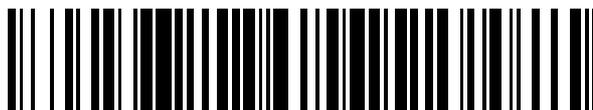


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 392 200**

51 Int. Cl.:

C07D 213/82 (2006.01)

C07D 241/24 (2006.01)

C07D 233/20 (2006.01)

C07D 401/06 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07C 43/20 (2006.01)

A61K 31/4412 (2006.01)

A61K 31/4427 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08153866 .2**

96 Fecha de presentación: **17.09.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **2208727**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **21.07.2010**

54 Título: **Ésteres de diarilo como antagonistas del receptor opiáceo**

30 Prioridad:

19.09.2002 US 412158 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

05.12.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

05.12.2012

73 Titular/es:

**ELI LILLY & COMPANY (100.0%)
LILLY CORPORATE CENTER
INDIANAPOLIS, IN 46285, US**

72 Inventor/es:

**BLANCO-PILLADO, MARIA-JESÚS;
CHAPPELL, MARK DONALD;
GARCÍA DE LA TORRE, MARTA;
DÍAZ BUEZO, NURIA;
FRITZ, JAMES ERWIN;
HOLLOWAY, WILLIAM GLEN;
MATT, JAMES EDWARD JUNIOR;
MITCH, CHARLES HOWARD;
PEDREGAL-TERCERO, CONCEPCIÓN;
QUIMBY, STEVEN JAMES;
SIEGEL, MILES GOODMAN;
SMITH, DANA RAE;
STUCKY, RUSSELL DEAN;
TAKEUCHI, KUMIKO;
THOMAS, ELIZABETH MARIE y
WOLFE, CHAD NOLAN**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 392 200 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

Ésteres de diarilo como antagonistas del receptor opiáceo

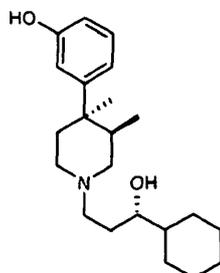
La presente invención se refiere al campo de la química médica. La invención se relaciona específicamente con compuestos para su uso en procedimientos de tratamiento.

5 **Antecedentes**

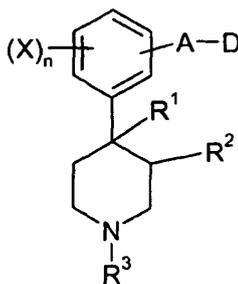
Generalmente, se informa sobre tres tipos de receptores opiáceos: mu, kappa y delta. Las pruebas recientes se refieren especialmente a las interacciones entre las combinaciones diméricas de receptores mu, kappa y/o delta (denominados heterodímeros) también contribuyen a la actividad opiácea. Los receptores opiáceos y su regulación normal o falta de la misma han estado implicados en enfermedades que incluyen el síndrome del intestino irritable, náuseas, vómitos, dermatosis prurítica, depresión, tabaquismo, adicción al alcohol, disfunción sexual, accidente cerebro vascular (ACV) y trauma en animales. Por lo tanto, no es sorprendente que la capacidad para ligar receptores opiáceos en forma antagonista tenga un efecto paliativo, preventivo y/o de tratamiento en animales, que incluyen, seres humanos con una o más de estas enfermedades.

Más recientemente, se ha descubierto que algunos antagonistas de receptores opiáceos aumentan el consumo de energía metabólica y reducen el peso en ratas obesas a la vez que mantienen la masa muscular. Estos hallazgos indican que un antagonista opiáceo efectivo puede ser útil en la prevención, creación y/o mejoramiento del efecto de la obesidad. Al considerar el porcentaje de la población que es obesa en las sociedades occidentales y los costos indirectos asociados con el tratamiento de los efectos y síntomas de la obesidad y enfermedades relacionadas, la importancia de estos hallazgos cobra especial importancia.

A pesar de que se han divulgado muchos antagonistas opiáceos, la investigación sigue su curso en relación con antagonistas más efectivos, mejorados y/o alternativos que tengan un beneficio general para el paciente con pocos efectos o sin efectos secundarios importantes. En la patente de los Estados Unidos 4.891.379 se divulgaron antagonistas opiáceos de la fenilpiperidina útiles para el tratamiento de la diabetes y de la obesidad. En particular, en la patente de los Estados Unidos 4.891.379 se divulgó el compuesto LY 255582 representado por la siguiente estructura:



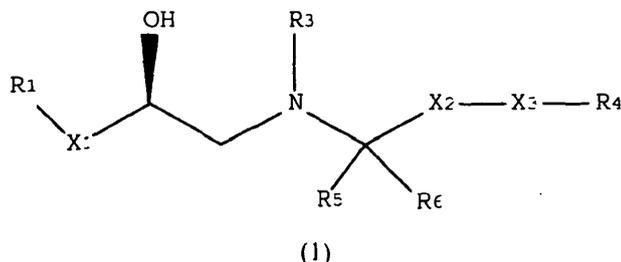
En la patente de los Estados Unidos 4,191,771 también se divulgaron compuestos útiles como antagonistas opiáceos. Asimismo, se han preparado e informado análogos bicíclicos de fenil-piperidina como antagonistas opiáceos en Wentland, et al., Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 11 (2001) 623-626; véase también Wentland, et al., Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 11 (2001) 1717-1721. Finalmente, la solicitud de patente europea EP1 072592A2, presentada el 18 de mayo de 2000, divulga los compuestos de la fenilpiperidina de fórmula 1:



35 en la cual A, D, R¹, R², R³, X, y n tienen los significados asignados en la descripción, que son útiles en la profilaxis y

en el tratamiento de enfermedades mediadas por receptores opiáceos tales como prurito.

La patente US. 6.140.352 y las patentes relacionadas divulgan el compuesto de fórmula 1



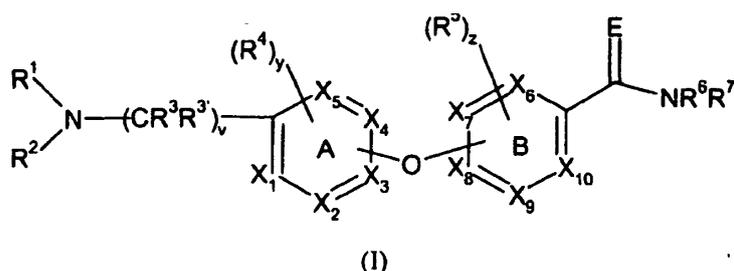
5 en la cual las variables X_1 , X_2 , X_3 , R_1 , R_3 , R_4 , R_5 y R_6 son como se describe en la presente, como agonistas del receptor adrenérgico beta, útil para el tratamiento de la diabetes y la obesidad.

Los documentos EP 0827746, WO 97/10825, WO 02/06276 y EP 0921120 se refieren a derivados de aminoalcohol como agonistas adrenérgicos beta3 selectivos, útiles en el tratamiento de la diabetes tipo II y la obesidad. La patente de los Estados Unidos 4,891,379 se refiere a trans-3,4 1-sustituido-3-sustituido-4-metil-4-(3-fenil)piperidinas como antagonistas opiáceos capaces de bloquear los receptores kappa o mu en el cerebro. La patente de los Estados Unidos 6.436.959 se refiere a 4-[aril(piperidin-4-il)]aminobenzamidas como agonistas/antagonistas de receptores opiáceos delta, útiles como analgésicos. La patente WO99/67204 divulga compuestos de 1,4-fenilo sustituido útiles en el tratamiento del dolor. La patente WO 00/40560 se refiere a derivados de aminoalcohol como agonistas adrenérgicos beta3 que son útiles para el tratamiento y/o prevención de trastornos gastrointestinales causados por las contracciones del músculo liso en los seres humanos o animales.

Independientemente de estas u otras divulgaciones de compuestos útiles como antagonistas de receptores opiáceos, o útiles para el tratamiento de la obesidad y/o la diabetes mediante otros mecanismos, sigue existiendo la necesidad médica no satisfecha de un tratamiento alternativo y/o efectivo y seguro o profilaxis de enfermedades asociadas con receptores opiáceos, particularmente la obesidad y enfermedades relacionadas.

Sumario de la invención

El siguiente (I) se proporciona a modo de referencia únicamente y no forma parte de la invención.



25 en la cual cada X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , X_6 , X_7 , X_8 , X_9 y X_{10} es C, CH, o N; a condición de que cada uno de los anillos A o B no tenga más de 2 átomos de nitrógeno.

E es O o NH;
 v es 1, 2 o 3;
 30 R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_1 - C_8 , alqueno C_2 - C_8 , alquino C_2 - C_8 , arilo, cicloalquilo C_3 - C_8 , alquil C_1 - C_{10} arilo, heterociclilo, alquil C_1 - C_{10} heterocíclico, -arilheterociclilo, -cicloalquil C_3 - C_8 heterociclilo, -alquil C_1 - C_8 C(O)alquilo C_1 - C_8 , C(O)aril C_1 - C_8 alquilo-, cicloalquilo C_3 - C_8 C(O)(CH₂)_n-, -alquil C_2 - C_8 CH(OH)arilo, -alquil C_2 - C_8 CH(OH)cicloalquilo, -alquil C_2 - C_8 CH(OH)heterociclilo, -alquil C_2 - C_8 CH(OH)arilo, -alquil C_1 - C_8 C(O)heterocíclico, -alquil C_1 - C_8 C(O)arilo, ariloxialquilo C_1 - C_8 -, benzhidrilo, bicíclico fusionado, alquilo C_1 - C_8 bicíclico fusionado, fenilo C(O)-, fenilo C(O) alquilo C_1 - C_8 -, alcoxi C_1 - C_8 alquilo C_1 - C_8 -, -CO(O)alquilo C_1 - C_8 -, -SO₂alquil C_1 - C_8 -, -SO₂alquil C_1 - C_{10} arilo, -SO₂aril C_1 - C_8 heterocíclico, -alquil C_1 - C_8 cicloalquilo, -(CH₂)_nC(O)OR⁸, -(CH₂)_nC(O)R⁸, -

(CH₂)_mC(O)NR⁸R⁸ y -(CH₂)_mNSO₂R⁸: en la cual cada uno de los grupos alquilo, alqueno, cicloalquilo, heterocíclico y arilo se sustituyen opcionalmente con uno a cinco grupos seleccionados independientemente de halo, haloalquiloC₁-C₈, alquilC₁-C₈tio, alquiloC₁-C₈, alquenoC₂-C₈, arilo, -alquilC₁-C₈ arilo, -C(O) alquiloC₁-C₈, -CO(O)alquiloC₁-C₈, -SO₂alquiloC₁-C₈, -SO₂alquilC₁-C₈arilo, -SO₂alquilC₁-C₈heterocíclico, -alquilC₁-C₈ cicloalquilo, -(CH₂)_nC(O)OR⁸, -(CH₂)_nC(O)R⁸ y en la cual R¹ y R² pueden combinarse opcionalmente entre sí o con 1 o 2 átomos adyacentes al átomo de nitrógeno para formar un heterociclo de 4, 5, 6, o 7 miembros que contiene nitrógeno, donde dicho heterociclo que contiene nitrógeno puede tener además sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en amino, alquiloC₁-C₈, alquenoC₂-C₈, alquinoC₂-C₈, arilo, alquilC₁-C₈arilo, -C(O)alquiloC₁-C₈, -CO(O)alquiloC₁-C₈, halo, oxo, haloalquiloC₁-C₈, y en la cual R¹ y R² pueden ligarse independientemente al anillo A para formar un heterociclo bicíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene nitrógeno, donde dicho heterociclo bicíclico que contiene nitrógeno puede además tener sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, amino, -alquiloC₁-C₈, -alquenoC₂-C₈, -alquinoC₂-C₈, arilo, -alquilC₁-C₈arilo, -C(O)alquiloC₁-C₈, -CO(O)alquiloC₁-C₈, halo, y haloalquiloC₁-C₈; y en la cual R¹ y R² no son simultáneamente hidrógeno; y a condición de que cuando v es 2, y R³ y R³ son ambos hidrógeno o CH₃, y ambos anillos A y B son fenilo, entonces el grupo -NR¹R² no es igual a -NHCH₂fenilo; y siempre que cuando uno de R¹ o R² es -CH₂CH₂-fenilo opcionalmente sustituido o -CH₂CH₂-naftilo opcionalmente sustituido, o -CH₂CH₂-heterocíclico monocíclico aromático de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido y v es 1 y ambos anillos A y B son fenilo, entonces R⁶ y R⁷ no son simultáneamente hidrógeno; R³ y R³ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno; alquiloC₁-C₈, alquenoC₂-C₈, alquinoC₂-C₈, arilo, -alquilC₁-C₈cicloalquilo y -alquilC₁-C₈arilo;

R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquiloC₁-C₈, alquenoC₂-C₈, -alquinoC₂-C₈, -alcoxiC₁-C₈alquilo, alquilC₁-C₈tio, halo, haloalquiloC₁-C₈, -alcoxiC₁-C₈haloalquilo, arilo, -alquilC₁-C₈arilo, -C(O)alquiloC₁-C₈, o-C(O)alquiloC₁-C₈, -alquilC₁-C₈amino, -alquilC₁-C₈cicloalquilo, -(CH₂)_mC(O)alquiloC₁-C₈ y (CH₂)_nNR⁸R⁸, en la cual cada R⁴ o R⁵ está ligado a su anillo respectivo únicamente en los átomos de carbono y en el cual y es 0, 1, 2, o 3: y en la cual z es 0, 1, 2, o 3:

R⁶ y R⁷ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquiloC₁-C₈, alquenoC₂-C₈, alquinoC₂-C₈, -C(O)alquiloC₁-C₈, hidroxilo, alcoxi C₁-C₈, -SO₂alquiloC₁-C₈, SO₂alquilC₁-C₈arilo, -SO₂alquilC₁-C₈heterocíclico, arilo, -alquilC₁-C₈ arilo, cicloalquiloC₃-C₇, -alquilC₁-C₆cicloalquilo, -(CH₂)_nC(O)R⁸, -(CH₂)_mC(O)NR⁸R⁸ y -(CH₂)_mNSO₂R⁸: en la cual cada uno de los grupos alquilo, alqueno y arilo se sustituyen opcionalmente con uno a cinco grupos seleccionados independientemente de alquiloC₁-C₈, alquenoC₂-C₈, arilo, y alquilC₁-C₈arilo; y en la cual R⁶ y R⁷ pueden combinarse independientemente entre sí, y con un átomo de nitrógeno al que se ligan o con 1 o 2 átomos adyacentes al átomo de nitrógeno para formar un heterociclo de 4, 5, 6, o 7 miembros que contiene nitrógeno y dicho heterociclo que contiene nitrógeno puede tener opcionalmente sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, alquiloC₁-C₈, alquenoC₂-C₈, alquinoC₂-C₈, arilo, -alquilC₁-C₈arilo, -C(O)alquiloC₁-C₈, -CO(O)alquiloC₁-C₈, hidroxilo, alcoxiC₁-C₈, -alquilC₁-C₈amina, amino, halo, y haloalquilo;

R⁸ es hidrógeno, alquiloC₁-C₈, alquenoC₂-C₈, alquilC₁-C₈arilo, -C(O)alquiloC₁-C₈, o-C(O)alquiloC₁-C₈; y en la cual n es 0, 1, 2, 3 o 4 y m es 1, 2, o 3;

o una sal farmacéuticamente aceptable, un disolvente, enantiómero, racemato, diastereoisómero o mezcla de diastereoisómeros de este.

La presente invención proporciona 6-(2-Fluoro-4-[[2(tetrahydro-piran-4-il)-etilamino]-metil]-fenoxi)-nicotinamida o una sal farmacéuticamente aceptable de esta para el tratamiento del alcoholismo.

La presente invención también se refiere a el uso de 6-(2-Fluoro-4-[[2(tetrahydro-piran-4-il)-etilamino]-metil]-fenoxi)-nicotinamida o una sal farmacéuticamente aceptable de esta para la fabricación de un fármaco para el tratamiento.

La presente invención proporciona 5-(2-Metoxi-4-[[2-(tetrahydro-piran-4-il)-etilamino]-metil]-fenoxi)-pirazina-2-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de esta para producir un fármaco para el tratamiento.

