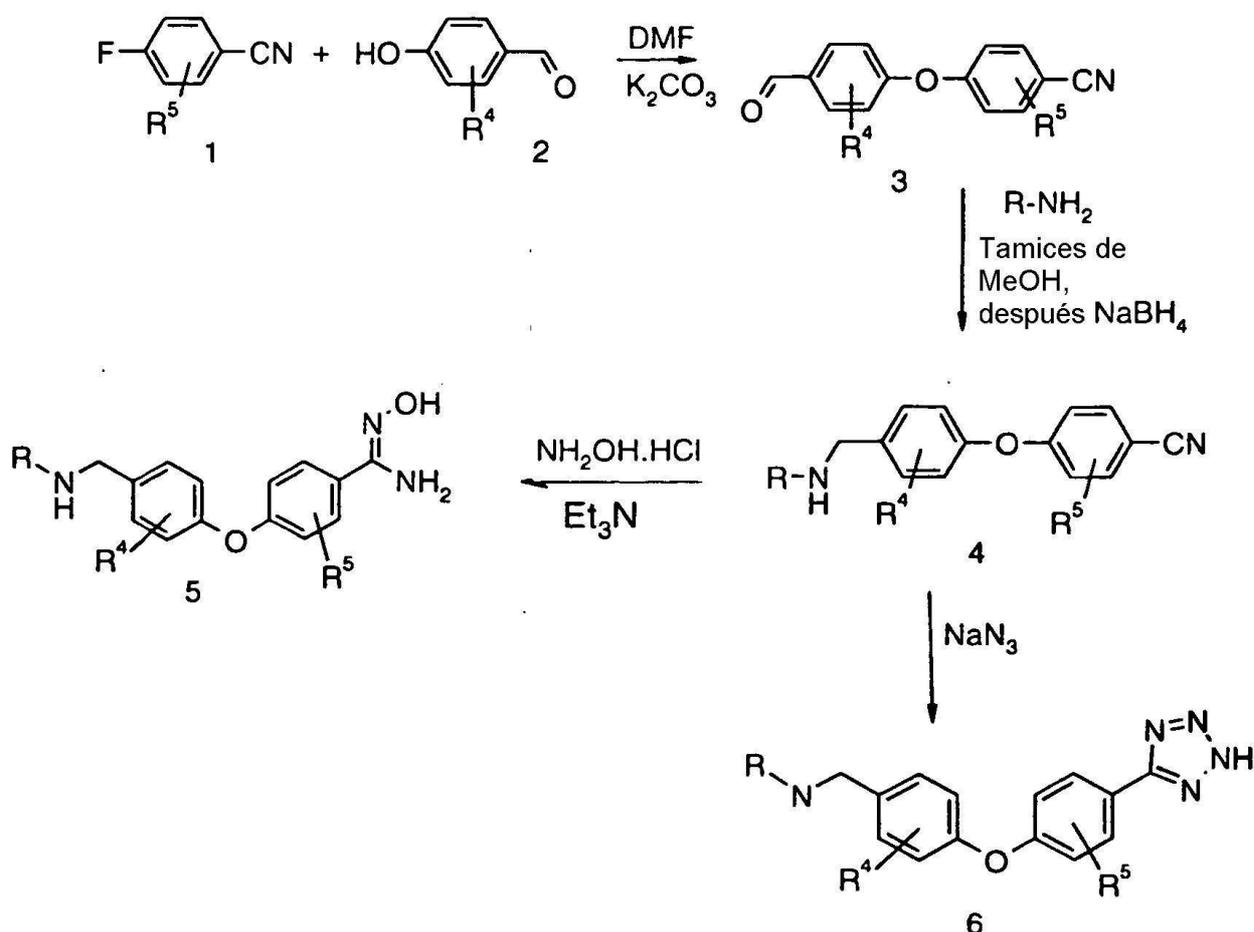
15 Los compuestos de la invención se pueden preparar tal y como se describe en los esquemas y ejemplos siguientes. Los compuestos empleados como materiales de partida iniciales en la síntesis de compuestos de la invención se conocen bien y, en la medida en la que no están disponibles comercialmente, se sintetizan con facilidad usando referencias específicas proporcionadas o mediante procedimientos estándar de uso habitual por los expertos

ordinarios en la técnica y/o encontrados en los textos de referencia generales.

Más particularmente, los compuestos de la invención se producen de acuerdo con los esquemas 1 a 9 que se describen con detalle más adelante, o procedimientos análogos de los mismos conocidos por un experto en la técnica. Estas reacciones se suelen llevar a cabo siguiendo procedimientos, métodos conocidos o métodos análogos de los mismos. Ejemplos de tales procedimientos y/o métodos conocidos incluyen los descritos en los textos de referencia generales, tales como Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers Inc, 1989; Compendium of Organic Synthetic Methods, Volúmenes 1-10, 1974-2002, Wiley Interscience; Advanced Organic Chemistry, Reactions Mechanisms, and Structure, 5ª Edición, Michael B. Smith y Jerry March. Wiley Interscience, 2001; Advanced Organic Chemistry, 4ª Edición, Parte B, Reactions and Synthesis, Francis A. Carey y Richard J. Sundberg, Kluwer Academic / Plenum Publishers, 2000, etc., y referencias citadas en los mismos.

En un protocolo típico, un benzonitrilo opcionalmente sustituido o piridina carboxamida o análogo de los mismos, que tienen un grupo saliente tal como halógeno, preferentemente flúor, cloro o un alquilsulfonilo u otro grupo saliente adecuado se hace reaccionar con un grupo nucleofílico tal como, por ejemplo, hidroxifenilcarboxaldehído o análogo o derivado del mismo, para formar un intermedio nitrilo que después se elabora usando reacciones conocidas para dar el compuesto deseado de la invención. Por ejemplo, de acuerdo con el Esquema 1,

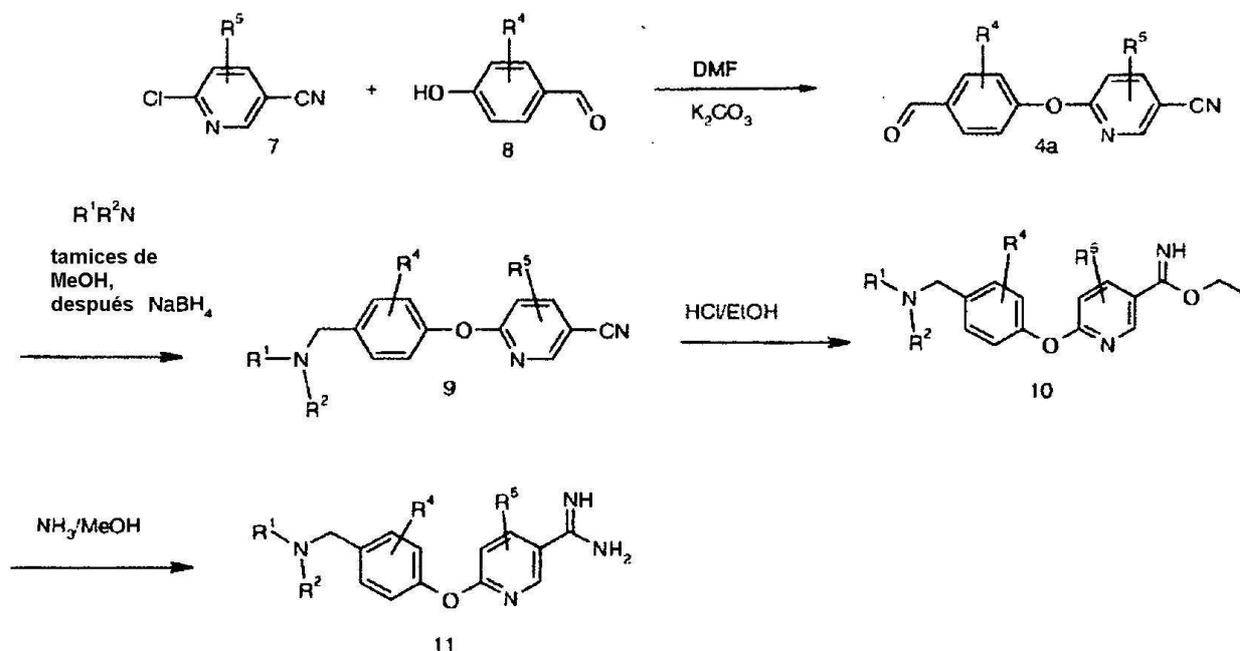
Esquema 1



se hace reaccionar el 4-fluorobenzonitrilo opcionalmente sustituido con un 4-hidroxibenzaldehído opcionalmente sustituido para dar el compuesto éter 3, en condiciones básicas. Las condiciones básicas incluyen el uso de bases seleccionadas de bases inorgánicas y orgánicas. Ejemplos de bases inorgánicas útiles incluyen, entre otras, carbonato potásico, hidruro sódico, carbonato sódico, hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato cálcico y carbonato de cesio. Ejemplos de bases orgánicas incluyen, entre otras, hexametildisilazida potásica, n-butil-litio, hexametilfosforotriamida (HMPT) y similares. Las condiciones básicas se complementan con la presencia de un disolvente, preferentemente un disolvente orgánico. Los disolventes orgánicos preferidos incluyen disolventes próticos o disolventes apróticos polares. Los disolventes más preferidos incluyen dimetilformamida, metanol, dimetilacetamida (DMA), dimetilsulfóxido. Una condición de reacción básica más preferida implica el uso de carbonato potásico en dimetilacetamida a temperaturas de aproximadamente 60 a 100 °C.

- La afinación reductora del compuesto **3** tiene como resultado el compuesto de fórmula **4**. Análogos de los compuestos **3** y **4** que tienen uno o más grupos R_4 y R_5 sustituyentes se pueden preparar usando materiales de partida adecuadamente sustituidos o mediante interconversión de la funcionalidad sustituyente. Por ejemplo, un grupo R_4 y R_5 sustituyente se puede proteger y desproteger adecuadamente para conseguir el R_4 y/o R_5 sustituyente final deseado. Como alternativa, un el R_4 y/o R_5 sustituyente inicial se puede convertir mediante reacciones conocidas en otros el R_4 y/o R_5 sustituyentes deseados. El compuesto **4** se puede hacer reaccionar con hidroxilamina, preferentemente como la sal HCl en presencia de una base tal como trietilamina y en un disolvente adecuado, tal como etanol, para dar el compuesto N-hidroxiimidina **5**. La reacción se realiza, preferentemente, en condiciones de reflujo. El compuesto **4** también se puede convertir en el compuesto tetrazol (**6**) tratando una solución de **4** en DMF con azida sódica y cloruro amónico a reflujo durante aproximadamente 48 horas o en base a la finalización satisfactoria de la reacción. La mezcla de reacción se vierte en agua y el pH se ajusta a aproximadamente 3. El producto se extrae en acetato de etilo y se purifica adicionalmente usando procedimientos conocidos para el experto en la técnica y como se divulga en la sección experimental o en procedimientos análogos a los mismos.
- Un protocolo ilustrado en el Esquema 2 muestra el uso del 6-cloronicotinonitrilo como material de partida para preparar ciertos compuestos de la invención que tienen el anillo B de piridinilo.