En otra realización, la presente invención se refiere al síndrome de intestino irritable y con el uso de 5-(2-Metoxi-4-[[2-(tetrahydro-piran-4-il)-etilamino]-metil]-fenoxi)-pirazina-2-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de esta para producir un fármaco para el tratamiento del síndrome de intestino irritable.

Descripción detallada de la invención

Como se utiliza en la presente, el término "obesidad" tiene la definición común de "excesivamente gordo" e incluye la designación clínica de ser obeso como se define en las publicaciones y folletos médicos de organizaciones de salud pública o de apoyo. Por ejemplo, el diccionario médico ilustrado de Dorland (29 edición, W.B. Saunders Company, Filadelfia, EE.UU) define la obesidad como un aumento en el peso corporal más allá de los límites de las necesidades esqueléticas y físicas, como resultado de una acumulación excesiva de grasa en el cuerpo. Dado que la decisión de la adecuación del tratamiento de un paciente con compuestos de la presente invención debe ser tomada por un médico o cuidador cualificado, se considera inherentemente que el médico entiende que el paciente es adecuado para el tratamiento o es obeso.

Como se utiliza en la presente, el término “paciente” incluye a seres humanos y animales, como animales de compañía (perros y gatos) y ganado.

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

- 5 Los términos “tratamiento” y “tratar” como se utilizan en la presente, incluyen los significados generalmente aceptados, es decir, prevenir, prohibir, restringir, aliviar, mejorar, ralentizar, detener o revertir el avance o la gravedad de un trastorno patológico o secuela de este, descritos en la presente.

10 Los términos “mejorar”, “prevenir”, “prevención de”, “profilaxis”, “profiláctico” y “evitar” se utilizan en la presente en forma indistinta y se refieren a la reducción de la gravedad de los síntomas asociados con la obesidad y las enfermedades relacionadas en un paciente que las sufre o a la reducción de la posibilidad de quien recibe un compuesto de la invención tenga o desarrolle cualquier trastorno patológico o secuela de este, descritos en la presente invención.

15 Como se utiliza en la presente, el término “cantidad efectiva” es sinónimo de “dosis efectiva” y se refiere a una cantidad de un compuesto de la invención que es suficiente en una o más administraciones para evitar, mejorar o tratar un trastorno o los efectos perjudiciales de este, que se describen en la presente, o una cantidad de un compuesto de la invención que es suficiente para antagonizar los receptores opiáceos para alcanzar los objetivos de la invención.

El término “farmacéuticamente aceptable” se utiliza en la presente invención como un adjetivo y significa básicamente no nocivo para el paciente receptor.

- 20 El término “ingrediente activo” como se utiliza en la presente se refiere a un compuesto de la invención o una combinación de compuestos de la invención o una combinación de un compuesto de la invención y un co-antagonista del receptor opiáceo o una combinación de un compuesto de la invención además de otro agente anti-obesidad, antidiabético o para la pérdida de peso efectivo.

25 El término “formulación”, experto como formulación farmacéutica, o “composición farmacéutica”, pretende abarcar un producto que comprende el ingrediente activo (como se definió anteriormente) y el ingrediente inerte que constituye el vehículo u otros componentes del fármaco según su administración, así como cualquier producto que resulta, directa o indirectamente, de la combinación, complejación o incorporación de cualquier dos o más de los ingredientes o de la disociación de uno o más de los ingredientes o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes. Por lo tanto, las formulaciones farmacéuticas de la presente invención abarcan cualquier
30 composición efectiva producida mediante la mezcla de un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéutico. Las formulaciones farmacéuticas de la presente divulgación también abarcan un compuesto de la invención y un coantagonista farmacéuticamente aceptable de receptores opiáceos útiles para el tratamiento y/o la prevención de la obesidad o de enfermedades relacionadas.

35 El término “enfermedades relacionadas” como se utiliza en la presente, se refiere a los síntomas, enfermedades o trastornos causados o exacerbados, complementados al trastorno de la obesidad o inducidos por este. Dichos trastornos y/o síntomas enfermedades, incluyen, a modo no taxativo, trastornos de la alimentación (bulimia, anorexia nerviosa, etc.), diabetes, complicaciones diabéticas, retinopatía diabética, trastornos sexuales/reproductivos, depresión relacionada con la obesidad, ansiedad relacionada con la obesidad, crisis epiléptica, hipertensión, hemorragia cerebral, insuficiencia cardíaca congestiva, trastornos del sueño, aterosclerosis, artritis reumatoidea, ACV, hiperlipidemia, hipertriglicemia, hiperglucemia e hiperlipoproteinemia. Como se utiliza en la presente, los
40 términos depresión y ansiedad relacionadas con la obesidad son trastornos de depresión y ansiedad, respectivamente, que son sintomáticos de algunos pacientes obesos y posiblemente surgen de la sensibilidad o la conciencia de ser obeso y posiblemente junto con la reacción real o percibida de la aceptación o desaprobación por una o más personas o por el público en general. La depresión o ansiedad relacionadas con la obesidad pueden
45 aliviarse o tratarse en general al tiempo que se trata o evita el trastorno obesidad mediante la administración de un compuesto de la presente divulgación.

El término “disolvente adecuado” se refiere a cualquier disolvente, o mezcla de disolventes, inerte a la reacción en curso que solubiliza suficientemente los reactivos para proporcionar un medio dentro del cual se puede efectuar la reacción deseada.

- 50 El término “disolvente mutuo” se refiere a un disolvente que se utiliza para disolver en forma suficiente, dos o más componentes de una reacción o mezcla en forma independiente previo a la reacción o mezcla, que es un disolvente común a más de un reactivo o componente de una mezcla.

El término “heterociclo que contiene nitrógeno” se refiere a un sistema de anillos bicíclico o monocíclico, aromático o

- 5 no aromático que constituye un anillo de 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno además de los átomos de carbono que completan el tamaño del anillo, o una combinación de un átomo de nitrógeno y 1 o 2 átomos seleccionados de oxígeno y azufre además del número adecuado de átomos de carbono que completan el tamaño del anillo. Un heterociclo que contiene nitrógeno como se utiliza en la presente puede tener 0, 1, 2, o 3 enlaces dobles.
- 10 El término "alquilo_{C₁₋₈}" o "alquilo_{C₁₋₈}" se refiere e incluye todos los grupos, isómeros estructurales y/u homólogos de grupos alquilo que tienen de 1 a 8 átomos de carbono. Cuando el término alquilo_{C₁₋₈} antecede o es prefijo de otro grupo, el término alquilo_{C₁₋₈} solo restringe el número de átomos de carbono en el componente alquilo. Por ejemplo, alquil_{C₁₋₈} arilo significa un grupo arilo que tiene un grupo sustituyente alquilo _{C₁₋₈} tal que el número de átomos de carbono en el grupo alquil_{C₁₋₈} arilo es efectivamente el número de átomos de carbono en el grupo arilo más el número de átomos de carbono en el grupo alquilo_{C₁₋₈}. En forma similar, el término "alquil_{C₁₋₈}cicloalquilo" se refiere a un grupo cicloalcano que tiene un sustituyente alquilo_{C₁₋₈} y en el cual el grupo entero alquil_{C₁₋₈} cicloalcano puede, por sí mismo, ser un sustituyente enlazado a un sustrato en el grupo alquilo o en el grupo cicloalquilo. La definición y el uso se aplican en forma similar a otros homólogos de _{C₁₋₈} como por ejemplo, _{C₁₋₇}, _{C₁₋₆} etc. En general, en los casos necesarios, se colocó un guión (-) en ciertos grupos que pueden necesitarlo para indicar el punto de enlace.
- 15 El término "cicloalcano" o "cicloalquilo" se refiere a cicloalcanos que tienen de 3 a 8 átomos de carbono, es decir, de ciclopropano a ciclooctano.
- 20 El término "hal" o "halo" como se utiliza en la presente se refiere a un halógeno que incluye flúor, cloro, bromo o yodo.
- El término "haloalcano" o "haloalquilo" se refiere a haloalcanos que tienen de 1 a 8 átomos de carbono y de 1 a 3 átomos de halógeno como lo permiten las consideraciones de valencia. Los ejemplos incluyen cloroetilo, trifluorometilo, 2-cloropropilo, etc.
- 25 Como se utiliza en la presente, el término "alqueno" se refiere a átomos de carbono lineales o ramificados que tienen 1 o 2 enlaces dobles carbono-carbono.
- Como se utiliza en la presente, el término "alquino" se refiere a átomos de carbono lineales o ramificados que tienen 1 o 2 enlaces triples carbono-carbono.
- Como se utiliza en la presente, el término "alcoxi" se refiere al grupo "O-alquilo" en el cual el alquilo es como se definió anteriormente.
- 30 El término "arilo" como se utiliza en la presente se refiere a compuestos o grupos que siguen la regla de Hückel $4n+2$ pi e incluye por ejemplo, fenilo, bencilo, naftilo, tetrahidronaftilo, benzotiofeno, etc, pero no incluye carbazoles y otras estructuras de anillo tricíclico fusionado.
- Como se utiliza en la presente, el término "aroxi" o "ariloxi" se refiere al grupo "O-arilo" en el cual el arilo es como se definió anteriormente.
- 35 Como se utiliza en la presente, el término "bicíclico fusionado" se refiere a un sistema de anillo cicloalcano fusionado en el cual cada anillo tiene de 4 a 8 átomos de carbono (es decir bicíclico fusionado _{C₈₋₁₆}) y el sistema de anillo fusionado tiene de 0 a 3 átomos de carbono enlazados. Uno o ambos anillos fusionados pueden no contener enlaces o contener un enlace doble. Los ejemplos de bicíclicos fusionados incluyen, a modo no taxativo, biciclo[2,2, 1]heptilo, biciclo[2,2,1]heptenilo.
- 40 Como se utiliza en la presente, los términos "heterocíclico" o "heterociclilo" o "heterociclo" se utilizan indistintamente y tienen el significado común e incluyen grupos heterocíclicos mono, bi o tricíclicos o espirocíclicos salvo que se especifique lo contrario. Los heterociclos, como se utilizan en la presente, pueden contener 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, salvo que se especifique lo contrario. Los ejemplos de grupos heterocíclicos aplicables a la presente invención incluyen, a modo no taxativo, piranilo, piparazinilo, pirrolidinilo, azapanilo, azáflorenilo, isoquinolinilo, indolinilo, tiofenilo, benzotiofenilo, oxazolilo, morfolinilo, tiomorfolinilo y piperidinilo. Cada uno de los grupos heterocíclicos pueden estar mono o di sustituidos o como se indica con, por ejemplo, alquilo, cicloalquilo, arilo, entre otros. Asimismo, la sustitución puede estar en la posición 1 o en heteroátomos como piperazina, pirrolidina o en un átomo de carbono o ambos.
- 45 Como se utiliza en la presente, el término "grupo protector" se refiere a grupos útiles para enmascarar sitios reactivos en una molécula con el objeto de mejorar la reacción de otro grupo o permitir la reacción en otro sitio o sitios deseados después de lo cual se puede remover el grupo protector. Los grupos protectores suelen utilizarse para proteger o enmascarar grupos que incluyen, a modo no taxativo -OH, -NH, y -COOH. Los grupos protectores adecuados son conocidos por los expertos en la técnica y se describen en Protecting groups in Organic Synthesis, 3^a
- 50

edición, Greene, T. W.; Wuts, P.G.M. Eds., John Wiley and Sons, New York, 1999.

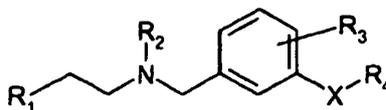
Como se utiliza en la presente, el término "solvato" es una forma del compuesto de la invención, en el cual se han formado uno o más cristales de un compuesto de la invención a partir de una cantidad estequiométrica o no estequiométrica del compuesto y un disolvente. Los disolventes de solvatación típicos incluyen, por ejemplo, agua, metanol, etanol, acetona, y dimetilformamidas.

Los casos en el que un compuesto de la invención posee grupos funcionales básicos o ácidos, se pueden formar varias sales que son más solubles en agua y/o más adecuadas fisiológicamente que el compuesto de origen. Las sales farmacéuticamente aceptables representativas incluyen, a modo no taxativo, las sales alcalinas y las sales alcalinotérricas como litio, sodio, potasio, calcio, magnesio, aluminio y similares. Las sales se preparan convenientemente a partir de ácido libre tratando el ácido en solución con una base o exponiendo el ácido a una resina de intercambio iónico.

Dentro de la definición de sales farmacéuticamente aceptables se incluyen las sales de adición básica orgánicas, inorgánicas, relativamente no tóxicas de compuestos de la presente invención, por ejemplo, amonio, amonio cuaternario y cationes amina derivados de bases nitrogenadas de basicidad suficiente para formar sales con los compuestos de la invención (véase, por ejemplo, S. M. Berge, et al., "pharmaceutical Salts," J. Phar. Sci., 66: 1-19 (1977)). Además, el grupo básico del compuesto de la invención puede reaccionar con ácidos orgánicos o inorgánicos adecuados para formar sales como acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, hidrobromuro, camsilato, carbonato, clavulanato, citrato, cloruro, edetato, edisilato, estolato, esilato, fluoruro, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicililarsanilato, hexilresorcinato, hidrocloreuro, hidroxinaftoato, hidroyoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pantotenato, fosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, tanato, tartrato, tosilato, trifluoroacetato, trifluorometano-sulfonato y valerato. Las sales preferidas para el objeto de la invención incluyen la sal hidrocloreuro, la sal hidrobromuro, la sal bisulfato, la sal de ácido metanosulfónico, sal de ácido p-toluensulfónico, bitartrato, la sal de acetato y citrato.

Un compuesto de la divulgación puede estar presente como cualquiera de sus isómeros posicionales, isómeros estereoquímicos o regio-isómeros, los cuales son objeto de la presente. Algunos compuestos de la invención pueden tener uno o más centros quirales, y por lo tanto, pueden existir en formas ópticamente activas. De la misma manera, cuando los compuestos contienen un grupo alqueno o alqueniлено, existe la posibilidad de que se produzcan formas isoméricas cis y trans de los compuestos. Los isómeros R y S y mezclas de estos, incluso mezclas racémicas así como también mezclas de enantiómeros o isómeros cis y trans se contemplan en la presente. Los átomos de carbono asimétricos adicionales pueden estar presentes en un grupo sustituyente como un grupo alquilo. Dichos isómeros así como también las mezclas de estos han de incluirse en la divulgación. Si se desea un estereoisómero en particular, puede prepararse a través de procedimientos conocidos en la técnica utilizando reacciones estereoespecíficas con materiales de partida que contienen los centros asimétricos y ya están resueltos o en forma alternativa, a través de procedimientos que derivan en mezclas de estereoisómeros y la resolución posterior mediante procedimientos conocidos. Por ejemplo, una mezcla racémica puede reaccionar con un enantiómero simple de algún otro compuesto, es decir, un agente de resolución quiral. Esto cambia la forma racémica en una mezcla de estereoisómeros y diastereoisómeros, porque tienen puntos de fusión, puntos de ebullición y solubilidades diferentes y pueden separarse a través de medios convencionales, como la cristalización.

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



en la cual R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y X son como se describen en esta, como antagonistas del receptor 5-HT₆ para tratar los trastornos que incluyen trastornos cognitivos, trastornos relacionados con la edad, trastornos en el estado de ánimo, psicosis, etc. Sin embargo, los compuestos de la presente invención son útiles para tratar y/o prevenir la obesidad y las enfermedades relacionadas. Los compuestos de la presente invención también han demostrado la inhibición de efectos orexigénicos y por lo tanto son útiles como supresores del apetito, como una terapia única o terapia combinada junto con el ejercicio y otros fármacos para la pérdida de peso o supresión del apetito.

La eficacia de los compuestos de la presente divulgación se ha demostrado a través de la actividad de los compuestos en varios modelos biológicos que incluyen el análisis de centelleo por proximidad (ensayo de unión gamma SPA GTP-), un ensayo de unión ex vivo de receptores opiáceos, un ensayo in vivo de la obesidad en una

rata y un ensayo de calorimetría indirecta que mide el equilibrio energético y el cociente respiratorio. En estos modelos, los compuestos de muestra de la presente invención tuvieron mejores resultados o resultados similares a los compuestos de referencia. El compuesto de referencia primario es un candidato de ensayo clínico de alta potencia, LY 255582, divulgado en la patente de los Estados Unidos 4,891,379 cuyo desarrollo se discontinuó por la falta de biodisponibilidad oral satisfactoria para el ser humano. La administración oral del antagonista del receptor opiáceo LY255582 ha demostrado que produce una reducción importante en el consumo de alimentos tras el tratamiento crónico y agudo en ratas. Asimismo, el tratamiento crónico con LY255582 produjo un equilibrio energético negativo sostenido que derivó en una disminución de la masa corporal total en las ratas obesas inducidas a dieta alimentadas con una dieta alta en grasas. De manera interesante, se ha descubierto que los compuestos de muestra de la presente invención producen efectos beneficiosos similares o mejores en comparación con LY255582. Asimismo, es interesante la segunda observación en la que se verificó que los compuestos de muestra de la presente divulgación sometidos a ensayo tuvieron un mejor rendimiento en nuestras pruebas en comparación con Naltrexone HCl®.

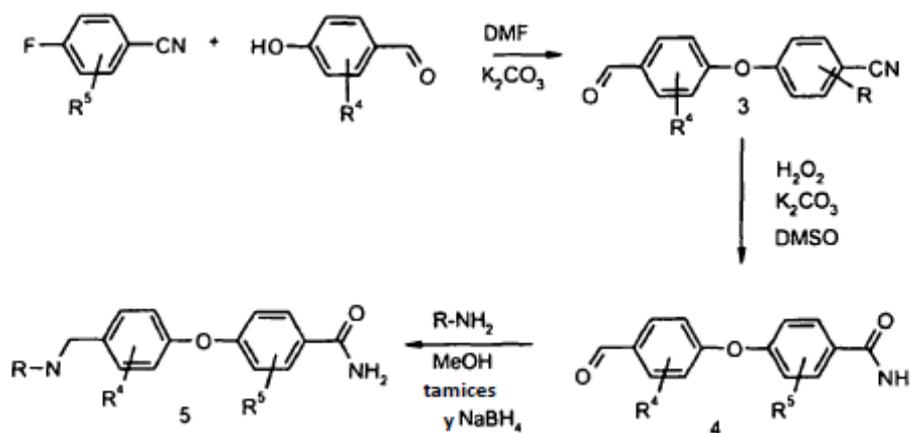
Realizaciones preferidas de la invención

Un compuesto de la invención existe preferentemente como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable. Se prefiere aún más una sal hidrocioruro, una sal bisulfato, mesilato o la sal de ácido oxálico de un compuesto de la invención.

Preparación de los compuestos de la divulgación

En un protocolo típico, una carboxamida de piridina o benzonitrilo sustituida opcionalmente o sintón de esta que tiene un grupo saliente como un halógeno, preferentemente fluoro, bromo, o cloro o un alquilsulfonilo u otro grupo saliente adecuado se hace reaccionar con un grupo nucleofílico como por ejemplo, hidroxifenil-carboxaldehído o sintón o derivado de este. Por ejemplo, de conformidad con el Esquema 1.

Esquema 1



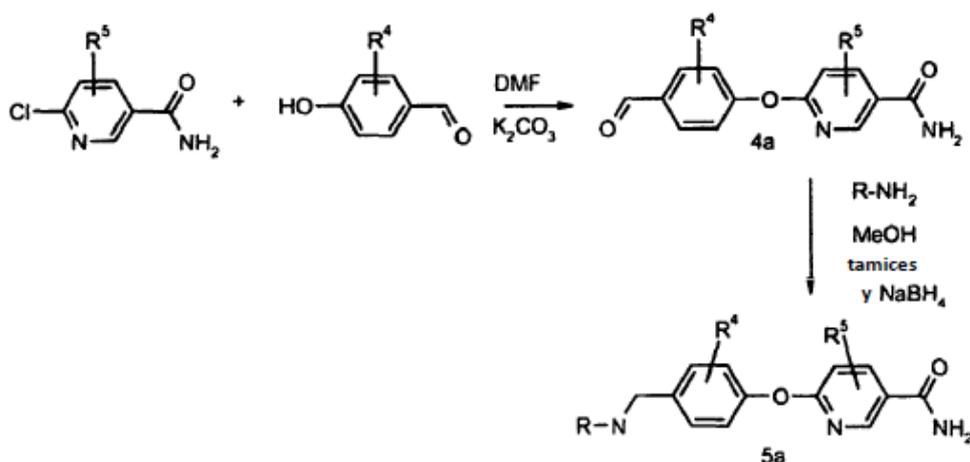
Se hace reaccionar 4-fluorobenzonitrilo opcionalmente sustituido con 4-hidroxibenzaldehído opcionalmente sustituido para lograr el éter, compuesto 3, en condiciones básicas. Las condiciones básicas incluyen el uso de bases seleccionadas de bases orgánicas e inorgánicas. Los ejemplos de bases inorgánicas útiles incluyen, a modo no taxativo, carbonato de potasio, hidruro de sodio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de calcio y carbonato de cesio. Los ejemplos de bases orgánicas incluyen, a modo no taxativo, hexametildisilazida de potasio, n-butillitio, hexametilfosforamida (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 preferida incluye el uso de carbonato de potasio en dimetilacetamida a temperaturas de alrededor de 60 a 100°C.

El compuesto de nitrilo de fórmula 3 se convierte en carboxamida 4 mediante procedimientos de hidrólisis conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, el compuesto de fórmula 3 se hace reaccionar con carbonato de potasio u otra base adecuada en presencia de peróxido de hidrógeno en un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo, DMSO o DMF. El compuesto amida resultante 4 se amina en forma reductora con una amina sustituida en forma adecuada. La aminación reductora puede realizarse en dos pasos o en uno solo dependiendo de la estabilidad de la imina intermedia. El compuesto 4 se hace reaccionar con una amina primaria o secundaria (se muestra la amina

primaria) en metanol como disolvente. Se pueden agregar filtros moleculares para mejorar la eficacia de la formación de imina. En una segunda etapa, se agrega el agente reductor, generalmente borohidruro de sodio u otro agente reductor hidruro, en la mezcla de la reacción. El desarrollo de la reacción puede monitorearse mediante TLC, HPLC, LC-MS u otra técnica analítica conocida por un experto en la técnica para determinar la terminación sustancial de cada etapa y la sincronización para la incorporación del siguiente reactivo. La aminación reductora del compuesto 4 deriva en el compuesto de fórmula 5, que es un compuesto de la invención. Se pueden preparar análogos de los compuestos 3 y 5 que tienen uno o más grupos R sustituyentes utilizando materiales de partida adecuadamente sustituidos o mediante interconversión de la funcionalidad sustituyente. Por ejemplo, un grupo R sustituyente inicial puede protegerse o desprotegerse adecuadamente para alcanzar el sustituyente R final deseado. En forma alternativa, un sustituyente R inicial puede convertirse mediante las reacciones de las etapas 1, 2 o 3 conocidas en otros sustituyentes R deseados.

Un protocolo alternativo ilustrado en el Esquema 2 muestra el uso del material de partida de carboxamida para preparar, por ejemplo, compuestos que tienen un anillo piridinilo B.

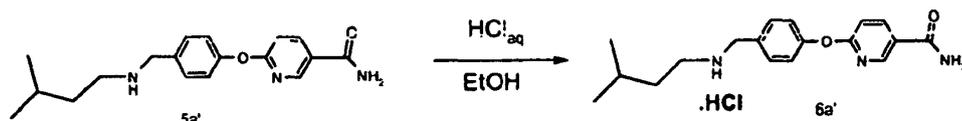
Esquema 2



El uso del material de partida carboxamida se prefiere particularmente para compuestos de la invención en el cual el anillo-B es un grupo piridinilo, piridazinilo, pirazinilo o pirimidinilo. La carboxamida puede incorporarse como parte del material de partida en el cual el sustituto para el anillo B está disponible para la venta o puede prepararse para determinados grupos como se describe en los ejemplos. Por ejemplo, el uso de piridina carboxamida, nicotinamida o análogos sustituidos de estas resulta en derivados o análogos sustituidos de compuestos de fórmula 4a o 5a, que también son compuestos de la presente invención. Las aminas primarias y secundarias son útiles para la aminación reductora para convertir el compuesto 4a en compuesto 5a. Los ejemplos de aminas útiles incluyen, a modo no taxativo, feniletilamina, 3-metilbutilamina, propilamina, isopropilamina, bencilamina e isopentilamina.

Los compuestos preparados por este y otros esquemas divulgados en la presente o conocidos por los expertos en la técnica pueden convertirse posteriormente en una sal de adición ácida como muestra por ejemplo, el Esquema 2A.

Esquema 2A

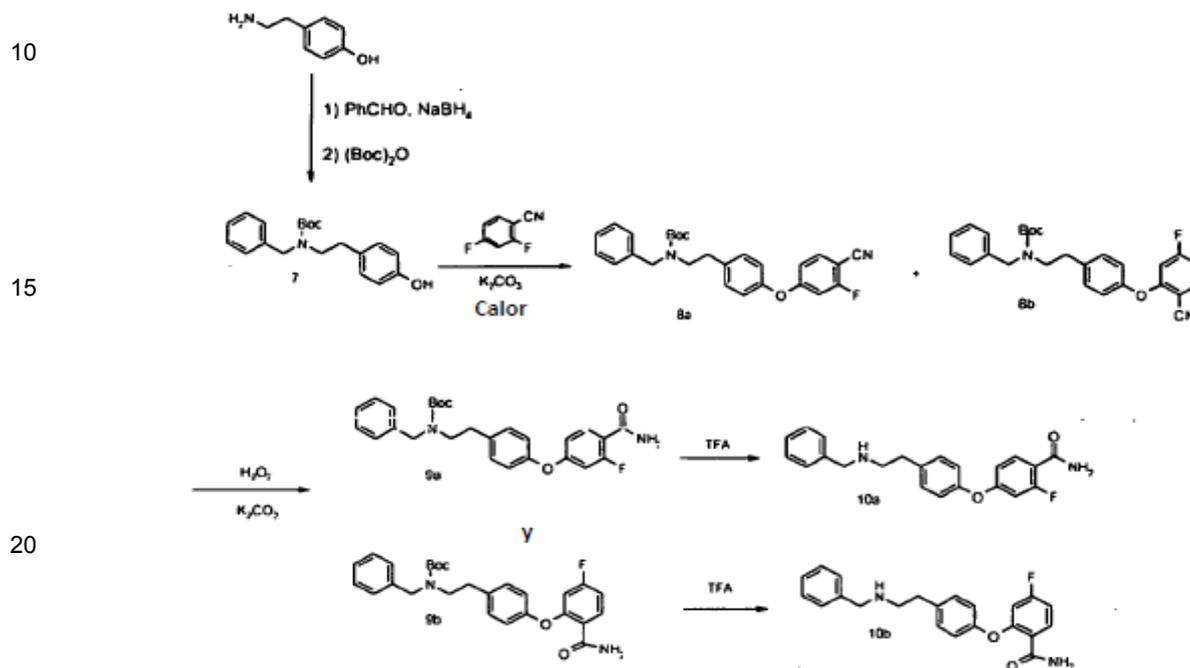


El Esquema 2A muestra la preparación de sal hidrocloreto (6a') del compuesto 5a del Esquema 2 en el cual RNH₂ es 3-metilbutilamina u otro grupo amina y R⁴ y R⁵ son hidrógeno. El compuesto 5a' se disuelve en etanol y se incorpora apenas un exceso (por ejemplo, 1,0 a 1,5 mo.ar equivalentes) de ácido clorhídrico 1N a temperaturas que oscilan entre 0°C y temperatura ambiente. Se puede dejar que la mezcla se cristalice con el tiempo con o sin enfriamiento o puede evaporarse para lograr una sal hidrocloreto, que posteriormente puede purificarse mediante trituración con un disolvente orgánico adecuado como tolueno, hexanos, dietiléter, o mezclas de estos. En forma alternativa un puede incorporarse HCl anhidro en forma de burbuja en una solución fría del compuesto 5a' hasta que la reacción se haya

completado o la solución se sature y la mezcla haya progresado de forma adecuada. Un experto en la técnica conoce los matices y las técnicas variadas para preparar, aislar y purificar sales de adición ácida y debería alcanzar resultados comparables utilizando los procedimientos adecuados para el sustrato particular sin experimentación indebida.

- 5 Un protocolo modificado para preparar compuestos de la invención se proporciona en el Esquema 3, en el cual una reacción de desplazamiento nucleofílica se lleva a cabo para formar la unión de éter hacia la etapa final de la síntesis en lugar del principio.

Esquema 3



25 En este protocolo, un aminofenol adecuadamente sustituido se amina en forma reductora con benzaldehído, que se sustituye opcionalmente como corresponde. La aminación reductora se logra en presencia de borohidruro de sodio u otro agente reductor y una base adecuada. En forma alternativa, y preferentemente, se utiliza terc-butil dicarbonato (Boc₂O) para lograr la protección de la amina libre incipiente como la amina Boc-protegida. El compuesto fenoxi resultante 7 posteriormente se hace reaccionar con una fuente de anillo B como, por ejemplo, fenilo o piridincarboxamida, benzonitrilo o piridina-nitrilo o sintón de estos. El acoplamiento de las fuentes de anillo A y B se realiza en condiciones básicas para lograr el éter 8a y 8b del ejemplo anterior. Cuando el producto acoplado sale como una mezcla de isómeros como en 8a y 8b, los isómeros pueden separarse o utilizarse directamente en la etapa siguiente. En la etapa siguiente, el grupo nitrilo, de estar presente como en el ejemplo actual, se hidroliza para obtener la carboxamida como se explicó anteriormente. El grupo protector puede eliminarse mediante el uso de ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético utilizando los procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. Un experto en la técnica sabe que se pueden preparar análogos adecuadamente sustituidos del compuesto de fórmula 10a o 10b comenzando con materiales de partida adecuadamente sustituidos o sustitutos de estos que pueden convertirse en los sustituyentes deseados.

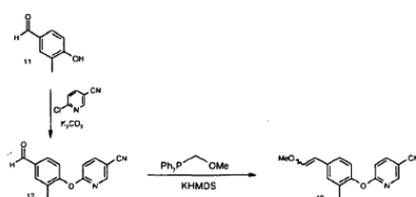
30

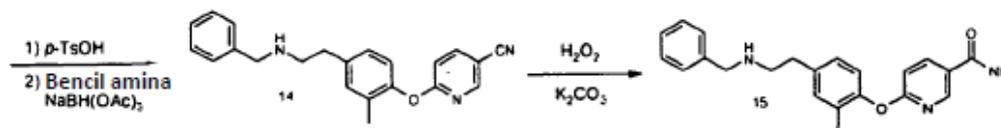
35

Los compuestos de fórmula I que tienen diferentes longitudes de la cadena alquilo en la cadena lateral amino pueden prepararse de una sola vez mediante reacciones de elongación de carbonilo. Un ejemplo es una reacción tipo Wittig modificada como muestra el Esquema 4.