Esquema 2

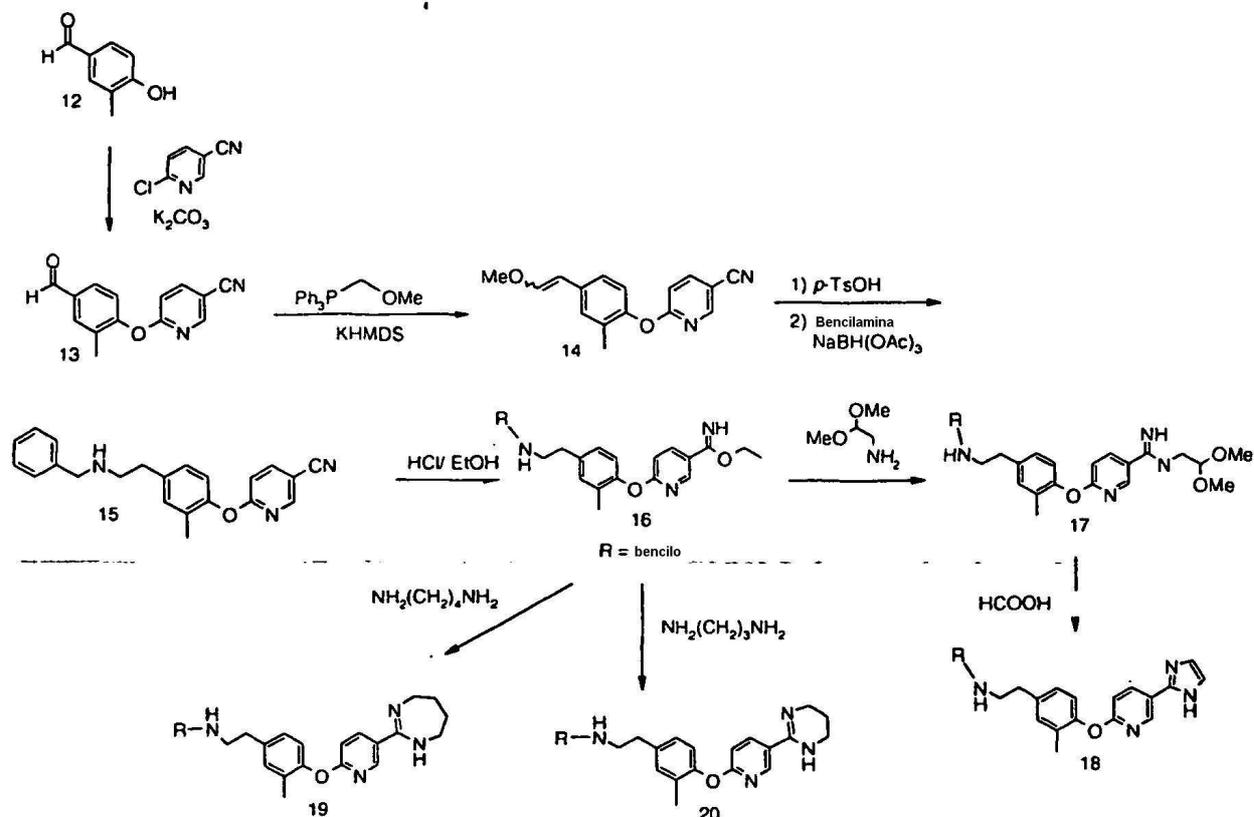


- De acuerdo con el esquema 2, el uso de compuestos de nicotino-nitrilo que tienen un grupo saliente adecuado da el compuesto de nicotino-nitrilo éter **4a** cuando se hace reaccionar con un hidroxibenzaldehído opcionalmente sustituido. La reacción se lleva a cabo en condiciones básicas de reflujo usando DMF como disolvente y carbonato potásico como base. Los detalles de esta reacción de eterificación se han tratado anteriormente y son conocidos o los puede conseguir un experto en la técnica sin experimentación indebida. El compuesto éter **4a** se amina en condiciones reductoras con una amina adecuada para dar el compuesto de aminoronitrilo **9**. El compuesto **9** se trata con HCl en EtOH para dar el imidato **10**. El compuesto **10** se hace reaccionar después con una solución de amoníaco en metanol (preferentemente a una concentración aproximadamente 7M) para dar el compuesto amidina **11**.

- Como alternativa, el imidato **10** se puede convertir en otros compuestos de la invención siguiendo procedimientos conocidos para un experto en la técnica o como se divulga en el presente documento. Por ejemplo, la reacción de **10** con aminoacetaldehído dimetilacetal para formar el compuesto N-dimetiletilamidina. El compuesto N-dimetiletilamidina puede, a su vez, convertirse en el compuesto imidazolilo mediante reacción con etilendiamina a temperatura ambiente en un periodo de aproximadamente 24 horas. Como alternativa, el imidato **10** se puede hacer reaccionar con 1,3-daiminopropano o 1,4-diaminobutano para formar los correspondientes compuestos de tetrahidropirimidina o diazepina, respectivamente.

- Los compuestos de la invención que tienen longitudes variables de la cadena alquilo en la cadena lateral amino se pueden preparar en un caso mediante reacciones de elongación del carbonilo. Un ejemplo es una reacción de tipo Wittig modificada como se muestra en el Esquema 3.

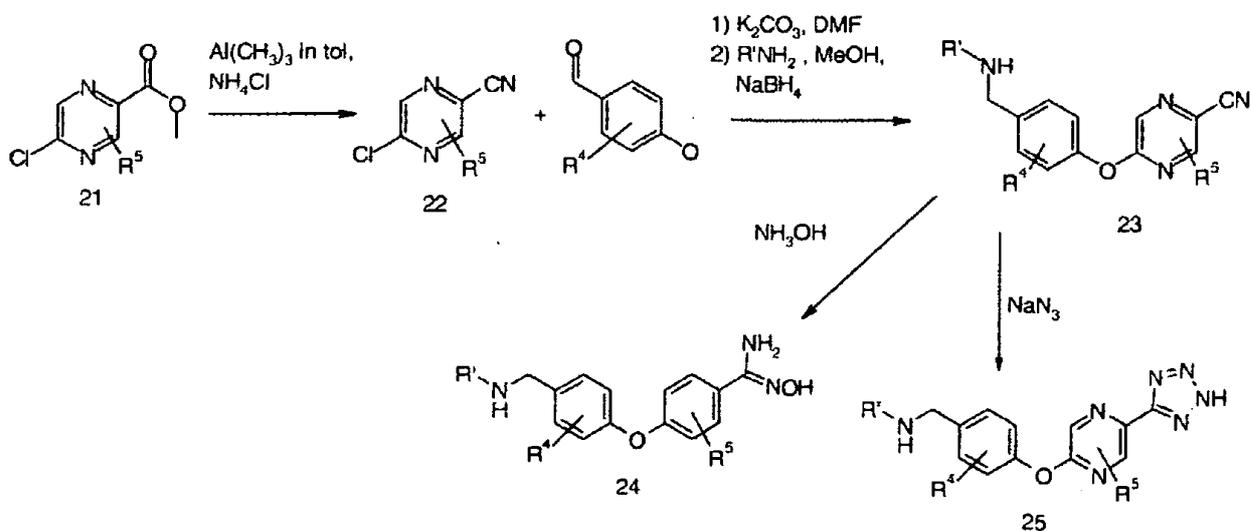
Esquema 3



El protocolo del Esquema 4 y variaciones conocidas del mismo permiten la manipulación de la cadena lateral amino para la longitud de la cadena y/o sustituyentes. Según este protocolo, el 4-hidroxibenzaldehído opcionalmente sustituido, por ejemplo el compuesto 12, se hace reaccionar con benzonitrilo opcionalmente sustituido que tiene un grupo saliente adecuado tal como halo, alquilsulfonilo y similares. El producto acoplado 13 o un análogo del mismo se somete después a una reacción de elongación del carbonilo tal como, por ejemplo, la reacción de Wittig y variaciones de la misma (véase agentes organofósforo en *Organic Synthesis*, J.I. G. Cadogan, Ed., Academic Press London (1979); véase también, J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 3rd Edition, Wiley Interscience, New York New York, (1995). En el ejemplo mostrado, el producto acoplado 13 se hace reaccionar con metoximetiltriphenilfosfina (disponible en Aldrich chemical Company, Milwaukee, USA) en el grupo funcional aldehídico usando una base fuerte tal como, por ejemplo, *n*-butil-litio, *sec*-butil-litio y similares, para generar el carbanión incipiente. El éter de vinilmetilo 14 resultante se hidroliza usando un ácido fuerte tal como, por ejemplo, ácido *p*-toluenosulfónico, HCl o ácido sulfúrico, para generar el nuevo aldehído intermedio. El nuevo aldehído intermedio se hace reaccionar después con una amina adecuada, seguida por la reducción para dar el producto de aminación reductora 15. En los textos de síntesis orgánica de referencia se pueden encontrar detalles de cada etapa en los esquemas divulgados en el presente documento o éstos son conocidos por un experto en la técnica. Algunas reacciones, tales como la formación de la especie ilida para las reacciones de Wittig y relacionadas, funcionan mejor a temperaturas elevadas que varían de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 150 °C y otras reacciones más funcionan mejor a temperatura ambiente que varía de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 30 °C. El compuesto de nicotinonitrilo 15 se puede convertir en los compuestos de la invención siguiendo procedimientos conocidos para un experto en la técnica o como se divulga en el presente documento. Por ejemplo, la reacción de 15 con una solución en etanol de HCl da el imidato 16, un compuesto de la invención. El grupo epoxi de 16 se puede desplazar mediante reacción con aminoacetaldehído dimetilacetal para formar el compuesto de *N*-dimetiletilamidina 17. El compuesto de dimetiletilamidina 17 puede convertirse, a su vez, en el compuesto de imidazolilo 18 mediante reacción con etilendiamina a temperatura ambiente en un periodo de aproximadamente 24 horas. Como alternativa, el imidato 16 se puede hacer reaccionar con 1,3-diaminopropano o 1,4-diaminobutano para formar los correspondientes compuestos 19 y 20 de tetrahidropirimidina o diazepina, respectivamente.

El esquema siguiente se proporciona únicamente a efectos de referencia y no es parte de la invención. Los compuestos en los que el anillo B es pirazinilo, por ejemplo, pueden prepararse, por ejemplo, de acuerdo con el esquema 4 siguiente:

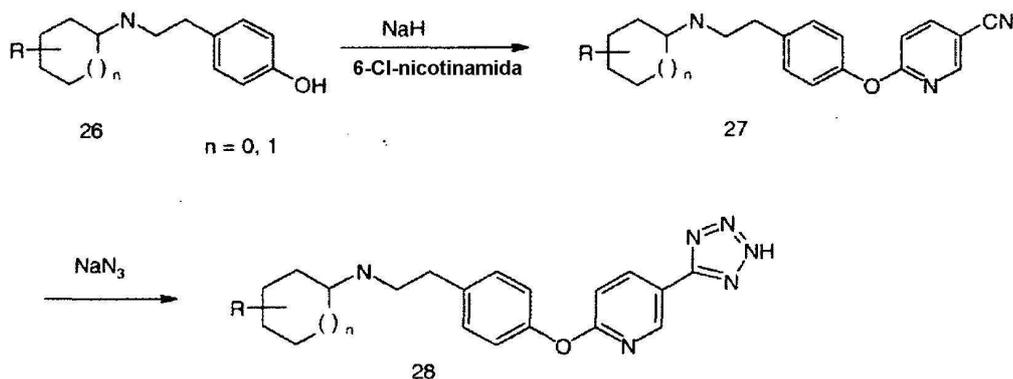
Esquema 4



De acuerdo con el Esquema 4 se prepara un grupo cianopirazinilo opcionalmente sustituido que tiene un grupo saliente mediante la reacción de un 2-carboximetiléster de 5-cloropirazinilo **21** opcionalmente sustituido con el complejo de dimetilaminoaluminioamida. El complejo puede ser o adquirirse o formarse mediante reacción de un equivalente de cloruro amónico con trimetilaluminio usando procedimientos conocidos para un experto en la técnica. Después, el nitrilo **22** se hace reaccionar con un hidroxibenzaldehído opcionalmente sustituido para dar el producto **23** acoplado. El producto acoplado **23** se puede convertir en varios compuestos de la invención usando procedimientos divulgados en el presente documento o conocidos por un experto en la técnica. Por ejemplo, el esquema 4 muestra la reacción del producto acoplado **23** con hidroxilamina para dar el compuesto de hidroxiamidina **24**. El esquema 4 también muestra la reacción del producto acoplado **23** con azida sódica para formar el tetrazol.

El esquema siguiente se proporciona a efectos de referencia y no es parte de la invención. Los compuestos en los que R^1 y/o R^2 son, de forma independiente, un grupo cíclico, es decir carboxilo o heterociclo saturado o insaturado se pueden preparar como se muestra a continuación en el Esquema 5.

Esquema 5

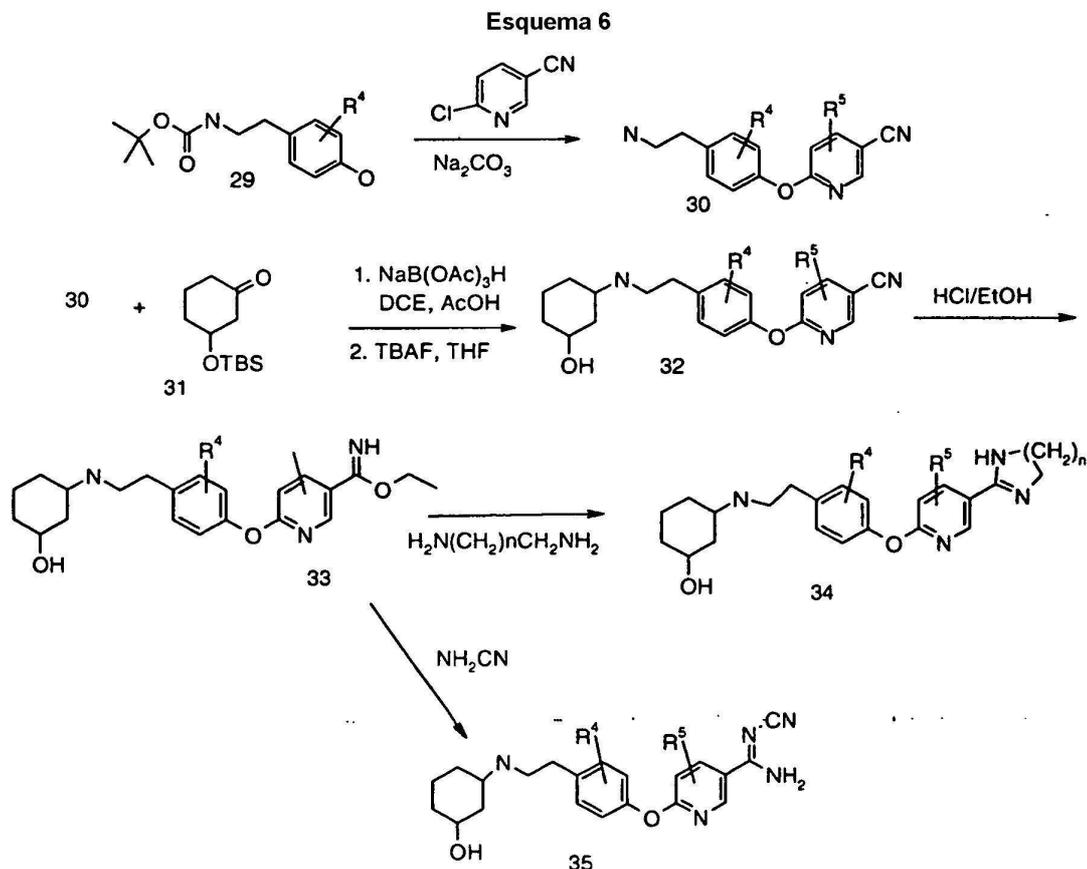


De acuerdo con el Esquema 5, el compuesto **26** de componente del anillo A que tiene una cadena lateral amino preinstalada se hace reaccionar con una fuente del componente del anillo B tal como el halogenonicotinonitrilo (p. ej., 6-cloronicotinonitrilo) para formar el compuesto **27**. El grupo amino **26** se prepara mediante afinación reductora de 4-hidroxifenacetaldehído y la respectiva amina. El propio fenacetaldehído se puede adquirir o preparar a partir del correspondiente benzaldehído mediante reacciones de elongación del carbonilo, es decir mediante reacción de Wittig o de Wittig modificada como se ha tratado anteriormente.

El esquema 5 muestra específicamente la conversión del compuesto intermedio **27** en el compuesto tetrazol **28**. La formación del compuesto tetrazol se ha descrito anteriormente y en los ejemplos siguientes. Un experto en la técnica

conoce que el intermedio **27** se puede convertir en cualquiera de los muchos compuestos de la invención como se muestra en el presente documento o usando procedimientos conocidos para un experto en la técnica.

Un protocolo alternativo para preparar ciertos compuestos de la invención se muestra en el Esquema 6.

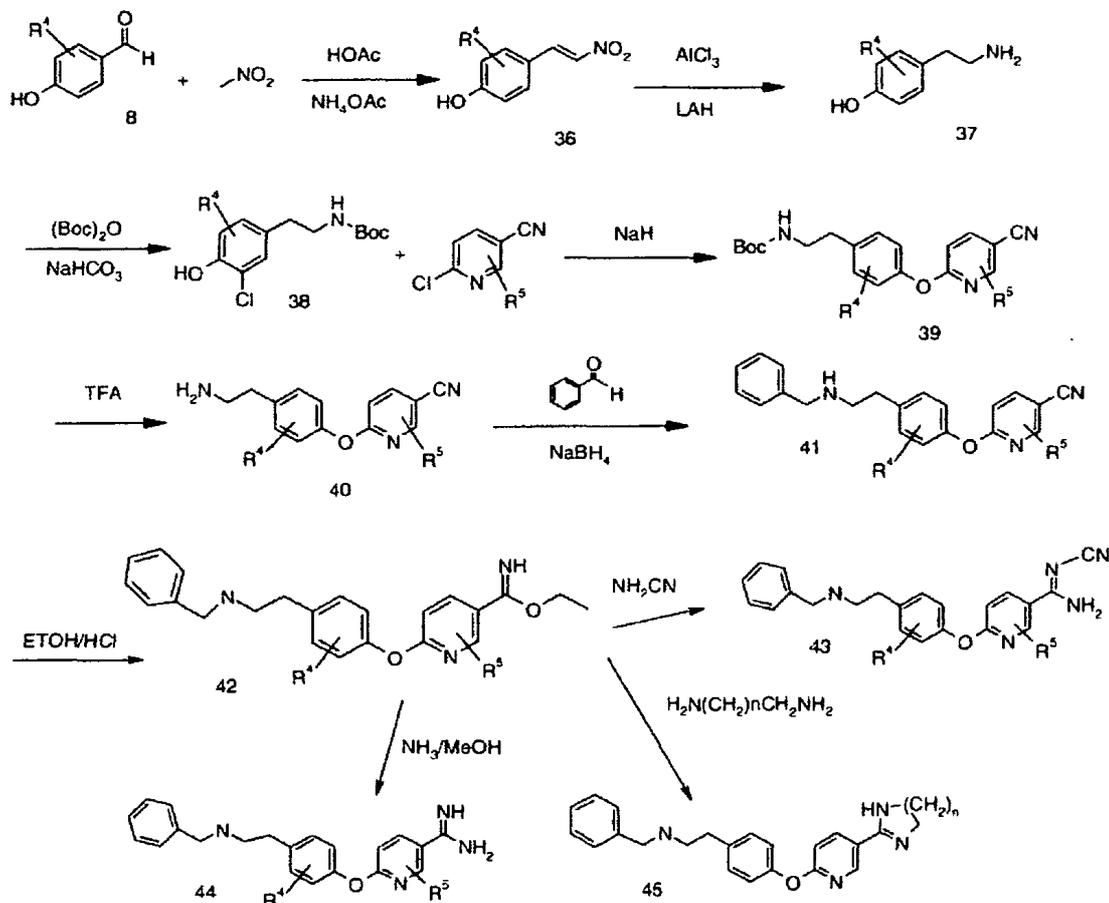


- 5 Como se muestra en el Esquema 6, un sustrato amina que tiene el anillo A, por ejemplo 4-hidroxifenetilamina, se protege en el grupo amino usando, por ejemplo, el grupo protector Boc u otros grupos protectores amino típicos. La amina protegida con Boc **29** está acoplada al componente del anillo B, por ejemplo nicotinonitrilo o un derivado del mismo como se ha tratado anteriormente, para dar el compuesto acoplado **30**. El producto acoplado **30** se desprotege después y se amina en condiciones reductoras con un aldehído o cetona que tiene el grupo R^1 y/o R^2 deseado según la estructura y el alcance de la fórmula I. Solo como ilustración se muestra el uso de una cetona
- 10 deseada según la estructura y el alcance de la fórmula I. Solo como ilustración se muestra el uso de una cetona cíclica. Como se muestra, la 3-hidroxiciclohexanona **31** protegida con butilmetilsililo terciario (TBDMS) se hace reaccionar con la amina **30** que tiene los anillos A y B ya en su lugar, para formar el compuesto nitrilo **32** intermedio deseado tras la desililación.

- 15 Las condiciones de reacción preferidas para cada etapa de las reacciones o esquemas divulgados en el presente documento son conocidas por un experto en la técnica o un experto en la técnica las puede determinar con una mínima experimentación siguiendo todas las enseñanzas divulgadas o a las que se hace referencia en el presente documento. Los sustituyentes tales como los grupos " R ", " R^1 " y " R^2 " usados en los esquemas son únicamente para fines ilustrativos y no se pretende que limiten el alcance del número y/o tipo de sustituyentes. Un experto en la
- 20 técnica conoce los tipos de sustituyentes y multiplicidades de los mismos que son adecuadas y/o posibles para una posición concreta de los compuestos diseñados con fines ilustrativos. Por tanto, el uso de un sustrato o compuesto concreto con fines ilustrativos no implica una limitación con respecto a la funcionalidad del esquema concreto para otros compuestos dentro del ámbito de la invención, a menos que se indique de ese modo.

A ciertos compuestos de la invención se puede acceder mediante protocolos tales como el Esquema 7.

Esquema 7



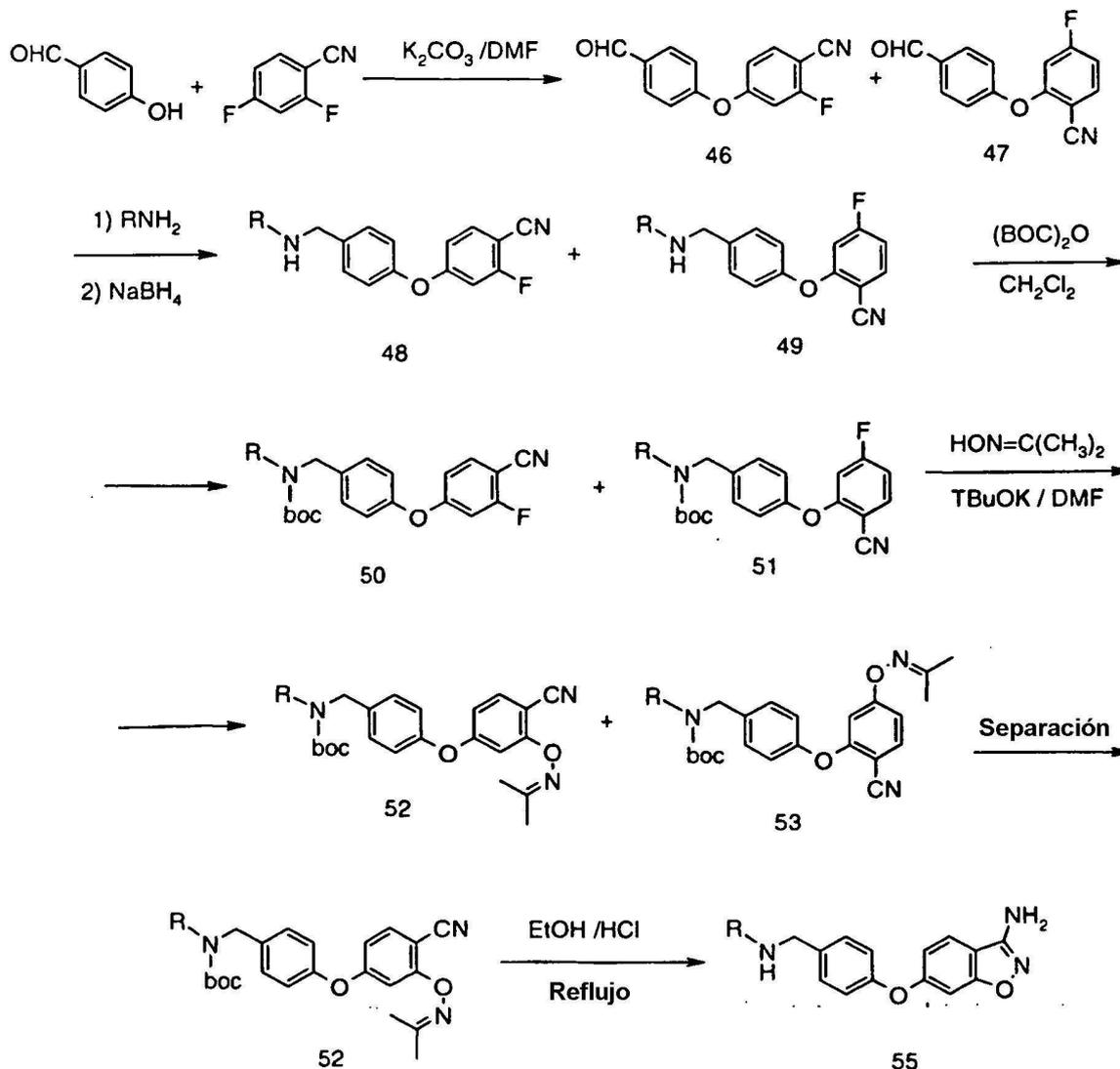
5 Por ejemplo, a los compuestos de la invención que tienen grupos "y" distintos a hidrógeno o que tienen n superior a 1 se puede acceder más fácilmente mediante una adición de Michael de nitrometano sobre un aldehído, por ejemplo aldehído **8**, que tiene los sustituyentes del anillo A deseados. El producto resultante (nitroalqueno) se reduce y opcionalmente se protege mediante, por ejemplo, el uso de un grupo Boc. El compuesto amino protegido (p. ej., **38**) se hace reaccionar después con nicotinonitrilo adecuadamente sustituido para dar el intermedio **39** útil en la preparación de varios compuestos de la invención, como se ha mostrado.