40

Esquema 4

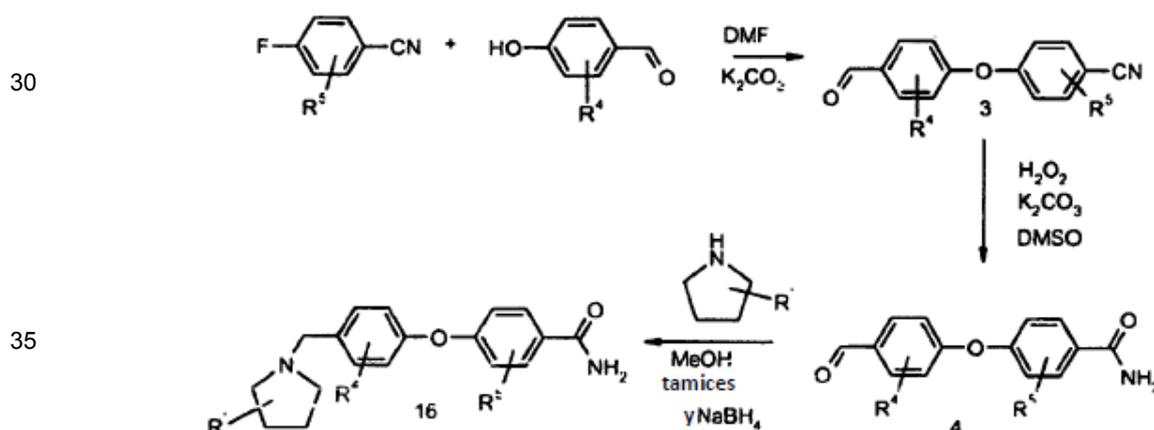




5 El protocolo del Esquema 4 y las variaciones conocidas de este permiten la manipulación de la cadena lateral amino para la longitud de cadena y/o sustituyentes. En este protocolo, 4-hidroxibenzaldehído opcionalmente sustituido, es decir, compuesto 11, reacciona con un benzonitrilo opcionalmente sustituido que tiene un grupo saliente adecuado, por ejemplo, halo, alquilsulfonilo, etc. El nicotinonitrilo 12 o un análogo de este se somete posteriormente a una
 10 reacción de elongación del carbonilo como por ejemplo, la reacción Wittig y sus variaciones (véase *Organophosphorus Agents in Organic Synthesis*. J. I. G. Cadogan, Ed., Academic Press London (1979); véase también. J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 3ª edición, Wiley Interscience, New York New York, (1995)). En el ejemplo dado, el aldehído 12 reacciona con metoximetiltrifenilfosfina (disponible de Aldrich chemical Company, Milwaukee, EE.UU) utilizando una base fuerte como, por ejemplo, n-butil litio, sec-butil litio y similares, para generar el carbanión incipiente. El vinilmetil éter resultante 13 se hidroliza utilizando un ácido fuerte como ácido p-toluensulfónico, HCl o ácido sulfúrico para generar el aldehído nuevo. El aldehído reacciona posteriormente con una amina adecuada seguido de la reacción para lograr el producto de aminación reductora 14. Los detalles de cada etapa en los esquemas representados en la presente invención se proporcionan en la sección experimental o pueden encontrarse en textos de síntesis orgánica de referencia o son conocidos por los expertos en la técnica. Algunas reacciones como la formación de especies ilida para la reacción Wittig y reacciones relacionadas funcionan mejor en temperaturas reducidas que oscilan de aproximadamente -10°C a aproximadamente -70°C. Otras reacciones funcionan mejor en temperaturas elevadas que oscilan de aproximadamente 30°C a aproximadamente 150°C y aún otras reacciones funcionan mejor a temperatura ambiente que oscila entre aproximadamente 15°C y aproximadamente 30°C.

20 Los compuestos de la invención en los cuales los grupos R¹ y R² se combinan mutuamente y con el átomo de nitrógeno para formar un heterociclo que contiene nitrógeno pueden prepararse, por ejemplo de conformidad con el Esquema 5.

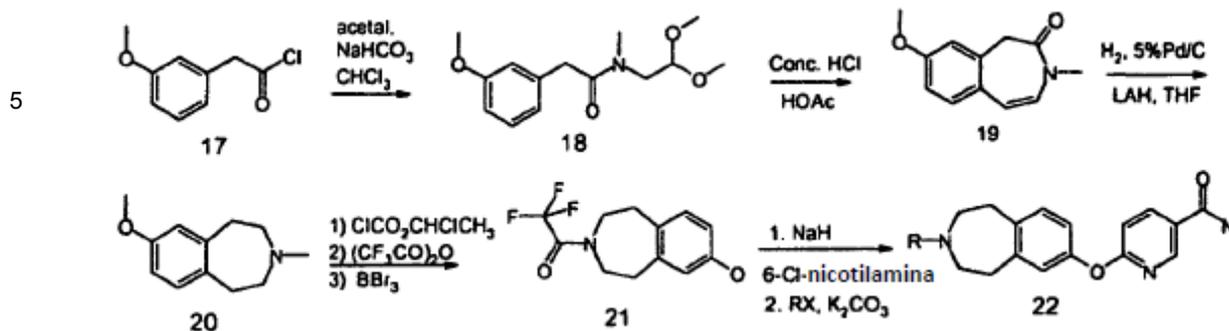
Esquema 5



30 De conformidad con el Esquema 5, la aminación reductora del aldehído con amina se realiza utilizando una amina cíclica que tiene el tamaño del anillo y/o sustituyentes deseados. Por ejemplo, la reacción de la amina cíclica opcionalmente sustituida del compuesto como por ejemplo, pirrolidina opcionalmente sustituida (como se muestra) con el aldehído 4 resulta en la formación del compuesto 16 que tiene R¹ y R² se combinan para formar la amina heterocíclica que contiene nitrógeno.

40 Los compuestos de fórmula I en la cual R¹ o R² se combinan con el anillo A para formar un heterociclo que contiene nitrógeno como se muestra en el siguiente Esquema 6.

Esquema 6

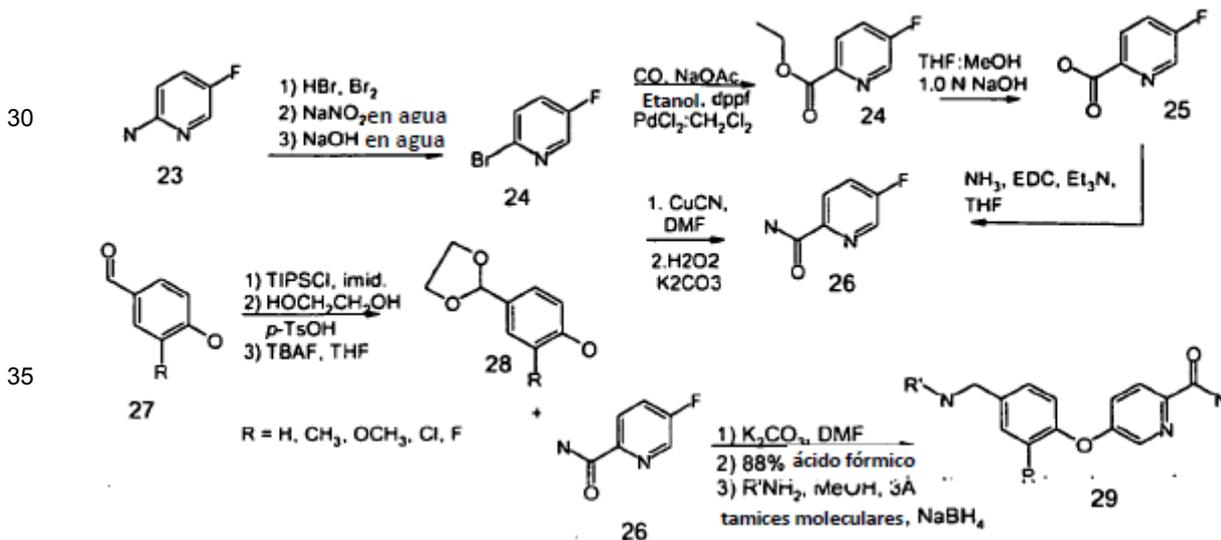


10

El esquema anterior muestra la preparación del anillo de benzodiazepina como un ejemplo representativo. Como se muestra, la reacción de cloruro de 3-metoxifenilacetilo (17) con metilamino acetaldehído dimetilacetal resulta en la formación del compuesto 18. El compuesto 18 se cicla con el compuesto 19 azepin 2-ona. El compuesto 19 se reduce al compuesto tetrahydrobenzo[d]diazepin-2-ona utilizando, por ejemplo, hidruro de aluminio y litio en THF o un 5% de paladio en carbono en acetato de etilo. El compuesto se desoxigena y se reduce al compuesto 20 tetrahydrobenzo[d]diazepina. El compuesto 20 se protege en primer lugar como trifluoroacetamida, demetilado con tribromuro de boro en un disolvente aprótico polar adecuado y posteriormente reacciona con 6-cloronicotinamida, por ejemplo, para formar el producto éter correspondiente. El grupo protector trifluoroacetamida se elimina mediante hidrólisis básica, es decir, amoníaco en metanol y la sustitución en el nitrógeno de azepina resulta en compuestos de la divulgación 22. Dichas sustituciones pueden realizarse utilizando una base como carbonato de sodio o potasio en presencia del electrófilo, es decir, haluro de alquilo, bencilo o arilo. Los procedimientos detallados para la práctica del protocolo, así como con otros protocolos ya descritos, pueden encontrarse en la sección experimental. También se pueden encontrar las etapas individuales de los protocolos divulgados en la bibliografía o son conocidas por los expertos en la técnica.

25 Los compuestos de fórmula I en los cuales el anillo B es un isómero posicional de piridina pueden prepararse como se muestra por ejemplo, en el Esquema 7.

Esquema 7

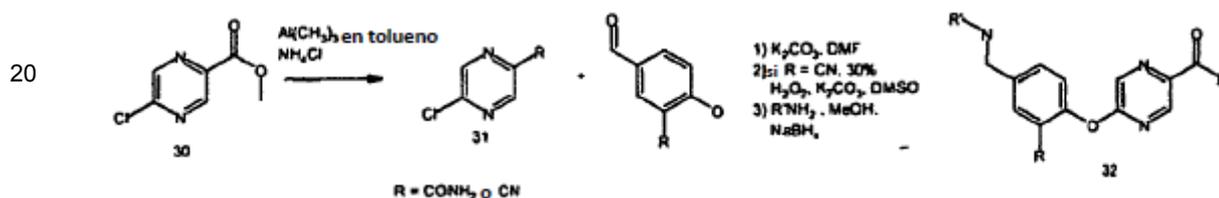


40 Como se mostró anteriormente, la diazotización seguida de la brominación de 2-amino-5-fluoropiridina (23) permite producir el compuesto 24 2-bromo-5-fluoropiridina. El compuesto 2-bromo-5-fluoropiridina se convierte en un derivado etoxicarbonilo mediante una reacción de hidroxycarbonilación seguida por la esterificación del grupo carboxílico incipiente. El experto en la técnica conoce la reacción de hidroxycarbonilación catalizada con paladio y se

divulga también en el texto de referencia de química orgánica general. Para una variante de la reacción de hidroxycarbonilación utilizando el grupo saliente triflato ver Sandro Sacchi and Alessandro Lupi, Palladium Catalyzed Hydroxycarbonylation of Vinyl and aryl Triflates: Synthesis of α , β -Unsaturated and Aromatic Carboxylic Acids, Tetrahedron Letters, Vol. 33, No. 27, pp. 3939-3942, (1992). El éster resultante puede hidrolizarse en el ácido, que se convierte posteriormente en la carboxamida mediante una reacción de acoplamiento facilitada por un agente de acoplamiento como EDCI, por ejemplo. En forma alternativa, el compuesto 2-bromo-5-fluoropiridina puede convertirse en nitrilo mediante la reacción con cianuro de cobre en un disolvente aprótico polar como DMF. El nitrilo posteriormente se hidroliza como se explicó anteriormente para producir la carboxamida 26 correspondiente. Un experto en la técnica sabe que las reacciones de cianuración catalizada de paladio utilizando cianuro de cobre, fuente de paladio y ligando están disponibles para lograr la reacción de cianuración previamente descrita con rendimientos similares o posiblemente mejores. El compuesto carboxamida 26 reacciona con 4-hidroxibenzaldehído sustituido o no sustituido protegido como el acetal 28. El producto de esterificación resultante se amina posteriormente en forma reductora con una amina en presencia de borohidruro de sodio u otro agente reductor adecuado para lograr el compuesto de la divulgación 29, como se muestra.

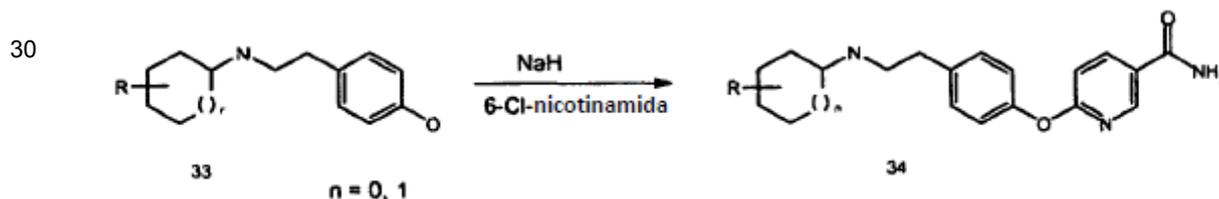
Los compuestos de fórmula 1 en los que el anillo B es pirazinilo pueden prepararse, por ejemplo, de conformidad con el Esquema 8 siguiente:

Esquema 8



Los compuestos en los que R¹ y/o R² son independientemente un grupo cíclico, es decir, un carbociclo monocíclico saturado o no saturado pueden prepararse como se muestra a continuación en el Esquema 9. El Esquema 9 se ve afectado mediante la reacción de la amina 33 y la incorporación del anillo A, con un halógeno-nicotinamida, por ejemplo, 6-cloronicotinamida o un halógeno-nicotinonitrilo para formar el compuesto de la invención 34.

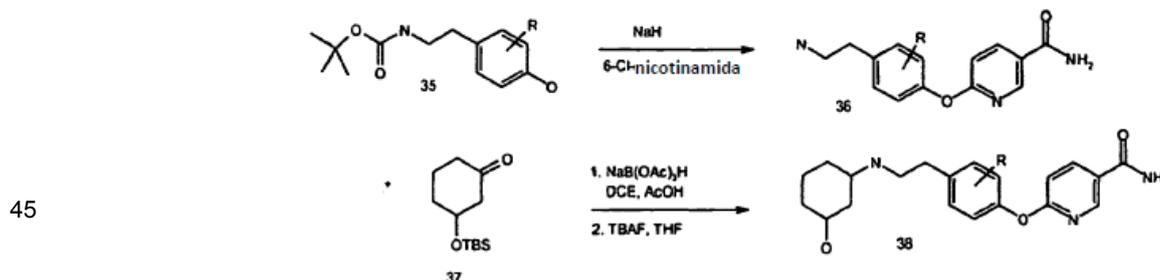
Esquema 9



En los casos en que se utiliza un halógeno-nicotinonitrilo, la hidrólisis del nitrilo resultante para formar el derivado de amina se ha divulgado anteriormente. La amina 33 se prepara mediante aminación reductora de 4-hidroxifenilacetaldehído y la respectiva amina. El fenilacetaldehído puede adquirirse o prepararse a partir del benzaldehído correspondiente mediante reacciones de elongación de carbonilo, es decir, mediante una reacción Wittig o una reacción Wittig modificada como se describió anteriormente.

En el Esquema 10 se muestra un protocolo alternativo.

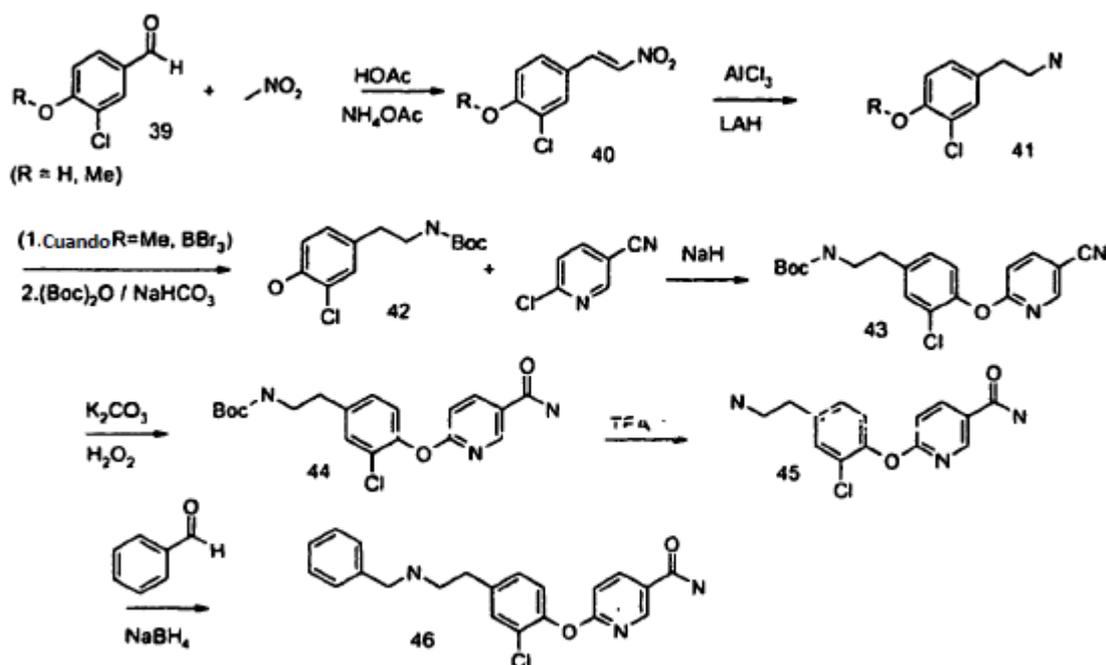
Esquema 10



Como se muestra en el Esquema 10, un sustrato de amina que tiene un anillo A, es decir, 4-hidroxifeniletilamina, se protege en la amina utilizando, por ejemplo, el grupo protector Boc u otros grupos protectores amino típicos. La amina Boc-prottegida 35 se acopla al componente B del anillo, es decir, 6-cloronicotinamida (mostrada) o nicotinonitrilo o benzonitrilo o un análogo o derivado de este. El producto acoplado posteriormente se desprotege y se amina en forma reductora con una cetona cíclica que tiene el grupo R¹ y /o R² deseado por la estructura y el alcance de fórmula I. para el ejemplo representado, 3-hidroxiciclohexanona 37 protegida con terc-butil-dimetil sililo (TBDMS) se hace reaccionar con la amina 36 que tiene los anillos A y B en su lugar, para formar el compuesto deseado de la divulgación A 38 tras la desilación.