10 Por ejemplo, la amidina **44** se preparó a partir del imidato **42** usando amoníaco como el reactivo en disolvente de metanol. La imidazolina y otras aminas heterocíclicas se obtuvieron, respectivamente, a partir de **42** usando las correspondientes alquildiaminas.

De un modo similar se prepara cianoamidina **43** a partir del imidato **42** mediante reacción con cianamida.

El esquema 8 muestra la formación de compuestos intermedios regioisoméricos de la invención y su separación para dar diferentes compuestos de la invención.

Esquema 8



El esquema 9 muestra un procedimiento típico para la síntesis de 3-aminobenzoisoxazoles de la estructura general **55**. El 4-hidroxibenzaldehído opcionalmente sustituido deseado se acopla con una fuente de nitrilo que tiene un grupo fácilmente desplazado, por ejemplo 2,4-difluorobencenonitrilo, para dar la mezcla de los dos regioisómeros **46** y **47**. Esta mezcla se trata con la amina deseada para dar una mezcla de regioisómeros **48** y **49** que están además protegidos como derivados de N-terc-butilcarbonilo **50** y **51**.

El átomo de flúor restante se desplaza mediante la reacción con la oxima de la acetona. La mezcla de **52** y **53** se separa fácilmente para dar los regioisómeros individuales o se lleva a la siguiente etapa o la separación se realiza más tarde. El regioisómero **52** se trata después con ácido fórmico para dar el 3-aminobenzoisoxazol **55** deseado.

10 Procedimiento de uso de la invención

Como se ha indicado antes, los compuestos de la presente invención son útiles en el bloqueo del efecto de los agonistas en los receptores μ , κ y/o δ .

La expresión "dosis bloqueante del receptor", como se usa en el presente documento, significa una cantidad de un compuesto de la invención necesaria para bloquear un receptor μ , κ o δ , o una combinación de receptores (heterodímeros) de los mismos, tras la administración a un mamífero que requiere el bloqueo de un receptor μ , κ o δ o una combinación de receptores (heterodímeros).

Los compuestos de la invención o combinaciones de los mismos son eficaces en un amplio intervalo de dosis. Por ejemplo, las dosificaciones al día normalmente entrarán dentro del intervalo de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 250 mg/kg de peso corporal. En el tratamiento de humanos adultos, se prefiere el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 100 mg/kg, en dosis únicas o divididas. No obstante, debe entenderse

que la cantidad de compuesto administrada realmente será determinada por un médico a la luz de las circunstancias relevantes, incluida la afección a tratar, la elección del compuesto a administrar, la edad, el peso, la respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente y la vía de administración elegida. Por tanto, con los intervalos de dosificación anteriores no se pretende limitar el alcance de la invención de ningún modo. Los compuestos se pueden administrar mediante varias vías, tales como las vías oral, transdérmica, subcutánea, intranasal, intramuscular e intravenosa.

Diversas funciones fisiológicas han demostrado que son sujeto de influencia, o están influidas por, los receptores μ , κ o δ , o una combinación de receptores (heterodímeros) en el cerebro. Como tales, se cree que los compuestos de la presente invención tienen la capacidad de tratar trastornos asociados con estos receptores o combinaciones de los mismos, tales como trastornos de la alimentación, sobredosis de opioides, depresión, tabaquismo, alcoholismo, disfunción sexual, shock, ictus, daño espinal y traumatismo cerebral. Como tal, la presente invención también proporciona compuestos útiles de tratar los trastornos anteriores mediante el bloqueo del efecto de los agonistas en los receptores μ , κ , δ o sus combinaciones de receptores (heterodímeros). Se ha encontrado que los compuestos de la presente invención exhiben una actividad buena en un ensayo de unión a receptores de opioides, que mide la capacidad de los compuestos para bloquear los receptores μ , κ , δ o una combinación de receptores (heterodímeros).

Ensayo de unión a GTP- γ S

Se desarrolló un formato de ensayo con GTP- γ S basado en SPA basado en los formatos anteriores con opioides (Emmerson y col., J. Pharm Exp Ther 278, 1121, 1996; Horng y col., Society for Neuroscience Abstracts, 434.6, 2000) y muscarínicos (DeLapp y col., JPET 289, 946, 1999). Las membranas se resuspendieron en HEPES 20 mM, NaCl 100 mM, MgCl₂ 5 mM, DTT 1 mM y EDTA 1 mM. En placas de ensayo de 96 pocillos de fondo plano se añadieron cincuenta (50) μ l de compuesto con GTP- γ [³⁵S], suspensión de membrana (20 microgramos/pocillo) y perlas SPA recubiertas con aglutinina de germen de trigo (1 mg/pocillo). A la solución de membrana se añadió GDP (200 mM) antes de la adición a las placas de ensayo. Las placas se sellaron e incubaron durante cuatro horas a temperatura ambiente, después se colocaron en un refrigerador durante la noche, para permitir la sedimentación de las perlas. Se determinó que la estabilidad de señal a 4°C era > 60 horas. Las placas se calentaron hasta la temperatura ambiente y se contaron en un contador de centelleo Wallac Microbeta. Los resultados obtenidos para una muestra representativa de compuestos de la invención se muestran en la tabla 1, a continuación.

Tabla 1

Nº de Ejemplo	Ki in vitro		
	μ (nM)	κ (nM)	δ (nM)
2	43,43	117,09	269,06
3	46,14	134,05	484,63
4	9,50	34,10	119,62
5	16,38	32,76	32,76
8	7,83	43,16	177,85
10	5,77	40,08	214,01
11	5,81	47,49	81,14

Para los ensayos con antagonistas, se añadieron agonistas específicos a las concentraciones siguientes: (MOR) DAMGO 1 micromolar, (DOR) DPDPE 30 nM, (KOR) U69593 300 nM. Los K_b se determinaron mediante la ecuación de Cheng-Prusoff (véase, Cheng and Prusoff, Biochem. Pharmacol. 22, 1973).

Formulación

Preferentemente, un compuesto de la invención se presenta en forma de una formulación farmacéutica que comprende un transportador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la invención. Tales composiciones contendrán de aproximadamente el 0,1 por ciento en peso a aproximadamente el 90,0 por ciento en peso del compuesto de la invención (ingrediente activo). Como tal, la presente invención también proporciona formulaciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y un transportador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

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

Entre los ejemplos de transportadores, excipientes y diluyentes adecuados se incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábica, fosfato cálcico, alginatos, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, goma tragacanto, gelatina, jarabe, celulosa metilica, metil y propilhidroxibenzoatos, talco, estearato de magnesio, agua y aceite mineral. Las formulaciones también pueden incluir agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes conservantes, agentes edulcorantes o agentes aromatizantes. Las formulaciones de la invención se pueden formular de modo que proporcionen una liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo tras la administración al paciente mediante el empleo de procedimientos bien conocidos en la técnica.

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

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

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

Formulación 1

Se preparan cápsulas de gelatina dura usando los ingredientes siguientes:

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

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

Formulación 2

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

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

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

Formulación 3

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

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

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

Formulación 4

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

ES 2 390 459 T3

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

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

Formulación 5

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

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

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

Formulación 6

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

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

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

Formulación 7

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

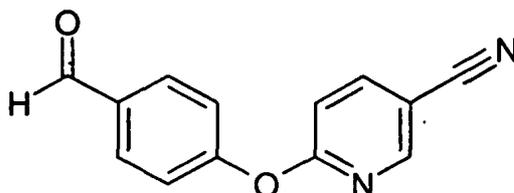
Compuesto	Concentración en peso (porcentaje)
Ingrediente activo	0,25
Etanol	29,75
Propelente 22 (clorodifluorometano)	70,0

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

5 Ejemplos

Intermedio 1

Síntesis de 6-(4-formil-fenoxi)-nicotinonitrilo



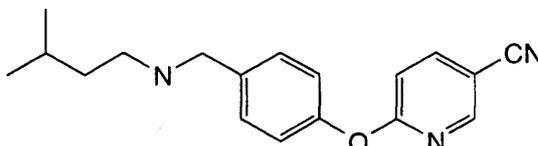
Se combina 4-hidroxibenzaldehído (1 eq.), 6-cloro-nicotinonitrilo (1 eq.) y carbonato potásico (1,5 eq.) en dimetilformamida (0,1 M) y calentar hasta 130 °C con agitación. Después de 3 horas, enfriar hasta la temperatura ambiente, diluir la mezcla de reacción con agua y extraer con acetato de etilo (3 x). Lavar los extractos orgánicos combinados con agua y salmuera sucesivamente, secar sobre sulfato magnésico anhidro, filtrar y concentrar. Purificar el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (hexanos:acetato de etilo) para dar el compuesto de título como un sólido blanco.

Rendimiento del 55%.

RMN ¹H-(CDCl₃, 300,00 MHz): 10,03 (s, 1H); 8,48 (d, J = 1,9 Hz, 1H); 7,99 (d, J = 8,6 Hz, 2H); 7,98 (s, 1H); 7,33 (d, J = 8,6 Hz, 2H); 7,13 (d, J = 8,6 Hz, 1H).

Intermedio 2

Síntesis de 6-{4-[(3-metil-butilamino)-metil]-fenoxi}-nicotino-nitrilo



Una mezcla del intermedio 1 (1 eq.), isoamilamina (1 eq.), tamices moleculares de 4 Å (1000% en peso) en metanol (0,1M) se agitó durante la noche en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Al día siguiente se añadió el NaBH₄ (5 eq.) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas. La reacción se puede monitorizar mediante análisis TLC. La mezcla de reacción se filtró y el disolvente se evaporó para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando CHCl₃: EtOH 7%: NH₄OH 0,7 para dar el compuesto del título en forma de un sólido.

Rendimiento del 82%.

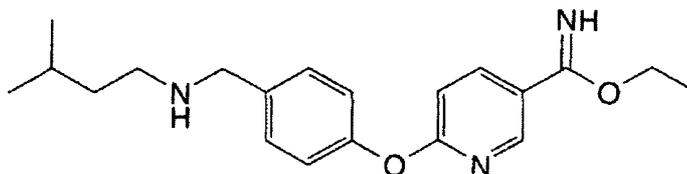
RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz) δ: 8,46 (d, J = 2,7, Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 8,5, 2,1, Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,1, Hz, 2H), 7,11 (d, J = 8,4, Hz, 2H), 7,13-7,07 (m, 1H), 3,76 (s, 2H), 2,62-2,57 (m, 2H), 1,63-1,58 (m, 1H), 1,47-1,39 (m, 2H), 0,90 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

RMN ¹³C (CD₃OD, 300 MHz) δ: 165,9, 152,3, 151,9, 142,9, 137,0, 129,8, 121,4, 116,5, 111,8, 104,2, 52,7, 46,9, 38,3, 26,3, 21,9.

EM (electropulverización): (M⁺+1) 296,2

Ejemplo 1

Síntesis de éster etílico de ácido 6-{4-[(3-metil-butilamino)-metil]-fenoxi}-nicotinimídico



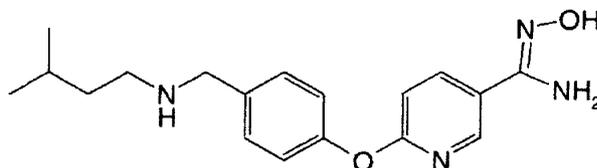
El gas de HCl seco se pasó en burbujas por una solución del intermedio 2 en EtOH absoluto a 0 °C durante 4 horas. La reacción se puede monitorizar mediante análisis HPLC/EM electropulverización. El disolvente se eliminó al vacío. El sólido se trituró en Et₂O y el sólido blanco se recogió mediante filtración por succión.

Rendimiento del 80%.

$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD , 300,00 MHz): 8,78 (s, 1H); 8,45 (dd, $J = 8,9, 2,4$ Hz, 1H); 7,65 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 7,33-7,27 (m, 3H); 4,70-4,63 (m, 2H); 4,28 (s, 2H); 3,15-3,10 (m, 2H); 1,75-1,60 (m, 4H); 1,00 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H).
EM (electropulverización): ($M^+ + 1$) 342,3

Ejemplo 2

5 Síntesis de N-hidroxi-6-{4-[(3-metil-butilamino)-metil]-fenoxi}-nicotinamida



A una solución del intermedio 2 (1 eq.) en etanol se añadió hidroxilamina (1,8 eq.) y trietilamina (2,6 eq.). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas. La progresión de la reacción se monitorizó mediante TLC. El disolvente se eliminó al vacío y se redisolvió en CH_2Cl_2 , se lavó con agua y salmuera sucesivamente. La mezcla se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se filtró y se concentró. Después se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando CHCl_3 : EtOH 7%: NH_4OH 0,7 para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco.

Rendimiento del 63%.

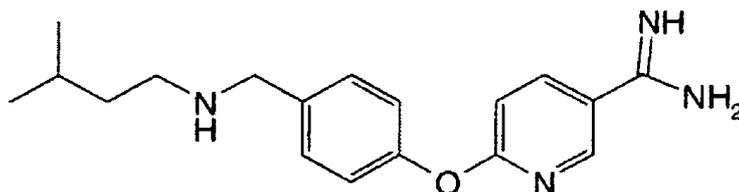
10 $\text{RMN } ^1\text{H}$ (CD_3OD , 400 MHz) δ : 8,37 (d, $J = 2,0$, Hz, 1H), 8,04 (dd, $J = 6,4, 2,0$, Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 7,2$, Hz, 2H), 7,11 (d, $J = 8,4$, Hz, 2H), 6,96-6,93 (m, 1H), 3,84 (s, 2H), 2,71-2,68 (m, 2H), 1,64-1,59 (m, 1H), 1,47-1,43 (m, 2H), 0,92 (dd, $J = 6,8$ Hz, 6H).

15 $\text{RMN } ^{13}\text{C}$ (CD_3OD , 400 MHz) δ : 164.4, 153.5, 151.2, 145.0, 138.1, 134.7, 130.2, 124.7, 121.0, 110.9, 52.5, 46.9, 37.8, 26.5, 22.0.

EM (electropulverización): ($M^+ + 1$) 329,1

Ejemplo 3

20 Síntesis de 6-{4-[(3-metil-butilamino)-metil]-fenoxi}-nicotinamida



A una solución del compuesto del ejemplo 1 (1 eq.) se añadió amoniaco en metanol 7M. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida CHCl_3 . EtOH 7%: NH_4OH 0,7 para dar el compuesto del título.

25 Rendimiento del 63%.

$\text{RMN } ^1\text{H}$ (CD_3OD , 400 MHz) δ : 8,51 (s, 1H), 8,14 (dd, $J = 7,6, 0,8$, Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 7,6$, Hz, 2H), 7,11 (d, $J = 7,6$, Hz, 2H), 7,04 (d, $J = 8,8$, Hz, 1H), 3,76 (s, 2H), 2,62-2,59 (m, 2H), 1,63-1,58 (m, 1H), 1,46-1,41 (m, 2H), 0,91 (d, $J = 6,8$, Hz, 6H).

30 $\text{RMN } ^{13}\text{C}$ (CD_3OD , 400 MHz) δ : 166.2, 164.1, 152.8, 147.1, 139.2, 136.8, 129.9, 123.5, 121.2, 111.0, 52.7, 47.0, 38.3, 26.3, 21.8.

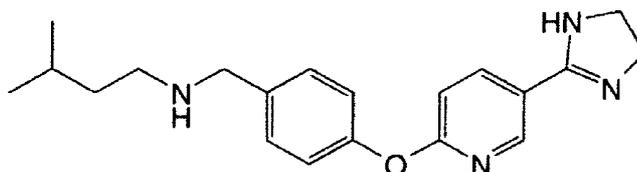
EM (electropulverización): ($M^+ + 1$) 313,2

HPLC= 98% a 5,60 m (5/95 a 95/5ACN/(0,1% de TFA en agua) durante 10 minutos, Zorbax SB-Fenil 4,6mm x 15 cm x 5 micrómetros.

$\lambda = 254\text{nm}$.de

Ejemplo 4

Síntesis de {4-[5-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-piridin-2-iloxi]-bencil}-(3-metilbutil)-amina



40 A una solución del compuesto del Ejemplo 1 (1 eq.) en EtOH se añadió etilendiamina. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida CHCl_3 . EtOH 7%: NH_4OH 0,7 para dar el compuesto del título.

Rendimiento del 32%.

RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz) δ: 8,50 (s, 1H), 8,15 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 6,97 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,74 (s, 4H), 2,64-2,59 (m, 2H), 1,61-1,59 (m, 1H), 1,47-1,40 (m, 2H), 0,90 (dd, J = 6,6, 2,1 Hz, 6H).

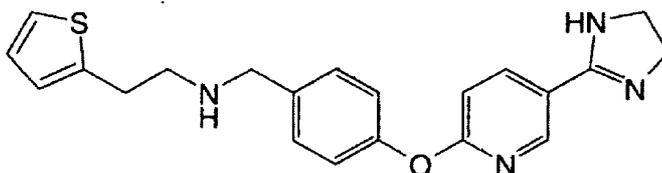
5 EM (electropulverización): (M⁺+1) 339,2

HPLC= 99 % a 5,60 m (5/95 a 95/5ACN/(0,1% de TFA en agua) durante 10 minutos, Zorbax SB-Fenil 4,6mm x 15 cm x 5 micrómetros.

λ=254nm.de

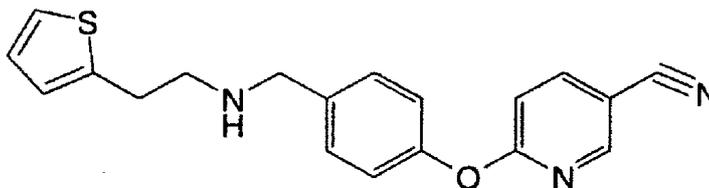
Ejemplo 5

10 Síntesis de {4-[5-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-piridin-2-iloxi]-bencil}-(2-tiofen-2-il-etil)amina



Etapa 1

6-{4-[(2-Tiofen-2-il-etilamino)-metil]-fenoxi}-nicotinonitrilo

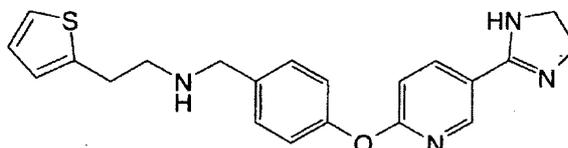


15 Una mezcla del intermedio 1 (1 eq.), 2-tiofeniletilamina (1 eq.), tamices moleculares de 4 Å (100% en peso) en metanol (0,1M) se agitó durante la noche en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Al día siguiente se añadió el NaBH₄ (5 eq.) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas. La reacción se puede monitorizar mediante análisis TLC. La mezcla de reacción se filtró y el disolvente se evaporó para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando CHCl₃: EtOH 7%: NH₄OH 0,7 para dar el compuesto del título en forma de un sólido.

Rendimiento del 68 %.

20 RMN ¹H-(CDCl₃, 300,00 MHz): 7,91 (dd, J = 8,9, 2,4 Hz, 1H); 7,39 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,15 (dd, J = 5,3, 1,2 Hz, 1H); 7,09 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,01 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 6,94 (dd, J = 5,3, 3,6 Hz, 1H); 6,85 (d, J = 2,8 Hz, 1H); 3,85 (s, 2H); 3,10-3,05 (m, 2H); 2,99-2,94 (m, 2H).

Etapa 2



Usando un procedimiento similar al del ejemplo 3 proporciona el compuesto del título.

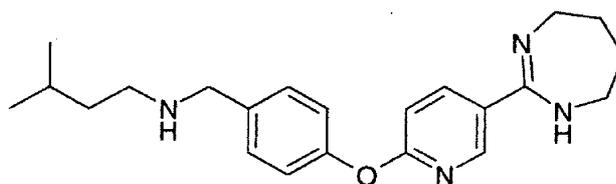
Rendimiento 9 %.

30 ¹H-RMN (CD₃OD, 300,00 MHz): 8,52 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 8,16 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H); 7,39 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,20 (d, J = 4,8 Hz, 1H); 7,10 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 6,98 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 6,93 (dd, J = 4,8, 3,6 Hz, 1H); 6,86 (d, J = 3,2 Hz, 1H); 3,80 (s, 2H); 3,06 (t, J = 7,3 Hz, 2H); 2,89 (t, J = 7,3 Hz, 2H).