Las condiciones de reacción preferidas para cada etapa de las reacciones o esquemas divulgados en la presente se proporcionan en la sección experimental o son conocidas por los expertos en la técnica o sugeridas en las publicaciones o comprobables con experimentación rutinaria mínima por un experto en la técnica siguiendo algunas o todas las enseñanzas divulgadas y/o mencionadas en la presente. Los sustituyentes como los grupos "R" y "R'" utilizados en los esquemas son a modo ilustrativo únicamente y no pretenden limitar el alcance del número y/o tipo de sustituyentes. Un experto en la técnica conoce los tipos de sustituyentes y sus multiplicidades que son adecuadas y/o posibles para una posición particular. En general, mientras que un sustrato o compuesto particular se utiliza a modo ilustrativo, no existe restricción a la viabilidad del esquema particular para otros compuestos dentro del ámbito de la invención salvo que así se indique.

Esquema 11



Se puede acceder a algunos compuestos de la divulgación mediante protocolos, como el Esquema 11. Por ejemplo, los compuestos de la invención que tienen grupos "y" diferentes al hidrógeno pueden accederse en forma más rápida mediante una adición de Michael de nitrometano en un aldehído, por ejemplo, el aldehído 39 que tiene los sustituyentes del anillo A deseados. El producto resultante se reduce para obtener la amina saturada. Cuando r es metilo, el producto 41 se desprotege por reacción con BBr₃, siguiendo los procedimientos aquí divulgados y/o conocidos por un experto en la técnica. La hidroxilamina resultante se protege opcionalmente por ejemplo mediante el uso de un grupo Boc para lograr el compuesto 42. El compuesto amino protegido 42 se hace reaccionar posteriormente con benzamida o nicotinonitrilo o nicotinamida adecuadamente sustituida para lograr un compuesto de la divulgación después del procesamiento como se describió anteriormente.

Método de uso de la invención

Como se indicó anteriormente, los compuestos de la presente divulgación son útiles en el bloqueo del efecto de

agonistas en receptores opiáceos μ , κ y/o δ . Como tal, la presente invención también proporciona un procedimiento para bloquear un receptor μ , κ o δ o una combinación de receptores (heterodímeros) en una persona lo que comprende administrar a dicha persona una dosis de bloqueo de receptor de un compuesto de la invención.

5 El término "dosis de bloqueo del receptor" como se utiliza en la presente significa una cantidad de un compuesto de la invención necesaria para bloquear un receptor μ , κ o δ o una combinación de receptores de estos (heterodímero) seguida por la administración a un mamífero que necesita el bloqueo de un receptor μ , κ o δ o combinación de receptores de estos (heterodímero).

10 Los compuestos de la divulgación o sus combinaciones son efectivos en un intervalo de dosificación amplio. Por ejemplo, las dosis diarias normalmente estarían en el intervalo de aproximadamente 0,05 y aproximadamente 250 mg/kg de peso corporal. En el tratamiento de personas adultas, se prefiere el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 100 mg/kg, en una dosis única o en dosis divididas. Sin embargo, se entenderá que la cantidad del compuesto realmente administrado será determinada por el médico en virtud de las circunstancias, que incluyen el trastorno a tratar, la elección del compuesto a administrar, la edad, el peso y la respuesta del paciente, la gravedad de sus síntomas y la vía de administración elegida. Por lo tanto, los intervalos de dosificación mencionados no pretenden limitar el alcance de la invención de forma alguna. Los compuestos pueden administrarse mediante varias vías, ya sea orales, transdérmicas, subcutáneas, intranasales, intramusculares e intravenosas.

20 Se ha demostrado que una variedad de funciones fisiológicas están sujetas o dependen de receptores μ , κ o δ o combinaciones de receptores (heterodímeros) en el cerebro. Como tales, los compuestos de la presente invención tienen la capacidad de tratar trastornos asociados con estos receptores o sus combinaciones, como trastornos de la alimentación, sobredosis opiácea, depresión, adicción al cigarrillo, alcoholismo, disfunción sexual, shock, ACV, lesiones en la columna vertebral y traumatismo encefálico. Se ha descubierto que los compuestos de la presente divulgación tienen una excelente actividad en el ensayo de unión de receptores opiáceos que mide la capacidad de los compuestos de bloquear los receptores μ , κ o δ o combinaciones (heterodímeros) de estos.

Ensayo de unión GTP- γ -S

30 Se desarrolló un formato de ensayo GTP- γ -S en base a un ensayo SPA en formatos de ensayo de receptores opiáceos (Emmerson et al., J. Pharm Exp Ther 278.1121.1996; Homg et al., Society for Neuroscience Abstracts. 434.6. 2000) y muscarínicos (DeLapp et al., JPET 289, 946. 1999) previos. Las membranas se volvieron a suspender en 20 mM de HEPES, 100 mM de NaCl, 5 mM de $MgCl_2$, 1 mM de DTT, y 1 mM de EDTA. Se agregaron cincuenta (50) mL de GTP- γ -[^{35}S], compuesto, solución de membana (20 microgramos/pocillo) y comprimidos de SPA revestidos con aglutinina de germen de trigo a placas de ensayo de 96 pocillos de fondo transparente. Se agregó GDP (200 mM) a la solución de membrana antes de su incorporación a las placas de ensayo. Las placas se sellaron e incubaron por cuatro horas a temperatura ambiente, luego se colocaron en un refrigerador por una noche para permitir que los comprimidos se asentaran. La estabilidad de la señal a 4°C se determinó como > a 60 horas. Las placas se calentaron a temperatura ambiente y se contabilizaron en un contador de centelleo Wallac Microbeta. Para los ensayos de antagonista, se incorporaron agonistas específicos con las siguientes concentraciones: (MOR) DAMGO 1 micromolar, (DOR) DPDPE 30 nM. (KOR) 1169593 300 nM. Kb se determinaron a través de la ecuación Cheng-Prusoff (véase Cheng and Prusoff, Biochem. Pharmacol. 22, 3099, 1973). Los resultados obtenidos para una muestra representativa de compuestos de la divulgación en el Ensayo de unión GTP- γ -S figuran en el siguiente tabla 1. Estos compuestos marcados con un asterisco (*) se proporcionan a modo de referencia únicamente y no forman parte de la invención.

Tabla 1

Compuesto #	Antagonismo In Vitro GTP- γ -S		
	μ (nM)	Kb (nM) Kappa	Delta (nM)
475 *	0,843	7,839	17,489
476 *	0,281	3,378	8,900
478 *	0,410	4,498	5,779

Cont.

Compuesto #	Mu (nM)	Antagonismo In Vitro GTP-γ-S	
		Kb (nM) Kappa	Delta (nM)
271 *	0,200	0,400	4,400
479 *	0,503	6,855	30,10
252 *	0,177	2,166	14,121
253 *	0,068	0,355	0,708
256 *	0,072	0,894	0,677

Unión de receptor Ex-Vivo

5 Para enlazar la afinidad de unión in vitro y la potencia antagonista con la eficacia y la potencia in vivo, los solicitantes han desarrollado un ensayo de unión de receptores ex vivo en el cerebro de rata. Este ensayo mide la diferencia en la asociación (unión) de un radioligando de receptores opiáceos no selectivos de alta afinidad (3H-diprenorfina) en el tejido cerebral aislado de animales que reciben vehículo frente al tratamiento de compuesto (menos unión de 3H-diprenorfina = mayor asociación de compuestos con receptores opiáceos). Los estudios que utilizan el ensayo de unión de receptores ex vivo demostraron una correlación positiva entre la actividad (potencia y duración de la actividad) que también se correlaciona con una eficacia de 24 horas en ratas sometidas a régimen promotor de la obesidad.

10 Procedimientos: un ensayo de unión ex vivo de receptores opiáceos mide la unión de 3H-diprenorfina (0,1-0,4 nM de radioligando de afinidad para receptores mu, delta y kappa) en el estrato/núcleo accumbens de la rata; una región del cerebro que contiene una alta densidad de receptores mu, delta y kappa, seguido de la administración oral de compuestos. En forma experimental, se administra una dosis de 7mg/kg, vía oral de compuesto o vehículo en ratas.

15 Seis horas después de la administración del compuesto, se sacrificaron los animales y el estrato/núcleo accumbens se aisló y homogeneizó en 10 volúmenes (peso/volumen) de solución reguladora de unión. El homogenato se utilizó posteriormente en un ensayo de unión de homogenato mediante el uso de una concentración de saturación de 3H-diprenorfina durante 30 minutos. La homogeneización y el ensayo se realizaron a 4°C, para minimizar el % la redistribución del compuesto en la porción de unión in vitro del ensayo. Los resultados se informan (Tabla 2) como %

20 de inhibición de la unión de diprenorfina, en base a la diferencia en la unión específica entre los animales tratados con compuesto y los animales de control tratados únicamente con vehículo.

Tabla 2

Compuesto de ejemplo No.	% de inhibición de [3H]-Diprenorfina de unión ex vivo a 6 horas
228 *	> 65%
309 *	> 60 %
271 *	> 40%
253 *	> 40%
481 *	83%
229 *	77%

Cont.

	% de inhibición de [3H]-Diprenorfina de unión ex vivo a 6 horas
Compuesto de ejemplo No.	7 mg/kg del compuesto de ensayo
420 *	75%
447 *	62%
263 *	62%
238 *	59%
446 *	55%
227 *	55%
405 *	55%
431 *	54%
294 *	50%
256 *	40%
272 *	79%
246 *	58%
240 *	38%
LY255582 *	>40%
Naltrexone® *	<40%

Ensayo de alimentación aguda (ensayo de obesidad de ratas)

5 La eficacia de los compuestos de la presente divulgación se ha verificado mediante los resultados de un ensayo de obesidad en ratas que figura en el Cuadro 3. Los resultados del ensayo demuestran que los compuestos de la presente invención lograron inhibir los receptores opiáceos en un nivel comparable con o superior a aquel alcanzado con un compuesto candidato clínico anterior LY255582 divulgado y reivindicado en la patente de los Estados Unidos 4,891,379.

Tabla 3

Compuesto de ejemplo No.	Dosis en µg/kg para lograr la inhibición efectiva
290 *	3
227 *	0,3
228 *	0,3

271 *	0,3	Cont.
263 *	≤3	
309 *	≤3	
253 *	≤3	
LY255582 *	1	
Naltrexona *	>10	

Ensayo de calorimetría indirecta

5 El consumo de energía durante veinticuatro horas (EE) y el cociente respiratorio (RQ) se midieron a través de calorimetría indirecta utilizando un sistema de calorimetría de circuito abierto (Oxymax, Columbus Instruments Int. Corp., EE.UU). RQ es la relación del volumen de CO₂ producido (VCO₂) y el volumen de O₂ consumido (VO₂). El EE se calculó como el producido del poder calorífico del oxígeno (CV) y VO₂ por kilogramo del peso corporal, en el cual CV = 3,815 1,232 (RQ). Las calorías totales consumidas se calcularon para determinar la utilización diaria de energía. Para calcular la proporción de proteína, grasa y carbohidrato que se utiliza durante un período de 24 horas, utilizamos la propuesta de Flatt (véase, Flatt JP 1991 Assessment of daily and cumulative carbohydrate and fat balances in mice. J Nutr Biochem 2:193-202) y las fórmulas así como también otras constantes derivadas (véase Elia M, Livesey G 1992 Energy expenditure and fuel selection in biological systems: the theory and practice of calculations based on indirect calorimetry and tracer methods. World Rev Nutr Diet 70:68-131). También se midió el consumo de alimentos en un período de 24 horas. La dosis mínima efectiva (MED) para la inhibición del consumo de alimentos se informó como la dosis más baja que causó una reducción en el consumo de alimentos que fue significativamente diferente a los controles tratados con vehículo. Los resultados obtenidos para una muestra de compuestos de la invención con el ensayo de calorimetría indirecta figuran en el siguiente Tabla 4.

Tabla 4

	Inhibición de ratas en régimen promotor de la obesidad	Equilibrio energético# de rata en régimen promotor de la obesidad
Compuesto de ejemplo	Dosis mínima efectiva (MED) mg/kg, p.o.	Dosis de muestra 3 mg/kg, p.o. kcal/kg/día
290 *	3	-65
227 *	0,3	-68
228 *	0,3	-81
271 *	0,3	-35
263 *	≤3	-56
309 *	≤3	-39
253 *	≤3	-19
LY255582 *	1	-36
Naltrexone® *	>10	No significativo

	Inhibición de ratas en régimen promotor de la obesidad	Equilibrio energético# de rata en régimen promotor de la obesidad
Compuesto de ejemplo	Dosis mínima efectiva (MED) mg/kg, p.o.	Dosis de muestra 3 mg/kg, p.o. kcal/kg/día
#Equilibrio energético = consumo calórico menos utilización (kcal/kg/día)		

El ensayo de calorimetría indirecta anterior muestra que la dosis mínima efectiva para inhibir el consumo de alimentos a un nivel significativamente diferente al nivel alcanzado con una dosis de control de vehículo fue comparable o mejor para compuestos de la presente invención en relación con un compuesto de referencia.

5 **Formulación**

Un compuesto de la divulgación se presenta preferentemente en la forma de una formulación farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable, un diluyente o excipiente y un compuesto de la invención. Dichas composiciones contendrán entre aproximadamente 0,1 por ciento en peso y aproximadamente 90,0 por ciento en peso del compuesto de la invención (ingrediente activo). Como tal, la presente invención también proporciona formulaciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y un vehículo, un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptables de este.

Al crear las composiciones de la presente divulgación, el ingrediente activo generalmente se mezclará con un vehículo, o será diluido por un vehículo, o encapsulado dentro de un vehículo que puede tener la forma de una cápsula, de una bolsa, papel u otro contenedor. Cuando el vehículo se utiliza como un diluyente, puede ser un material sólido, semi sólido o líquido que actúa como un vehículo, un excipiente o un medio para el ingrediente activo. Por lo tanto, la composición puede tener la forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas, bolsas, enjuagues, emulsiones, soluciones, jarabes, suspensiones, aerosoles (como un sólido o en un medio líquido) y cápsulas de gelatina blandas o duras.

Los ejemplos de vehículos, excipientes, y diluyentes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidón, goma de acacia, fosfato de calcio, alginatos, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, tragacanto, gelatina, jarabe, metilcelulosa, metil y propilhidroxibenzoatos, talco, estearato de magnesio, agua y aceite mineral. Las formulaciones también pueden incluir agentes humectantes, agentes emulsificadores y suspensores, agentes conservantes, endulzantes o saborizantes. Las formulaciones de la invención pueden prepararse para permitir una eliminación rápida, sostenida o demorada del ingrediente activo después de la administración al paciente mediante el empleo de procedimientos conocidos en la técnica.