EM (electropulverización): (M⁺+1) 379,1

Ejemplo 6

35 Síntesis de (3-Metil-butil)- {4-[5-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-[1,3]diazepin-2-il)-piridin-2-iloxi]-bencil}-amina

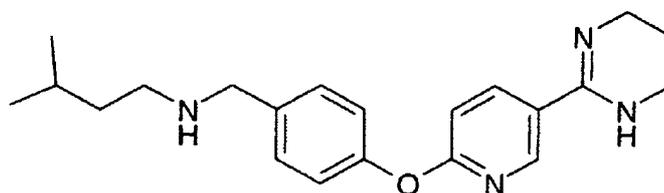


Usando un procedimiento similar al del Ejemplo 4 usando 1,4-diaminobutano proporciona el compuesto del título.
33%

5 $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD , 300,00 MHz): 8,38 (d, J = 1,8 Hz, 1H); 8,02 (dt, J = 8,7, 1,4 Hz, 1H); 7,42 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,11 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 6,95 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 3,78 (s, 2H); 3,55 (s, 4H); 2,65-2,60 (m, 2H); 1,93 (s, 4H); 1,68-1,57 (m, 1H); 1,49-1,42 (m, 2H); 0,93 (d, J = 6,7 Hz, 6H).
EM (electropulverización): ($\text{M}^+ + 1$) 367,3

Ejemplo 7

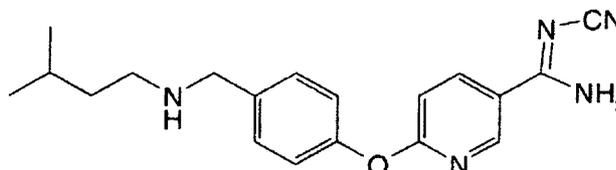
Síntesis de (3-Metil-butil)-{4-[5-(1,4,5,6-tetrahidro-2-il)-piridin-2-iloxi]-bencil}-amina



10 Usando un procedimiento similar al del Ejemplo 4 usando 1,3-propanodiamina proporciona el compuesto del título.
Rendimiento 49 %.
15 $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD , 300,00 MHz): 8,41 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 8,04 (dd, J = 8,7, 2,6 Hz, 1H); 7,42 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,11 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 6,98 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 3,78 (s, 2H); 3,48 (t, J = 5,7 Hz, 4H); 2,73-2,67 (m, 1H); 2,63 (t, J = 7,9 Hz, 2H); 1,95-1,90 (m, 2H); 1,69-1,60 (m, 2H); 1,49-1,42 (m, 2H); 0,93 (d, J = 6,5 Hz, 6H).
EM (electropulverización): ($\text{M}^+ + 1$) 353,2

Ejemplo 8

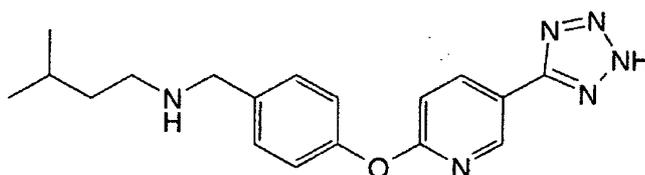
Síntesis de N-ciano-6-{4-[(3-metil-butilamino)-metil]-fenoxi}-nicotinamida



20 A una solución del compuesto del Ejemplo 1 (1 eq.) en metanol se añadió carbonato potásico (1,15 eq.) y cianamida (1,6 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas.
La reacción se monitorizó mediante TLC. El disolvente se eliminó al vacío. Se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando CHCl_3 : EtOH 7%: NH_4OH 0,7 para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco.
Rendimiento del 35 %.
25 $\text{RMN } ^1\text{H}$ (CD_3OD , 300 MHz) δ : 8,64 (d, J = 2,7, Hz, 1H), 8,27 (dd, J = 8,4, 2,4, Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,7, Hz, 2H), 7,11 (d, J = 8,4, Hz, 2H), 7,01 (d, J = 9,0, Hz, 1H), 3,76 (s, 2H), 2,63-2,58 (m, 2H), 1,63-1,59 (m, 1H), 1,47-1,39 (m, 2H), 0,91 (d, J = 6,6, Hz, 6H).
 $\text{RMN } ^{13}\text{C}$ (CD_3OD , 400 MHz) δ : 167.9, 166.5, 152.6, 147.6, 139.4, 136.8, 129.9, 123.1, 121.2, 116.2, 110.8, 52.9, 47.2, 38.5, 26.5, 22.1.
30 EM (electropulverización): ($\text{M}^+ + 1$) 338,2 ($\text{M}^+ - 1$) 336,3
HPLC= 95 % a 5,92 m (5/95 a 95/5 ACN/(0,1% de TFA en agua) durante 10 minutos, Zorbax SB-Fenil 4,6mm x 15 cm x 5 micrómetros.
 $\lambda = 254\text{nm}$.de

Ejemplo 9

35 Síntesis de (3-Metil-butil)-{4-[5-(2H-tetrazol-5-il)-piridin-2-iloxi]-bencil}-amina



Una solución del intermedio 2 (1 eq.) en DMF se trató con azida sódica (3 eq.) y cloruro amónico (3 eq.) y se calentó a 120 °C durante 2 días. La mezcla se vertió en agua y el pH se llevó a 3 con HCl diluido.

5 La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó NaCl (sat.) y agua. La mezcla se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se filtró y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando CHCl_3 : EtOH 7%: NH_4OH 0,7 para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco. Rendimiento del 55%.

RMN ^1H (CD_3OD , 300 MHz) δ : 8,76 (s, 1H), 8,42 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 7,5, Hz, 2H), 7,25 (d, J = 6,9, Hz, 2H), 7,12 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,2 (s, 2H), 3,12-3,07 (m, 2H), 1,70-1,59 (m, 3H), 0,98 (dd, J = 6,6, 1,2 Hz, 6H).

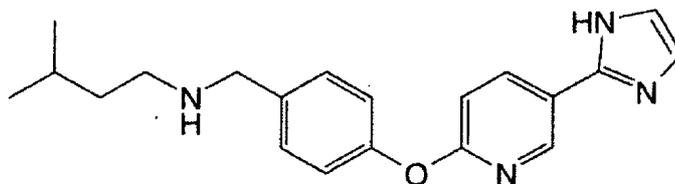
10 EM (electropulverización): (M^+ +1) 339,2 (M^+ -1) 337,3

HPLC= 86 % a 5,93 m (5/95 a 95/5 ACN/(0,1% de TFA en agua) durante 10 minutos, Zorbax SB-Fenil 4,6mm x 15 cm x 5 micrómetros.

$\lambda=254\text{nm}$.de

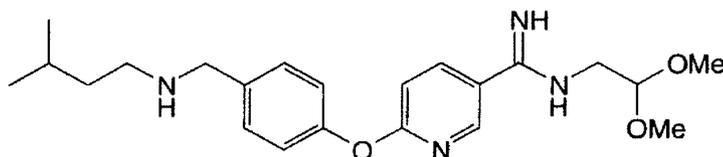
Ejemplo 10

15 Síntesis de {4-[5-(1H-imidazol-2-il)-piridin-2-iloxi]-bencil}-(3-metilbutil)-amina



Etapla 1

N-(2,2-dimetoxietil)-6-{4-[(3-metil-butilamino)-metil]-fenoxi}-nicotinamida



20 A una solución del compuesto del Ejemplo 1 (1,0 eq.) en MeOH se añadió, gota a gota, aminoacetaldehído dimetilacetal (1,0 eq.) y la mezcla se calentó a 70 °C durante 1 hora y 30 minutos. La reacción se monitorizó mediante TLC. El disolvente se eliminó al vacío. Se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando CHCl_3 : EtOH 7%:

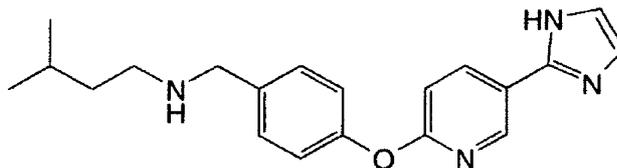
25 NH_4OH 0,7 para dar el compuesto del título.

Rendimiento del 45 %.

^1H -RMN (CD_3OD , 300,00 MHz): 8,42 (d, J = 2,8 Hz, 1H); 8,06 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H); 7,41 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,10 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 6,96 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 3,77 (s, 2H); 3,42 (s, 6H); 3,37 (s, 2H); 2,64-2,59 (m, 2H); 1,67-1,58 (m, 1H); 1,48-1,40 (m, 2H); 0,92 (d, J = 6,5 Hz, 6H).

30 EM (electropulverización): (M^+ +1) 401,2

Etapla 2



35 Una solución de la amidina (Etapla 1) en ácido fórmico se calentó a 75 °C durante la noche. La reacción se puede monitorizar mediante análisis HPLC/EM electropulverización. El disolvente se eliminó al vacío. Se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando CHCl_3 : EtOH 7%: NH_4OH 0,7 para dar el compuesto del título.

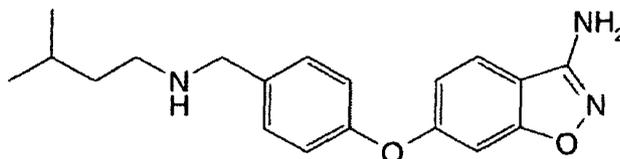
Rendimiento del 13 %.

$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD , 300,00 MHz): 8,61 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H); 8,24 (dd, $J = 8,9, 2,4$ Hz, 1H); 7,42 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H); 7,16 (s, 2H); 7,12 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 7,02 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 3,78 (s, 2H); 2,65-2,60 (m, 2H); 1,65-1,58 (m, 1H); 1,48-1,41 (m, 2H); 0,92 (d, $J = 6,5$ Hz, 6H).

EM (electropulverización): ($M^+ + 1$) 337,1

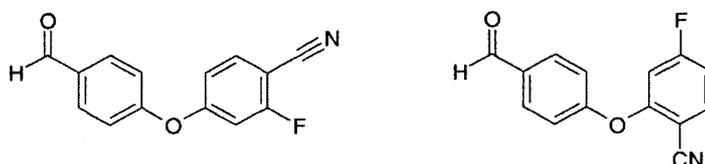
5 Ejemplo 11

Síntesis de 6-{4-[(3-metil-butilamino)-metil]-fenoxi}-bencoisoxazol-3-ilamina



Etapa 1

10 2-Fluoro-4-(4-formil-fenoxi)-benzonitrilo, 4-Fluoro-2-(4-formil-fenoxi)-benzonitrilo



15 Combinar 4-hidroxi-benzaldehído (1 eq.), 2,4-difluorobenzonitrilo (1 eq.) y carbonato potásico (1,5 eq.) en dimetilformamida (0,1M) y calentar hasta 130 °C. Después de 3 horas, enfriar hasta la temperatura ambiente, diluir la mezcla de reacción con agua y extraer con acetato de etilo (3 x). Lavar los extractos orgánicos combinados con agua y salmuera sucesivamente, secar sobre sulfato magnésico anhidro, filtrar y concentrar. Purificar el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (hexanos:acetato de etilo 6:4) para proporcionar una mezcla de dos compuestos como un sólido blanco.

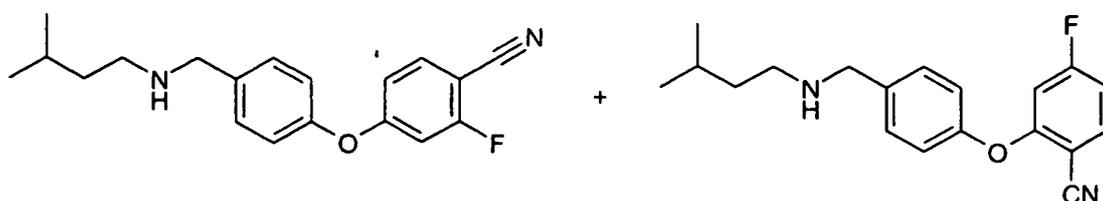
Rendimiento del 56 %.

20 RMN^1H (CDCl_3 , 300,00 MHz): 10,01 (s, 2H); 7,97 (d, $J = 8,5$ Hz, 4H); 7,72 (dd, $J = 8,9, 6,1$ Hz, 2H); 7,62 (dd, $J = 8,5, 7,3$ Hz, 2H); 7,22 (dd, $J = 8,9, 4,8$ Hz, 4H); 6,97 (ddd, $J = 8,5, 7,7, 2,4$ Hz, 2H); 6,91 (dd, $J = 8,5, 2,4$ Hz, 2H); 6,87-6,83 (m, 1H); 6,70 (dd, $J = 9,3, 2,4$ Hz, 2H).

Etapa 2

2-fluoro-4-(4-[(3-metil-butilamino)-metil]-fenoxi)-benzonitrilo

4-fluoro-2-(4-[(3-metil-butilamino)-metil]-fenoxi)-benzonitrilo



25 Añadir isoamilamina (1 eq.) a una solución del compuesto de la Etapa I (1 eq.) en metanol. Se añadieron tamices moleculares de 4Å (1000 % en peso). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Al día siguiente se añadió el NaBH_4 (5 eq.) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas. La progresión de la reacción se puede monitorizar mediante análisis TLC. La mezcla de reacción se filtró y el disolvente se evaporó para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando CHCl_3 :EtOH 7%: NH_4OH 0,7 para dar el compuesto del título en forma de un aceite.

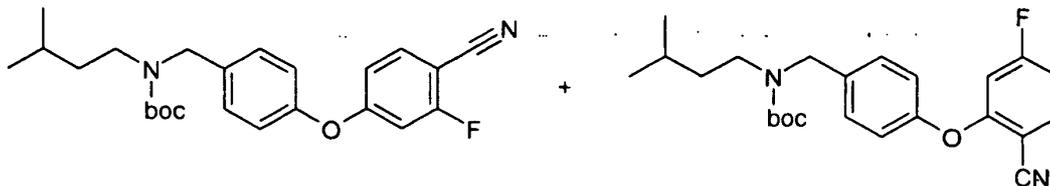
Rendimiento del 79 %.

35 RMN^1H (CDCl_3 , 300,00 MHz): 7,64 (dd, $J = 8,9, 6,1$ Hz, 1H); 7,53 (dd, $J = 8,9, 7,3$ Hz, 1H); 7,40 (d, $J = 7,7$ Hz, 4H); 7,08-7,02 (m, 4H); 6,81 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H); 6,81 (dd, $J = 16,1, 2,4$ Hz, 1H); 6,71 (dd, $J = 10,5, 2,4$ Hz, 1H); 6,50 (dd, $J = 10,1, 2,4$ Hz, 1H); 3,81 (s, 4H); 2,66 (t, $J = 7,7$ Hz, 4H); 1,69-1,58 (m, 2H); 1,46-1,39 (m, 4H); 0,90 (d, $J = 6,9$ Hz, 12H).

Etapa 3

Éster terc-butílico del ácido [4-(2-ciano-5-fluoro-fenoxi)-bencil]-[3-metil-butil]-carbámico

Éster terc-butílico del ácido [4-(4-ciano-3-fluoro-fenoxi)-bencil]-(3-metil-butil)-carbámico



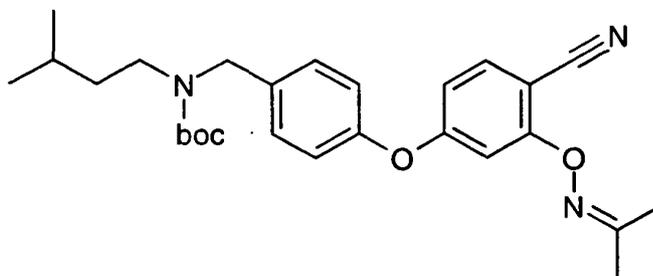
Añadir di-*t*-butildicarbonato (1 eq.) a una solución del compuesto de la Etapa 2 (1 eq.) en diclorometano. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se puede monitorizar mediante análisis TLC. Concentrar en un evaporador rotatorio para dar el producto bruto como una mezcla de dos compuestos.

Rendimiento del 99 %.

RMN ¹H-(CDCl₃, 300,00 MHz): 7,64 (dd, J = 8,9, 6,1 Hz, 1H); 7,53 (dd, J = 8,5, 7,7 Hz, 1H); 7,30 (d, J = 7,7 Hz, 4H); 7,05 (dd, J = 11,3, 8,5 Hz, 4H); 6,85-6,79 (m, 2H); 6,71 (dd, J = 10,9, 2,4 Hz, 1H); 6,50 (dd, J = 10,1, 2,4 Hz, 1H); 4,43 (s, 4H); 3,18 (s, 4H); 1,48 (s, 24H); 0,89 (d, J = 6,9 Hz, 12H).

Etapa 4

Éster terc-butílico del ácido [4-(4-ciano-3-isopropilidenaminoxifenoxi)-bencil]-(3-metil-butil)-carbámico



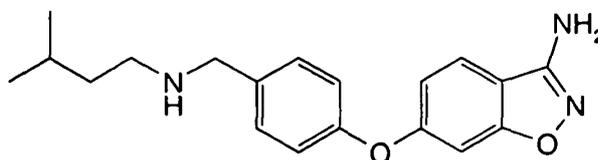
A una solución de la acetona oxima (1,1 eq.) en DMF se añadió terc-butóxido sódico (1,1 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos, seguido por la adición de una solución del compuesto de la etapa 3 (1 eq.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se vertió sobre NH₄Cl sat. y éter. Se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando hexanos:acetato de etilo (15 %) para dar el compuesto de título como un sólido blanco.

Rendimiento del 27 %.

RMN ¹H-(CDCl₃, 300,00 MHz): 7,44 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 7,25 (d, J = 8,1 Hz, 2H); 7,15 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 7,01 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 6,53 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H); 4,42 (s, 2H); 3,17 (s, 2H); 2,13 (s, 3H); 2,00 (s, 3H); 1,47 (s, 12H); 0,88 (d, J = 6,5 Hz, 6H).

Etapa 5

6-[4-[(3-metil-butilamino)-metil]-fenoxi]-benzo[d]isoxazol-3-ilamina



Añadir HCl al 5 % (1 ml) a una solución del compuesto de la Etapa 4 (1 eq., 0,1 mmol) en etanol. La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 2 horas. La reacción se puede monitorizar mediante análisis TLC. Se concentró en un evaporador rotatorio y basificó con una solución de carbonato potásico. Se extrajo con acetato de etilo y se lavó con salmuera. Se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró. Se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando CHCl₃: EtOH 7%: NH₄OH 0,7 para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco.

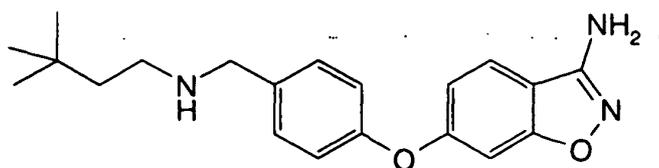
Rendimiento del 53 %.

EM (electropulverización): (M⁺+1) 326,1

¹H-RMN (CD₃OD, 300,00 MHz): 7,69 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 7,40 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,05 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 6,93 (dd, J = 8,5, 1,6 Hz, 1H); 6,82 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 3,76 (s, 2H); 2,64-2,59 (m, 2H); 1,66-1,55 (m, 1H); 1,48-1,40 (m, 2H); 0,91 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

Ejemplo 12

6-[4-[(3,3-dimetil-butilamino)-metil]-fenoxi]-benzo[d]isoxazol-3-ilamina



Usando un procedimiento similar al del ejemplo 11 proporciona el compuesto del título.

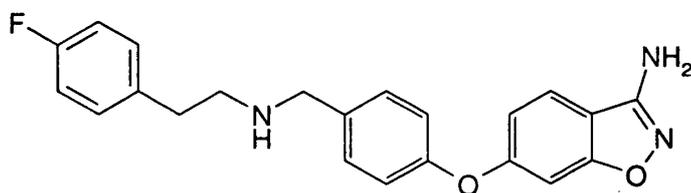
Rendimiento del 40 %.

EM (electropulverización): ($M^+ + 1$) 340,2

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD , 300,00 MHz): 7,77 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 7,48 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 7,13 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 7,00 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 6,90 (s, HH); 3,85 (s, 2H); 2,74-2,68 (m, 2H); 1,58-1,52 (m, 2H); 1,00 (s, 9H).

Ejemplo 13

6-(4-([2-(4-fluoro-fenil)-etilamino]-metil)-fenoxy)-benzo[d]isoxazol-3-ilamina



10

Usando un procedimiento similar al del ejemplo 11 proporciona el compuesto del título.

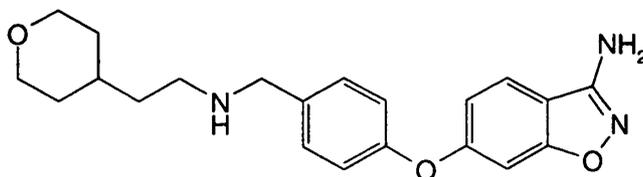
Rendimiento del 42 %.

EM (electropulverización): ($M^+ + 1$) 378,1

- 15 $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD , 300,00 MHz): 7,70 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H); 7,38 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); 7,25-7,20 (m, 2H); 7,07-6,99 (m, 4H); 6,94 (dd, $J = 8,7, 2,0$ Hz, 1H); 6,84 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H); 3,79 (s, 2H); 2,83 (s, 4H).

Ejemplo 14

6-(4-([2-(tetrahidro-piran-4-il)-etilamino]-metil)-fenoxy)-benzo[d]isoxazol-3-ilamina



20

Usando un procedimiento similar al del ejemplo 11 proporciona el compuesto del título.

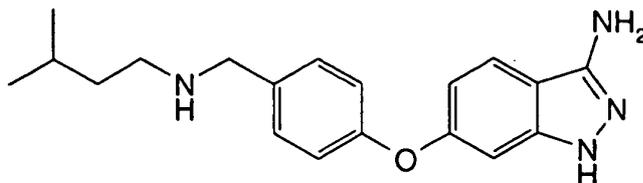
Rendimiento del 32 %.

EM (electropulverización): ($M^+ + 1$) 368,1

- 25 $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD , 300,00 MHz): 7,81 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 7,52 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H); 7,17 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H); 7,04 (dd, $J = 8,5, 2,0$ Hz, 1H); 6,93 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H); 4,02 (dd, $J = 11,3, 4,4$ Hz, 2H); 3,88 (s, 2H); 3,55-3,47 (m, 2H); 2,75 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H); 1,74-1,70 (m, 3H); 1,64-1,57 (m, 3H); 1,44-1,34 (m, 2H).

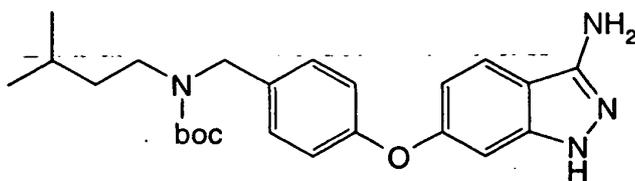
Ejemplo 15

6-(4-[(3-metil-butilamino)-metil]-fenoxy)-1H-indazol-3-ilamina



Etapa 1

Éster terc-butílico del ácido [4-(3-amino-1H-indazol-6-iloxi)-bencil]- (3-metil-butil)-carbámico



A una solución del compuesto de la etapa 3 (Ejemplo 11) (1 eq.) en n-butanol se añadió hidrazina (3 eq.) y se calentó a reflujo durante 4 horas. La reacción se monitorizó mediante TLC. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato sódico y se filtró. El disolvente se eliminó al vacío. Se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando CHCl_3 : 10 % (EtOH/10 % de NH_4OH) para dar el compuesto del título.

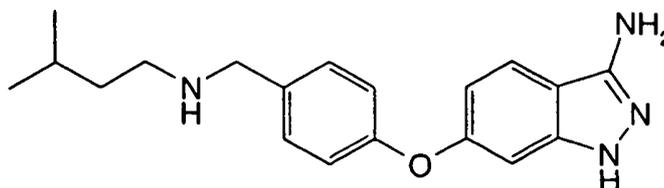
Rendimiento del 26 %.

EM (electropulverización): ($M^+ + 1$) 425,2

$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD , 300,00 MHz): 7,42 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H); 7,24 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 7,03 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H); 6,50 (dd, $J = 8,5$, 2,0 Hz, 1H); 6,23 (s, 1H); 4,42 (s, 2H); 3,15 (s, 2H); 1,47 (d, $J = 8,9$ Hz, 12H); 0,88 (d, $J = 6,5$ Hz, 6H).

Etapa 2

6-{4-[(3-metil-butilamino)-metil]-fenoxi}-1H-indazol-3-ilamina



A una solución del compuesto de la etapa 1 (Ejemplo 15) (1 eq.) en CH_2Cl_2 se añadió ácido trifluoroacético (20 eq.) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se monitorizó mediante TLC. Se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando CHCl_3 : 10 % (EtOH/10 % de NH_4OH) para dar el compuesto del título.