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

Las composiciones se formulan preferentemente en una dosis por unidad, cada dosis contiene entre aproximadamente 1 y aproximadamente 500 mg, más especialmente entre 5 y aproximadamente 300 mg, de ingrediente activo. El término "dosis por unidad" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para seres humanos y otros mamíferos, cada unidad contiene una cantidad predeterminada de material activo calculado para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un vehículo farmacéutico adecuado.

Para ilustrar mejor el funcionamiento de la invención, se proporcionan los siguientes ejemplos de formulación. Los ejemplos son ilustrativos y no pretenden restringir el alcance de la invención.

35 **FORMULACIÓN I**

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

Compuesto	Cantidad por cápsula (mg)	Concentración en peso(%)
Ingrediente activo	250	55
Almidón seco	200	43

ES 2 392 200 T3

Compuesto	Cantidad por cápsula (mg)	Concentración en peso(%)
Estearato de magnesio	10	2

Estos ingredientes se mezclan y se colocan en cápsulas de gelatina duras en cantidades de 460mg.

FORMULACIÓN 2

Las cápsulas, cada una de las cuales contiene 20 mg de fármaco, se preparan de la siguiente manera:

5

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, se pasan por un tamiz US de malla no. 45 y se incorporan en una cápsula de gelatina dura.

FORMULACIÓN 3

10 Las cápsulas, cada una de las cuales contiene 100 mg de ingrediente activo, se preparan de la siguiente manera:

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

Estos ingredientes se mezclan y colocan en una cápsula de gelatina vacía.

FORMULACIÓN 4

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

Compuesto	Cantidad por cápsula (mg)	Concentración en peso (%)
Ingrediente activo	10	10
Almidón	45	45
Celulosa microcristalina	35	35

ES 2 392 200 T3

Compuesto	Cantidad por cápsula (mg)	Concentración en peso (%)
Polivinilpirrolidona (como 10% de solución en agua)	4	4
Almidón de carboximetil de sodio	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 por un tamiz US con una malla no. 45 y se mezclan. La solución de polivinilpirrolidona se mezcla con los polvos resultantes que posteriormente se pasan por un tamiz US de malla no. 14. El gránulo So producido se seca a una temperatura entre 50-60°C y se pasa a través de un tamiz US de malla no. 18. El almidón de carboximetil de sodio, el estearato de magnesio y el talco, previamente tamizados con un tamiz US de malla no. 60 se agregan posteriormente a los gránulos, que después de mezclarse, se comprimen en una tableteadora para obtener comprimidos de 100mg.

FORMULACIÓN 5

Se puede preparar una fórmula de comprimidos utilizando los siguientes ingredientes:

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

10

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

FORMULACIÓN 6

Las suspensiones, cada una de las cuales tiene 5mg de fármaco por 5ml de dosis se preparan de la siguiente manera:

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

Compuesto	Cantidad por 5mL de suspensión (ml)
Agua	q.s. en 5mL

El fármaco pasa a través de un tamiz US de malla no.43 y se mezcla con carboximetilcelulosa sódica y jarabe para formar una pasta suave. La solución de ácido benzoico, sabor y color se diluyen con parte del agua y se incorporan a la pasta mediante agitación. Se agrega agua suficiente para producir el volumen necesario.

5 FORMULACIÓN 7

Una solución en aerosol se prepara con los siguientes componentes:

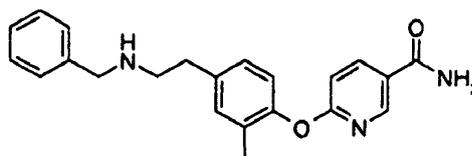
Compuesto	Concentración en peso (porcentaje)
Ingrediente activo	0,25 Cont.
Etanol	29,75
Carburante 22	70,0
(clorodifluorometano)	

El compuesto activo se mezcla con etanol y la mezcla se incorpora en una porción de Carburante 22, se enfría a 30°C y se transfiere a un dispositivo de llenado. La cantidad requerida posteriormente se incorpora a un contenedor de acero inoxidable y se diluye con la cantidad restante de carburante. Las unidades de válvula se adaptan posteriormente al contenedor.

Los ejemplos marcados con un asterisco (*) se proporcionan a modo de referencia únicamente y no forman parte de la invención.

Ejemplo 221 *

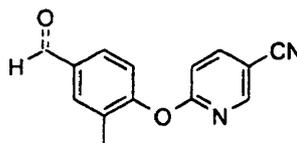
15 6-[4-(2-Bencilamino-etil)-2-metil-fenoxi]-nicotinamida



Etapa 1

6-(4-Formil-2-metil-fenoxi)-nicotinonitrilo

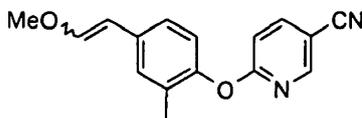
20



25 Combinar 4-hidroxi-3-metil-benzaldehído (401 mg, 2,94 mmol), K₂CO₃ (570 mg, 4,12 mmol) y 6-cloronicotinonitrilo (408 mg, 2,94 mmol) en DMF (6 ml), y calentar a 100°C. Después de 4 horas enfriar a temperatura ambiente y verter la mezcla en agua. Extraer la fuente acuosa con EtOAc. Secar la fuente orgánica sobre Na₂SO₄ y eliminar el solvente. Secar al vacío a 45°C durante la noche para obtener el compuesto del título (680 mg, 97%). ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 9,99 (s, 1H), 8,43 (d, 1H, J= 2,5 Hz), 7,97 (dd, 1H, J= 2,5 y 8,8 Hz), 7,84 (bs, 1H), 7,80 (dd, 1H, J= 2,5 y 8,8 Hz), 7,22 (d, 1H, J= 8,4 Hz), 7,11 (d, 1H, J= 8,4 Hz), 2,24 (s, 3H).

Etapa 2

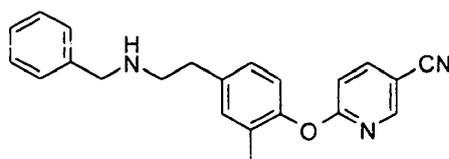
6-[4-(2-Metoxi-vinil)-2-metil-fenoxi]-nicotinonitrilo



- 5 Suspendir el cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (1,14 g, 3,34 mmol) en THF (11 mL) bajo N₂ y enfriar la mezcla a 0 °C, incorporar lentamente KHMDs 0,5M en tolueno (6,7 mL, 3,34 mmol) y mezclar a 0°C durante 30 minutos. Enfriar la mezcla a -78 °C e incorporar una solución de aldehído de la etapa 1 anterior (663 mg, 2,78 mmol) en THF (2 mL). Calentar la mezcla lentamente a temperatura ambiente, y mezclar durante 1 hora. Incorporar agua y extraer la capa acuosa con Et₂O. Secar la capa orgánica sobre MgSO₄. Eliminar el solvente y purificar mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: gradiente de EtOAc/hexano 10/90 a 20/80) para obtener el compuesto del título (530 mg, 76%). Electro vaporizar MS M+1 ión = 267, ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz, mezcla de isómeros): 8,47-8,45 (m, 2H), 7,92-7,86 (m, 2H), 7,50-7,45 (m, 1H), 7,15-6,93 (m, 8H), 6,14 (d, 1H, J= 7,1 Hz), 5,79 (d, 1H, J= 13,2 Hz), 5,20 (d, 1H, J= 7,1 Hz), 3,78 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,10 (s, 3H).

15 Etapa 3

6-[4-(2-Bencilamino-etil)-2-metil-fenoxi]-nicotinonitrilo



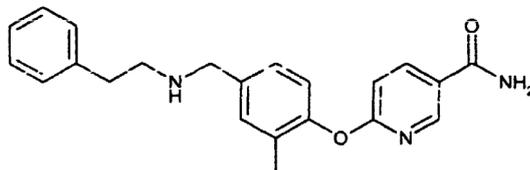
- 20 Combinar el compuesto del Ejemplo 221, etapa 2 (6-[4-(2-metoxi-vinil)-2-metil-fenoxi]-nicotinamida) (125 mg, 0,50 mmol) y p-TsOH (9 mg, 0,05 mmol) en i-PrOH (0,7 mL) y H₂O (0,7 mL). Calentar la mezcla en reflujo durante 4 horas. Enfriar la mezcla de reacción hasta que esté aproximadamente a temperatura ambiente. Incorporar NaHCO₃ (sat.) y extraer la capa acuosa con Et₂O. Secar la capa orgánica sobre MgSO₄ para proporcionar un aceite (120 mg). Disolver el aceite (66 mg) en 1,2-DCE (3,2 mL) y adherir bencilamina (40 μL), AcOH (97 μL) y NaBH(OAc)₃ (119 mg), revolver la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Diluir con CH₂Cl₂ e incorporar NaHCO₃ saturado, extraer la capa acuosa con CH₂Cl₂, combinar las capas orgánicas y secar sobre Na₂SO₄. Eliminar el solvente y purificar mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: EtOAc/hexano 75/25) para proporcionar el compuesto del título (16 mg). Electro vaporizar MS M+1 ión = 344, ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 8,45 (d, 1H, J= 2,5 Hz), 7,89 (dd, 1H, J= 2,5 y 8,9 Hz), 7,35-7,23 (m, 5H), 7,13-7,07 (m, 2H), 7,00-6,94 (m, 2H), 3,82 (s, 2H), 2,92 (t, 2H, J= 7,4 Hz), 2,82 (t, 2H, J= 7,4 Hz), 2,10 (s, 3H).

Etapa 4

- 35 Combinar nitrilo, 6-[4-(2-bencilamino-etil)-2-metil-fenoxi]-nicotinonitrilo (compuesto del Ejemplo 219, etapa 3) (13 mg, 0,04 mmol), H₂O₂ (5 μL) y K₂CO₃ (3 mg, 0,02 mmol) en DMSO (0,2 mL), y revolver la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Incorporar agua y extraer la capa acuosa con EtOAc, secar la capa orgánica sobre Na₂SO₄ y eliminar el solvente. Purificar mediante cromatografía ultrarrápida (eluyente: CHCl₃/0,5% EtOH/0,05% NH₄OH para proporcionar el compuesto del título (7 mg, 52%). Electro vaporizar MS M+1 ion = 362, ¹H-NMR (metanol-d₄, 300 MHz): 8,59 (d, 1H, J= 2,5 Hz), 8,24 (dd, 1H, J= 2,5 y 8,0 Hz), 7,33-7,21 (m, 5H), 7,15-7,07 (m, 2H), 6,98-6,93 (m, 2H), 3,78 (s, 2H), 2,83 (s, 4H), 2,09 (s, 3H).

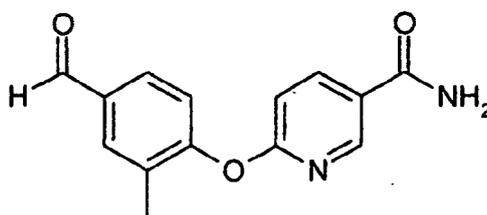
Ejemplo 222 *

Síntesis de 6-[2-Metil-4-(fenetilamino-metil)-fenoxi]nicotinamida



Etapa 1

5 Síntesis de 6-(4-Formil-2-metil-fenoxi)-nicotinamida



Una solución de 4-hidroxi-3-metilbenzaldehído (1,0 equivalente) en DMF (solución 0,2 M) se trató con K_2CO_3 (1,5 equivalente) y 6-cloronicotinamida (1,0 equivalente). La mezcla de reacción se colocó dentro de un horno microondas y posteriormente se irradió durante 5 min. Al concluir la reacción, la mezcla se enfrió, se vertió en H_2O y se extrajo con acetato de etilo, y las capas orgánicas combinadas se lavaron dos veces con agua y salmuera. Después de secar los extractos sobre sulfato de magnesio y evaporarse al vacío el producto en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice utilizando $CHCl_3$: 7% de EtOH: 0,7% de NH_4OH para proporcionar el compuesto del título como un sólido.

15 40% de rendimiento

1H NMR (CD_3OD , 200 MHz) δ : 9,94 (s, 1H), 8,59 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,29 ($J = 8,8, 2,6$ Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,80 (dd, $J = 8,4, 1,8$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 2,22 (s, 3H). ^{13}C NMR (CD_3OD , 200 MHz) δ : 191,6, 167,3, 165,3, 157,2, 147,6, 140,0, 134,1, 133,4, 132,2, 129,5, 125,0, 122,7, 111,6, 16,8,

Etapa 2

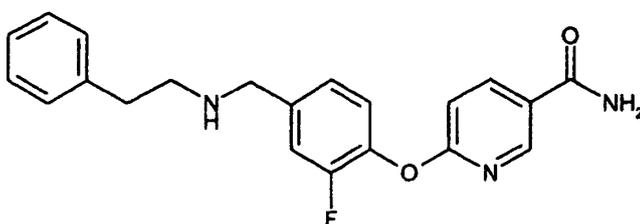
20 Una mezcla de aldehído la etapa 1 anterior (1 equivalente), fenetilamina (1 equivalente), filtros moleculares 4A (10% en peso) en metanol (0,1 M) se agitó durante la noche bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Al día siguiente se agregó $NaBH_4$ (5 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas. La reacción puede monitorearse mediante electrovaporización MS. La mezcla de reacción se filtró y el solvente se evaporó para obtener un residuo, que se purificó mediante SCX o cromatografía ultrarrápida.

25 99% de rendimiento

1H NMR (CD_3OD , 200 MHz) δ : 8,60 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 8,24 (dd, $J = 8,9, 2,7$ Hz, 1H), 7,30 (dd, $J = 8,6, 1,6$ Hz, 2H), 7,27 (d, $J = 17,5$ Hz, 3H), 7,22 (d, $J = 14,2$ Hz, 3H), 7,02-6,93 (m, 2H), 3,77 (s, 2H), 2,85 (s, 4H), 2,12 (s, 3H). ^{13}C NMR (CD_3OD , 200 MHz) δ : 168,2, 165,5, 150,7, 147,4, 139,5, 139,4, 136,6, 131,2, 130,3, 128,2, 128,1, 127,1, 125,8, 124,3, 121,4, 109,7, 52,2, 49,9, 35,2, 14,9,

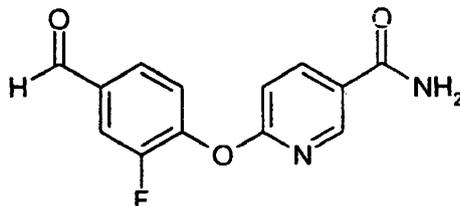
30 MS (APCI): ($M^+ + 1$) 362,2,**Ejemplo 223***

Síntesis de 6-[2-Fluoro-4-(fenetilamino-metil)-fenoxi]nicotinamida



Etapa 1

Síntesis de 6-(2-Fluoro-4-formil-fenoxi)-nicotinamida



- 5 Utilizando un procedimiento similar al del Ejemplo 221 etapa 1, y utilizando 4-hidroxi-3-fluorobenzaldehído se preparó el compuesto anterior con un 38% de rendimiento
 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 9,99 (s, 1H), 8,52 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,25 (dd, $J = 8,6, 2,4$ Hz, 1H), 7,76-7,71 (m, 2H), 7,47-7,40 (m, 1H), 7,14 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H).
 MS (Electrovaporización): (M^+ +1) 261,1.

10 Etapa 2

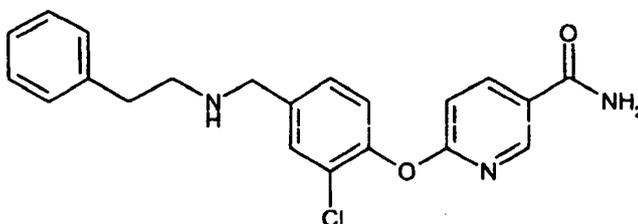
El compuesto del Ejemplo 221 etapa 1 se aminó en forma reductora con fenetilamina utilizando procedimientos similares a los anteriormente descritos para proporcionar el compuesto del título con 8% de rendimiento

- $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 200 MHz) δ : 8,57 (dd, $J = 2,4, 0,8$ Hz, 1H), 8,27 (dd, $J = 8,6, 2,4$ Hz, 1H), 7,32-7,14 (m, 9H), 7,08 (dd, $J = 8,6, 0,8$ Hz, 1H), 3,79 (s, 2H), 2,84 (s, 4H).
 15 $^{13}\text{C NMR}$ (CD_3OD , 200 MHz) δ : 168,7, 165,3, 154,9 (d, $^1J_{\text{CF}} = 246,5$), 147,6, 139,9, 139,8, 139,2 (d, $^3J_{\text{CF}} = 6,2$), 128,7, 128,5, 127,1, 126,3, 124,9 (d, $^3J_{\text{CF}} = 3,4$), 123,9, 116,7 (d, $^2J_{\text{CF}} = 18,6$), 110,3, 52,4, 50,4, 35,8.
 MS (Electrovaporización): (M^+ +1) 366

Ejemplo 225*

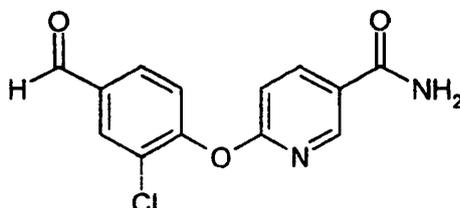
Síntesis de 6-[2-Cloro-4-(fenetilamino-metil)-fenoxi]nicotinamida

20



Etapa 1

Síntesis de 6-(2-Cloro-4-formil-fenoxi)-nicotinamida



25

7,4 % de rendimiento

- $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 200 MHz) δ : 9,95 (s, 1H), 8,56 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 8,34-8,28 (m, 1H), 8,05 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,92 (dd, $J = 8,4, 1,8$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,20-7,15 (m, 1H).
 30 MS (Electrovaporización): (M^+ +1) 277,2

Etapa 2

El compuesto del Ejemplo 225 etapa 1 se aminó en forma reductora con fenetil amina utilizando procedimientos similares a los anteriormente descritos para proporcionar el compuesto del título con 87% de rendimiento.

^1H NMR (CD_3OD , 200 MHz) δ : 8,57 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,27 (dd,

$J = 8,6, 2,4$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,34-7,18 (m, 8H), 7,05 (dd, $J = 8,6, 0,5$ Hz, 1H), 3,78 (s, 2H), 2,83 (s,

5 4H).

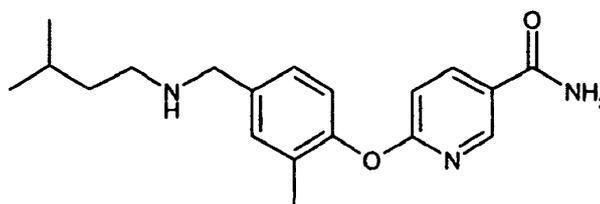
^{13}C NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ : 168,6, 165,3, 148,6, 147,6, 140,0, 139,9, 139,0, 130,5, 128,7, 128,6, 128,5, 127,2,

126,3, 125,3, 124,0, 110,5, 52,2, 50,4, 35,7,

MS (APCI): ($\text{M}^+ + 1$) 382,1.

Ejemplo 227*

10 Síntesis de 6-[2-Metil-4-(3-metil-Butilamino-metil)-fenoxi]nicotinamida



Utilizando el aldehído del Ejemplo 222 etapa 1, y utilizando 3-metilbutilamina en lugar de fenetilamina se logra el compuesto del título.

15 99% de rendimiento

^1H NMR (CD_3OD , 200 MHz) δ : 8,58 (dd, $J = 2,6, 0,7$ Hz, 1H); 8,22 (dd, $J = 8,4, 2,2$ Hz, 1H); 7,28 (s, 1H); 7,22 (dd, $J = 8,0, 1,8$ Hz, 1H); 7,01-6,90 (m, 2H); 3,73 (s, 2H); 2,63 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H); 2,59 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H); 2,11 (s, 3H); 1,67-1,51 (m, 1H); 1,48-1,36 (m, 2H); 0,89 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H).

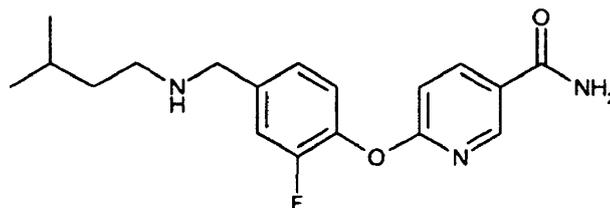
^{13}C NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 166,2, 164,9, 149,4, 146,4, 138,3, 137,0, 130,2, 129,5, 125,9, 122,8, 120,7, 109,4,

20 52,7, 46,9, 38,2, 25,1, 21,7, 15,3,

MS (APCI): ($\text{M}^+ + 1$) 328,1.

Ejemplo 228*

Síntesis de 6-[2-Fluoro-4-(3-metil-butilamino-metil)-fenoxi]nicotinamida



25

Utilizando el compuesto del Ejemplo 223, etapa 1, y utilizando 3-metilbutilamina, el compuesto del título se preparó mediante aminación reductora como se describió anteriormente. 99% de rendimiento ^1H NMR (CD_3OD , 200 MHz) δ : 8,58 (dd, $J = 2,7, 0,8$ Hz, 1H), 8,28 (dd, $J = 8,6, 2,4$ Hz, 1H), 7,30-7,21 (m, 3H), 7,09 (dd, $J = 8,9, 0,8$ Hz, 1H), 3,77 (s, 2H), 2,65-2,57 (m, 2H), 1,70-1,53 (m, 1H), 1,49-1,38 (m, 2H), 0,91 (d, $J = 6,4$ Hz, 7H).

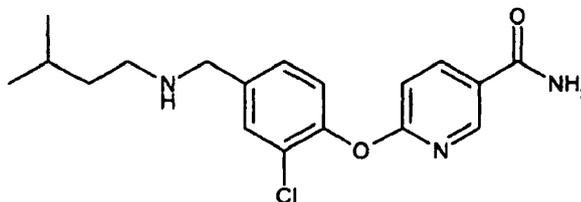
30 ^{13}C NMR (CD_3OD , 200 MHz) δ : 168,7, 165,3, 154,9 (d, $^1J_{\text{CF}} = 246,2$), 147,7, 139,8, 139,6, 139,4 (d, $^3J_{\text{CF}} = 6,2$), 125,4,

124,9 (d, $^3J_{\text{CF}} = 3,4$), 123,9, 116,7 (d, $^2J_{\text{CF}} = 18,9$), 110,3, 52,7, 38,6, 26,5, 22,1,

MS (APCI) : ($\text{M}^+ + 1$) 332,1

Ejemplo 229*

Síntesis de 6-[2-Cloro-4-(3-metil-Butilamino-metil)-fenoxi]nicotinamida



Utilizando el compuesto del Ejemplo 225, etapa 1, y utilizando 3-metilButilamina, se logra el compuesto del título.
73% de rendimiento.

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 200 MHz) δ : 8,57 (dd, $J = 2,4, 0,8$ Hz, 1H), 8,28 (dd, $J = 8,6, 2,4$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,36 (dd,

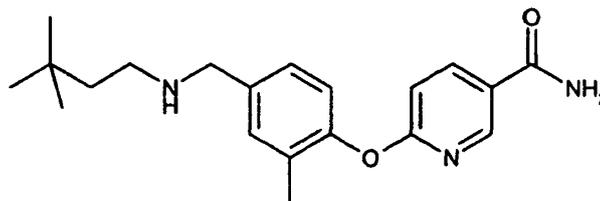
$J = 8,3, 1,9$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,06 (dd, $J = 8,9, 0,8$ Hz, 1H), 3,78 (s, 2H), 2,62 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 1,63 (hep, $J = 6,7$ Hz, 1H), 1,49-1,38 (m, 2H), 0,91 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) δ : 167,2, 163,9, 147,2, 146,3, 138,4, 137,6, 129,1, 127,1, 123,9, 122,6, 109,1.

MS (APCI): ($\text{M}^+ + 1$) 348,1

Ejemplo 238*

Síntesis de 6-[4-[(3,3-Dimetil-Butilamino)-metil]-2-metil-fenoxi]-nicotinamida



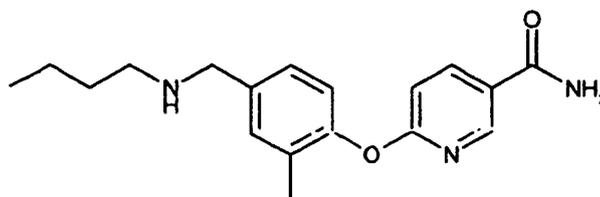
La reacción del compuesto del Ejemplo 222, etapa 1 y 3,3-dimetil-Butilamina siguiendo el procedimiento del Ejemplo 222, etapa 2 logra el compuesto del título.
61% de rendimiento.

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 200 MHz) δ : 8,60 (dd, $J = 2,4, 0,5$ Hz, 1H), 8,24 (dd, $J = 8,9, 2,7$ Hz, 1H), 7,29-7,21 (m, 2H), 7,01 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,93 (dd, $J = 8,9, 0,8$ Hz, 1H), 3,74 (s, 2H), 2,67-2,59 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,51-1,43 (m, 2H), 0,92 (s, 9H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) δ : 168,2, 165,5, 150,7, 147,5, 139,4, 136,7, 131,3, 130,3, 127,1, 124,32, 121,4, 109,6, 52,6, 44,7, 42,7, 29,1, 28,5, 14,9.

Ejemplo 240*

Síntesis de 6-(4-Butilaminometil-2-metil-fenoxi)-nicotinamida



La aminación reductora del compuesto del Ejemplo 222, etapa 1 y Butilamina siguiendo el procedimiento del Ejemplo 222, etapa 2, logra el compuesto del título con 56% de rendimiento.

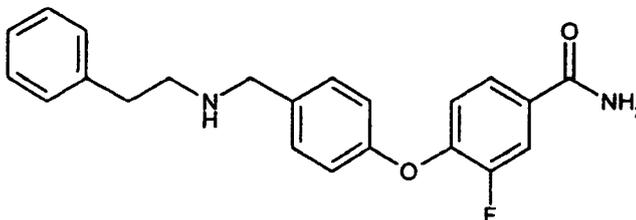
$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 200 MHz) δ : 8,61 (dd, $J = 2,7, 0,8$ Hz, 1H), 8,25 (dd, $J = 8,9, 2,7$ Hz, 1H), 7,29-7,20 (m, 2H), 7,00 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,93 (dd, $J = 8,9, 0,8$ Hz, 1H), 3,73 (s, 2H), 2,63-2,55 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,65-1,46 (m, 2H), 1,41-1,24 (m, 2H), 0,93 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) δ : 167,3, 164,6, 149,8, 144,6, 138,4, 135,9, 130,3, 129,3, 126,2, 123,4, 120,4, 108,7, 51,5, 30,2, 19,2, 14,0, 12,0.

MS (APCI): ($\text{M}^+ + 1$) 314,2

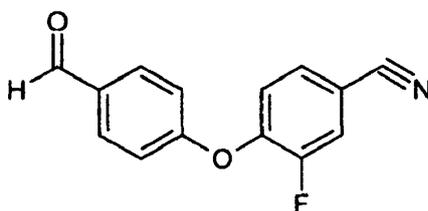
Ejemplo 243*

Síntesis de 3-Fluoro-4-[4-(fenetilamino-metil)-fenoxi]-benzamida



5 Etapa 1

Síntesis de 3-Fluoro-4-(4-formil-fenoxi)-benzonitrilo



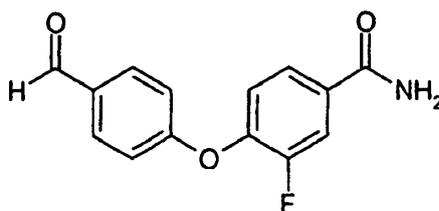
10 La reacción de desplazamiento básico de 4-hidroxi benzaldehído y 3,4 difluorobenzonitrilo utilizando carbonato de potasio en DMF anhidro a temperaturas de reflujo logra el compuesto anterior.
32% de rendimiento

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 9,92 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,76 (dd, $J = 10,2, 1,8$ Hz, 1H), 7,64-7,58 (m, 1H), 7,34 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H).

MS (APCI): ($\text{M}^+ - 1$) 240,0.

15 Etapa 2

Síntesis de 3-Fluoro-4-(4-formil-fenoxi)-benzamida



20 Hidrólisis del compuesto de la etapa 1 utilizando peróxido de hidrógeno y carbonato de potasio en DMSO como se describió anteriormente logra el compuesto anterior con 99% de rendimiento.

^1H NMR (CD_3OD , 200 MHz) δ : 9,89 (s, 1H), 7,94-7,89 (m, 2H), 7,84-7,74 (m, 2H), 7,32-7,23 (m, 1H), 7,12 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H).

MS (APCI): ($\text{M}^+ + 1$) 260,1

Etapa 3

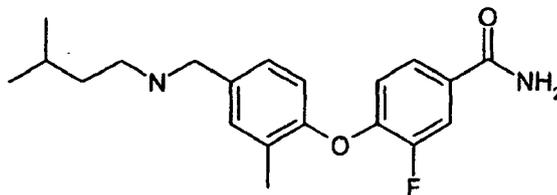
25 La reacción of fenetilamina y el compuesto del Ejemplo 243, etapa 2 bajo aminación reductora logra el compuesto del título.

47% de rendimiento.

30 ^1H NMR (CD_3OD , 200 MHz) δ : 11,68 (dd, $J = 11,5, 2,0$ Hz, 1H), 11,52 (ddd, $J = 8,5, 1,8, 1,0$ Hz, 1H), 11,03-10,74 (m, 7H), 10,61-10,47 (m, 3H), 5,65 (s, 2H), 4,25 (s, 4H). ^{13}C NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ : 167,8, 154,4, 152,2 (d, $^1J_{\text{CF}} = 247,0$), 146,4 (d, $^2J_{\text{CF}} = 11,4$), 138,6, 134,1, 128,9, 128,8, 127,3, 127,2, 124,9, 123,2 (d, $^3J_{\text{CF}} = 3,7$), 118,8, 116,9, 115,2 (d, $^2J_{\text{CF}} = 19,7$). 51,2, 49,0, 34,2.

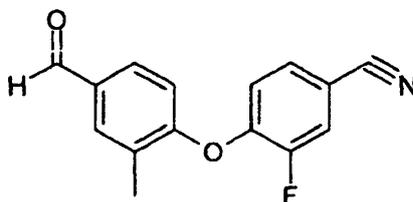
Ejemplo 246*

Síntesis de 3-Fluoro-4-{2-metil-4-[(3-metil-Butilamino)-metil]-fenoxi}-benzamida



Etapa 1

- 5 Síntesis de 3-Fluoro-4-(4-formil-2-metil-fenoxi)-benzonitrilo

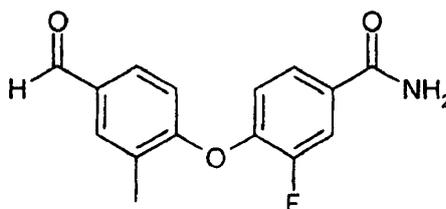


38% de rendimiento.

- 10 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 9,95 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,71 (dd, $J = 8,3, 1,6$ Hz, 1H), 7,53 (dd, $J = 9,9, 1,9$ Hz, 1H), 7,47-7,43 (m, 1H), 7,02 (t, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 2,37 (s, 3H).
 $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 189,9, 157,4, 152,0 (d, $^1J_{\text{CF}} = 252,1$), 146,9 (d, $^2J_{\text{CF}} = 11,0$), 132,2, 132,0, 129,0, 128,7, 128,6, 120,3, 120,0, 119,9 (d, $^3J_{\text{CF}} = 1,4$), 116,7, 116,3 (d, $^3J_{\text{CF}} = 2,3$), 107,1 (d, $^2J_{\text{CF}} = 8,1$), 15,0.

Etapa 2

- 15 Síntesis de 3-Fluoro-4-(4-formil-2-metil-fenoxi)-benzamida



88% de rendimiento.