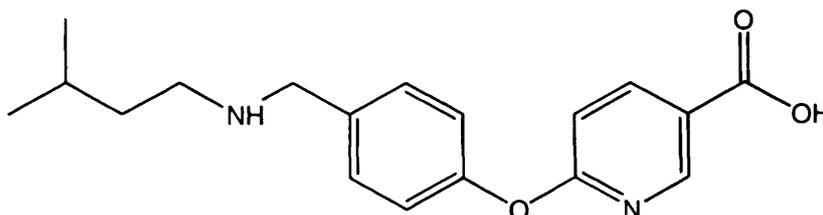
Rendimiento del 74 %.

EM (electropulverización): ($M^+ + 1$) 325,1

$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD , 300,00 MHz): 7,54 (s, 1H); 7,50 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 7,17 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 6,68 (dd, $J = 8,9$, 2,0 Hz, 1H); 6,47 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H); 3,95 (s, 2H); 2,84-2,78 (m, 2H); 1,79-1,68 (m, 1H); 1,62-1,54 (m, 2H); 1,04 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H).

Ejemplo 16

Clorhidrato de ácido 6-{4-[(3-metil-butilamino)-metil]-fenoxi}-nicotínico



HCl

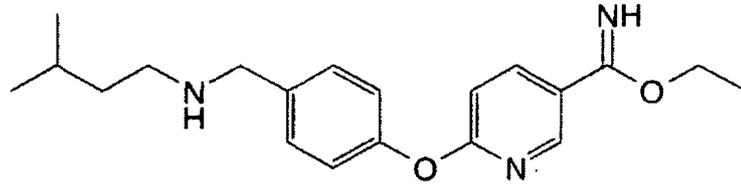
HCl

Se combinó 6-{4-[(3-metil-butilamino)-metil]-fenoxi}-nicotinamida (0,46 g, 1,47 mmol) con 25 ml de ácido clorhídrico acuoso 9N. Se calentó hasta reflujo durante dos horas con agitación, después se enfrió después hasta la temperatura ambiente durante la noche. Se filtró el precipitado y se lavó con alcohol isopropílico. Se secó el sólido al vacío, para dar 0,31 g del producto (rendimiento del 54 %). ESEM ($M^+ = 315,22$, base libre), RMN de H (DMSO-d_6): 9,13 (a s, 2 H), 8,75 (s, 1 H), 8,30 (dd, 2 H), 7,6 (d, 2 H), 7,24 (d, 2 H), 7,14 (m, 1H), 4,13 (a t, 2 H), 2,91 (a m, 2 H), 2,48 (m, 1H), 1,5-1,67 (a m, 3 H), 0,86 (d, 6 H).

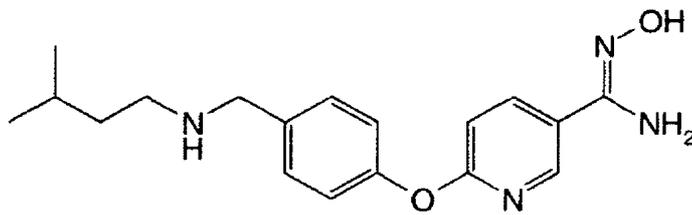
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

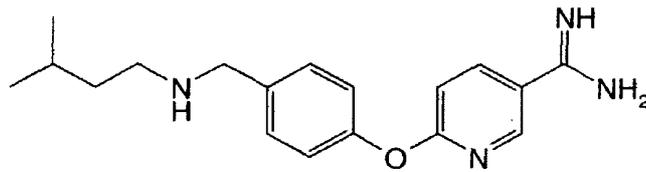
Éster etílico de ácido 6-{4-[(3-metil-butilamino)-metil]-fenoxi}-nicotinimídico



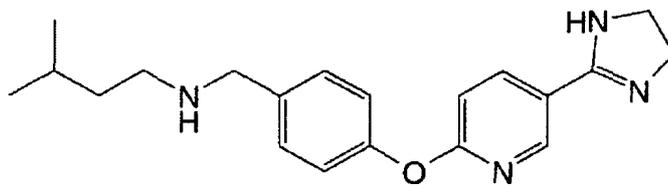
5 N-hidroxi-6-{4-[(3-metil-butilamino)-metil]-fenoxi}-nicotinamida



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

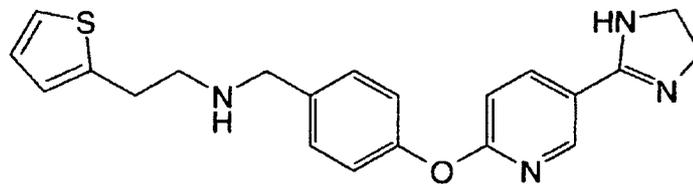


{4-[5-(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il)-piridin-2-iloxi]-bencil}-(3-metilbutil)-amina

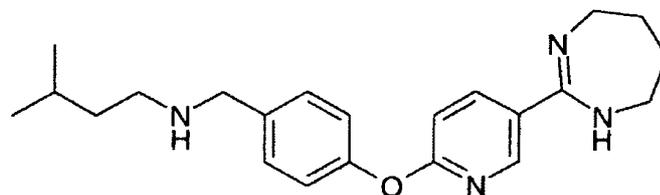


10

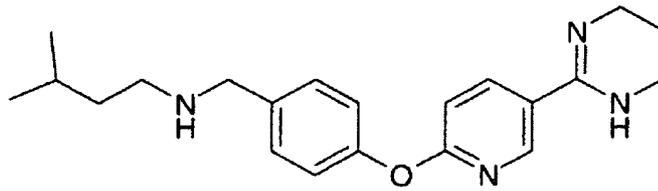
{4-[5-(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il)-piridin-2-iloxi]-bencil}-(2-tiofen-2-il-etil)amina



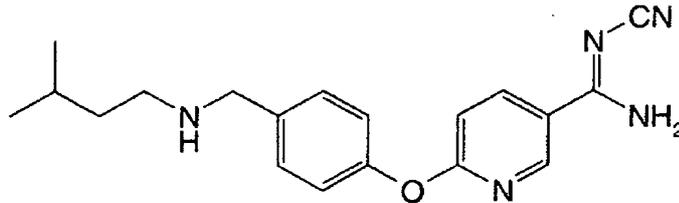
(3-Metil-butil)- {4-[5-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-[1,3]diazepin-2-il)-piridin-2-iloxi]-bencil}-amina



(3-Metil-butil)- {4-[5-(1,4,5,6-tetrahidropiridin-2-il)-piridin-2-iloxi]-bencil}-amina

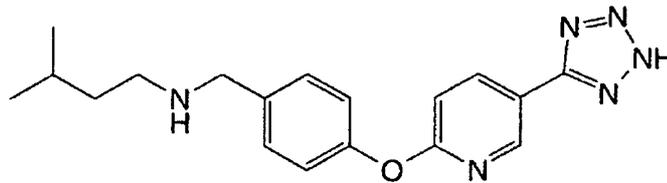


N-ciano-6-{4-[(3-metil-butilamino)-metil]-fenoksi}-nicotinamida

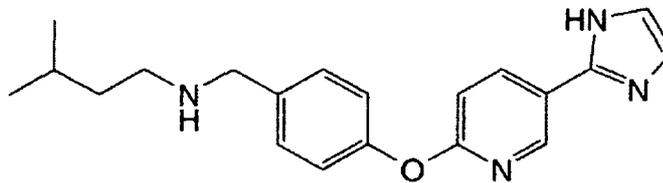


5

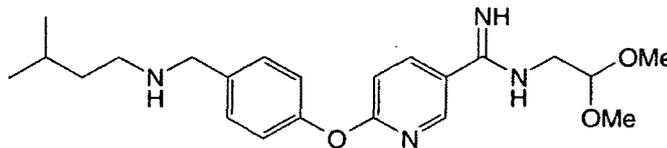
(3-Metil-butil)- {4-[5-(2H-tetrazol-5-il)-piridin-2-iloxi]-bencil}-amina



{4-[5-(1H-imidazol-2-il)-piridin-2-iloxi]-bencil}- (3-metilbutil)-amina

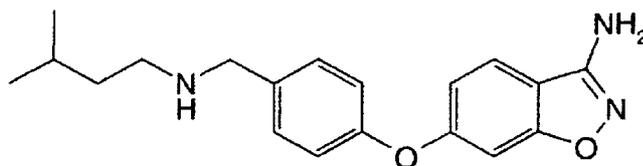


N-(2,2-dimetoxietil)-6-{4-[(3-metil-butilamino)-metil]-fenoksi}-nicotinamida

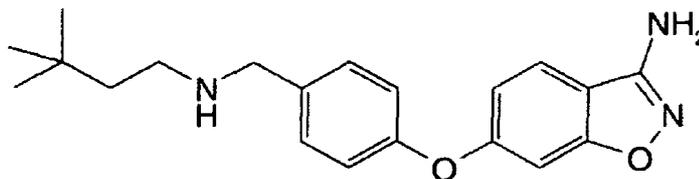


10

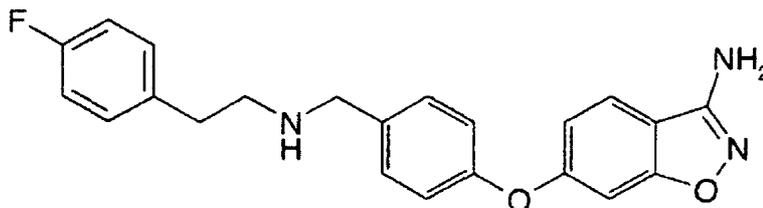
6-{4-[(3-metil-butilamino)-metil]-fenoksi}-benzo[d]isoxazol-3-ilamina



6-{4-[(3,3-dimetil-butilamino)-metil]-fenoxi}-benzo[d]isoxazol-3-ilamina

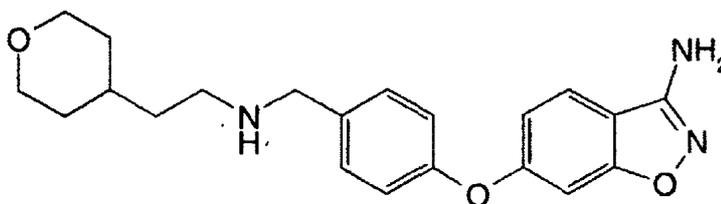


6-(4-{[2-(4-fluoro-fenil)-etilamino]-metil}-fenoxi)-benzo[d]isoxazol-3-ilamina

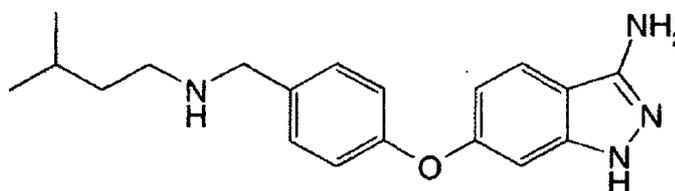


5

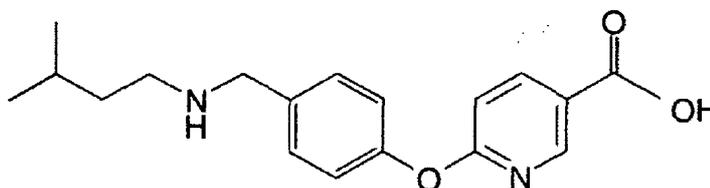
6-(4-{[2-(tetrahidro-piran-4-il)-etilamino]-metil}-fenoxi)-benzo[d]isoxazol-3-ilamina



6-(4-[(3-metil-butilamino)-metil]-fenoxi)-1H-indazol-3-ilamina



Ácido 6-(4-[(3-metil-butilamino)-metil]-fenoxi)-nicotínico



10

y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la sal farmacéuticamente aceptable es la sal de ácido clorhídrico, la sal de ácido metanosulfónico, la sal bromhidrato, la sal bisulfato o la sal de ácido tartárico.

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

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, para su uso como medicamento.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 para su uso en el tratamiento de la obesidad.

6. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la obesidad.

7. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, para su uso en la supresión del apetito.
 8. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 para la fabricación de un medicamento para suprimir el apetito.
 9. Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 como supresor del apetito en un procedimiento no terapéutico de tratamiento del cuerpo humano o animal.
- 5