- 20 $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 200 MHz) δ : 9,87 (s, 1H), 7,84-7,82 (m, 2H), 7,77-7,68 (m, 2H), 7,14 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,87 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 2,37 (s, 3H).
 MS (Electrovaporización): ($\text{M}^+ + 1$) 274,0

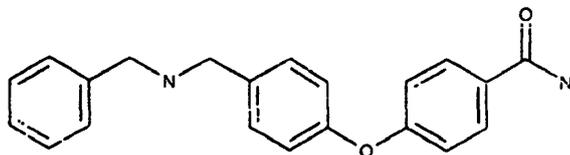
Etapa 3

La reacción de 3-metilbutilamina y el compuesto del Ejemplo 246, etapa 2 bajo condiciones de aminación reductora logra el compuesto del título.

- 25 68% de rendimiento
 $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 200 MHz) δ : 7,76 (dd, $J = 11,6, 1,6$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,19 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,89-6,75 (m, 2H), 3,71 (s, 2H), 2,64-2,56 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,68-1,51 (m, 1H), 1,48-1,37 (m, 2H), 0,90 (d, $J = 6,5$ Hz, 6H).
 $^{13}\text{C NMR}$ (CD_3OD , 200 MHz) δ : 167,2, 150,8 (d, $^1J_{\text{CF}} = 245,8$), 150,9, 146,6 (d, $^2J_{\text{CF}} = 11$), 134,5, 130,0, 127,6, 127,2 (d, $^3J_{\text{CF}} = 5,5$), 125,7, 122,5 (d, $^3J_{\text{CF}} = 3,1$), 117,2, 116,0, 114,4 (d, $^2J_{\text{CF}} = 19,6$), 50,9, 45,2, 36,4, 24,5, 20,0, 13,0,
 30 MS (Electrovaporización): ($\text{M}^+ + 1$) 345,4.

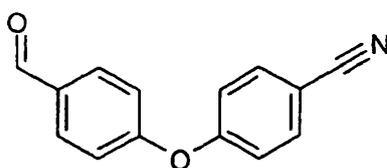
Ejemplo 247*

4-(4-Bencilaminometilfenoxi)-benzamida



Etapa 1

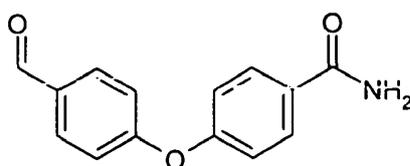
5 4-(4-Formil-fenoxi)-benzonitrilo



Combinar 4-fluorobenzonitrilo (3,96 g, 32,7 mmol), 4-hidroxibenzaldehído (3,99 g, 32,7 mmol.), dimetil acetamida (100 mL), y carbonato de potasio (6,8 g, 49 mmol), mezclar y calentar a 130 °C. Después de 18 horas enfriar a temperatura ambiente, parcialmente eliminar el solvente al vacío, y diluir con 100 mL de agua. Extraer la solución acuosa con éter dietílico (3 x 150 mL), lavar la fase orgánica con agua (2 x 100 mL), y salmuera (100 mL). Secar la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, filtrar, y concentrar al vacío. Purificar mediante un sistema Biotage Flash 40L, utilizando un gradiente: 5:95 hexanos/acetato de etilo en 50:50 hexanos/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (3,6 g, 49%) como un sólido blanco: ¹H NMR (cloroformo-d): 9,95 (s, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,68 (d, 2 H), 7,14 (m, 4H).

Etapa 2

4-(4-Formil-fenoxi)-benzamida



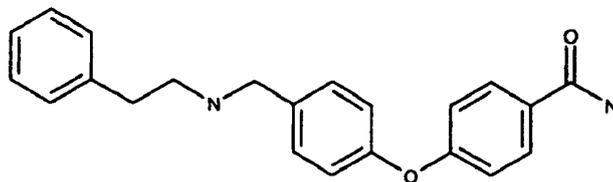
[0146] Combinar 4-(4-Formil-fenoxi)-benzonitrilo (3,6 g, 16,1 mmol), dimetilsufóxido (25 mL), carbonato de potasio (2,1 g, 15,2 mmol) y 3 mL de 30% de solución de peróxido de hidrógeno. Mezclar por 18 horas a temperatura ambiente. Diluir con 100 mL de agua, extraer con acetato de etilo (3 x 100 mL). Lavar la fase orgánica con 100 mL de agua, y 50 mL de salmuera. Secar la fase orgánica sobre sulfato de sodio, filtrar, y concentrar al vacío. Purificar mediante un sistema Biotage Flash 40L utilizando 75:25 hexanos/acetato de etilo como solvente de disolución para proporcionar 3,0 g (77%) del compuesto del título: es NMR (cloroformo-d): 9,95 (s, 1H), 7,88 (m, 4H), 7,12 (m, 4H), 5,29-5,14 (br m, 2 H).

Etapa 3

Combinar 4-(4-Formil-fenoxi)-benzamida del Ejemplo 247, etapa 2 (0,1 g, 41 mmol), bencilamina (0,040 g, 0,38 mmol). Filtros moleculares 4 A (1 g) en metanol (5 mL), y mezclar por 18 horas a temperatura ambiente. Incorporar borohidruro de sodio (0,058 g, 1,52 mmol), agitar 66 horas a temperatura ambiente. Filtrar a través de 5 g de columna SCX, eluyendo en primer lugar con 1:1 diclorometano/metanol. Eliminar los primeros lavados, posteriormente diluir con 1:1 diclorometano/amoníaco 2M en metanol. Recolectar los eluyentes y concentrar al vacío. Purificar mediante cromatografía centrífuga, en una placa de sílice de 2 mm, eluyendo con 90:10:1 de hidróxido de diclorometano/etanol/amonio para proporcionar el compuesto del título (0,058 g, 46%): Espectro de masa (aerosol de iones): m/z = 333,06 (M+1); ¹H NMR (DMSO-d₆): 7,82 (m, 3H). 7,39-7,18 (m, 8H). 7,02-6,97 (m, 4H), 3,67-3,66 (2s, 4H).

Ejemplo 248 *

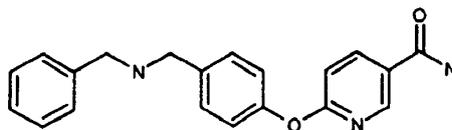
4-(4-Fenetilaminometilfenoxi)-benzamida



5 Combinar 4-(4-Formil-fenoxi)-benzamida (del Ejemplo 247, etapa 2) (0,39 g, 1,6 mmol), fenetilamina (0,15 g, 1,2 mmol), 20 mL de metanol y 2 g de filtros moleculares 3A, y mezclar a temperatura ambiente bajo nitrógeno por 5 horas. Incorporar borohidruro de sodio (0,18 g, 4,8 mmol), y mezclar a temperatura ambiente durante 18 horas a temperatura ambiente. Filtrar la mezcla de reacción a través Celite, y absorber sobre gel de sílice. Purificar mediante un sistema Biotage Flash 40S, eluyendo con 95:5:0,5 de hidróxido cloroformo/etanol/amonio para proporcionar 0,27 g (93%) del compuesto del título: Espectro de masa (aerosol de iones): $m/z = 347,28$ (M+1); HPLC Tiempo de retención: 6,01 min (Método HPLC en este experimento y otros: 5:95-95:5 ACN/0,1% de TFA en agua durante 10 minutos utilizando una columna Zorbax de 15 cm, ejecutando un detector ultravioleta a 1 mL/minuto, a 254 nm).

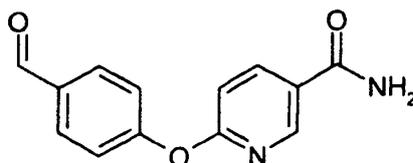
Ejemplo 249*

15 6-[4-(Bencilamino-metil)-fenoxi]-nicotinamida



Etapa 1

6-(4-Formil-fenoxi)-nicotinamida



20 Combinar 6-cloronicotinamida (4,53 g, 28,9 mmol), 4-hidroxibenzaldehído (3,5 g, 28,9 mmol), carbonato de potasio (6 g, 43,4 mmol), y dimetilformamida (200 mL). Calentar la mezcla de reacción a 130 °C bajo nitrógeno, y mezclar por 18 horas. Diluir la mezcla de reacción con 200 mL de agua, extraer con éter dietílico (4 x 100 mL) y dicloroetano (2 x 100 mL). Combinar los orgánicos, y secar sobre sulfato de magnesio. Filtrar, y concentrar al vacío. Absorber el residuo en sílice, y purificar mediante un sistema Biotage Flash 40L (eluir con 50:50 hexanos/acetato de etilo hasta 100% de acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (3,2 g, 46%): $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): 10,0 (s, 1 H), 8,59 (d, 1H), 8,26-8,22 (dd, 1 H), 7,98-7,95 (m, 2H), 7,10-7,07 (d, 1 H), 6,15-5,65 (br m, 2H).

30 Etapa 2

35 Combinar 6-(4-Formil-fenoxi)-nicotinamida (0,097 g, .4 mmol) en 5 mL de metanol con bencilamina (0,4 mmol), y 1 g de filtros moleculares 3 Å. Mezclar durante 18 horas. Incorporar borohidruro de sodio (0,076 g, 2 mmol), y mezclar por 18 horas. Descargar las reacciones a través de 5 g de una columna SCX, primero lavar con 1:1 cloroformo/metanol, posteriormente lavar con 1:1 cloroformo/ amoníaco 2 M en metanol. Absorber material recogido en sílice, después purificar mediante un sistema Combiflash 16x de ISCO® (utilizar 10 g de cartucho de sílice y eluir con 98:2:2 de hidróxido de cloroformo/etanol/amonio, gradiente a 90:10:1 de hidróxido de cloroformo/etanol/amonio). $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): 8,58 (d, 1 H), 8,22 (m, 1 H). 8,0 (s, 1 H), 7,46 (s, 1H), 7,27-7,38 (m. 6 H), 7,20 (m, 1 H) 7,02-7,08 (m, 3 H), 3,67-3,68 (d. 4 H). TLC R_f (90:10:1 de hidróxido cloroformo/etanol/amonio):

0,31,

Los siguientes Ejemplos se sintetizaron en forma similar al Ejemplo 249:

Nombre del ejemplo		Espectrómetro de masas (M+)	HPLC temperatura ambiente, min	% de pureza
252*	6-{4-[(3-Trifluorometil-bencilamino)-metil]-fenoxi}-nicotinamida	364	0,87	99
253*	6-{4-[(2-Thiofen-2-il-etilamino)-metil]-fenoxi}-nicotinamida	353	0,78	99
256*	6-(4-{[2-(3-Fluoro-fenil)-etilamino]-metil}-fenoxi)-nicotinamida	366	0,83	100
263*	6-{4-[(3,3-Dimetil-Butilamino)-metil]-fenoxi}-nicotinamida	328	5,87	97,2
271*	6-{4-[(3-Metil-Butilamino)-metil]-fenoxi}-nicotinamida	314	5,79	99
272*	6-;4-[(2-Ciclohexil-etilamino)-metil]-fenoxi}-nicotinamida	354	6,05	96

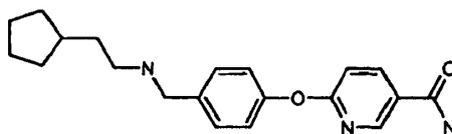
Los siguientes Ejemplos se sintetizaron en forma similar al Ejemplo 248:

Nombre del ejemplo		Espectrómetro de masas (M+)	HPLC temperatura ambiente, min	% de pureza
290*	4-(4-Pentilaminometil-fenoxi)-benzamida	351	0,84	95,5
294*	4-(4-{[2-(4-Fluoro-fenil)-etilamino]-metil}-fenoxi)-benzamida	365	6,02	99,8

5

Ejemplo 309*

6-{4-[(2-Ciclopentil-etilamino)-metil]-fenoxi}-nicotinamida



- 10 Combinar 6-(4-formil-fenoxi)-nicotinamida (0,61 g, 2,54 mmol) con 2-Ciclopentil-etilamina (0,38 g, 3,3 mmol), 2 g de filtros moleculares 3 Å, y 10 mL de metanol. Mezclar por 18 horas bajo nitrógeno. Incorporar borohidruro de sodio (0,5 g, 13,2 mmol), y mezclar durante 24 horas. Filtrar a través de Celite, remover el solvente al vacío. Partir el residuo entre agua (50 mL) y acetato de etilo (100 mL). Secar la fase orgánica (sulfato de sodio), filtrar, y concentrar al vacío. Absorber en sílice, y purificar en un sistema de 100g de ISCO® (eluyendo con entre 95:5:5 y 90:10:1 de hidróxido de cloroformo/etanol/amonio) para proporcionar 0,45 g del producto. Tiempo de retención HPLC: 5,93 min
- 15

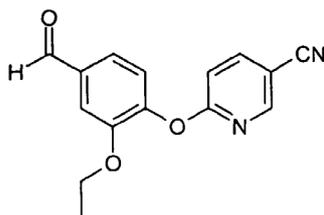
(98,7% de pureza), ESMS (M+): 340,

Procedimientos generales e Intermedios

Procedimiento general para las sustituciones aromáticas nucleófilas

- 5 Disolver el aldehído correspondiente (1 equiv), 6-cloronicotinonitrilo (1 equiv.) y K_2CO_3 (2,5 equiv.) en DMF anhidro (0,2 M) y calentar a aproximadamente 110 °C bajo nitrógeno por cerca de 1 hora (La reacción puede monitorearse por tlc). Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo (3x50 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío (se puede agregar tolueno para ayudar a la evaporación DMF). La mezcla bruta se purifica mediante cromatografía ultrarrápida utilizando hexanos/acetato de etilo (4:1) como eluyente.

- 10 6-(2-Etoxi-4-formil-fenoxi) nicotinonitrilo

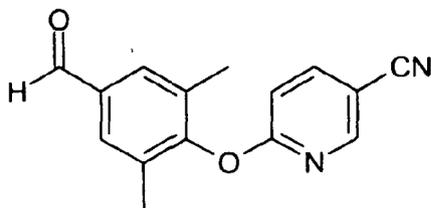


90% de rendimiento.

- 15 1H NMR ($CHCl_3-d_3$) δ : 9,95 (s, 1H, CHO), 8,37 (dd, 1H, J = 2,6, 0,7 Hz), 7,90 (dd, 1H, J = 8,8, 2,6 Hz), 7,50-7,33 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,10 (dd, 1H, J = 8,8, 0,7 Hz), 4,03 (q, 2H, J = 7,0 Hz), 1,14 (t, 3H, J = 7,0 Hz).
 ^{13}C NMR ($CHCl_3-d_3$) δ : 190,9, 164,9, 151,3, 151,7, 146,8, 142,1, 135,0, 124,8, 123,1, 116,6, 112,0, 111,6, 104,3, 64,4, 14,3.

6-(2,6-Dimetil-4-formil-fenoxi) nicotinonitrilo

20

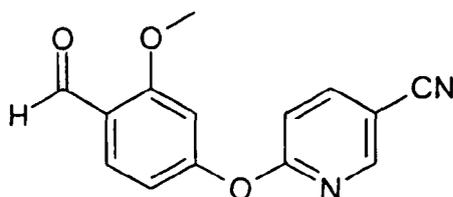


88% de rendimiento.

- 25 1H NMR ($CHCl_3-d_3$) δ : 9,93 (s, 1H, CHO), 8,37 (dd, 1H, J = 2,4, 0,7 Hz), 7,92 (dd, 1H, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,64 (s, 2H), 7,09 (dd, 1H, J = 8,8, 0,7 Hz), 2,14 (s, 6H).
 ^{13}C NMR ($CHCl_3-d_3$) δ : 191,3, 164,2, 154,4, 152,2, 142,5, 134,0, 132,0, 130,4, 116,5, 111,1, 104,3, 16,4.

6-(5-Metoxi-4-formil-fenoxi) nicotinonitrilo 12% de rendimiento.

30



- 1H NMR ($CHCl_3-d_3$) δ : 10,38 (s, 1H, CHO), 8,44 (dd, 1H, J = 2,7, 0,7 Hz), 7,92 (dd, 1H, J = 2,7, 8,8 Hz), 7,84 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,05 (dd, 1H, J = 8,8, 0,7 Hz), 6,78 (m, 2H), 3,89 (s, 3H).
 ^{13}C NMR ($CHCl_3-d_3$) δ : 187,4, 163,7, 162,2, 157,8, 151,0, 141,6, 129,2, 121,5, 115,4, 112,7, 111,5, 104,2, 104,0,

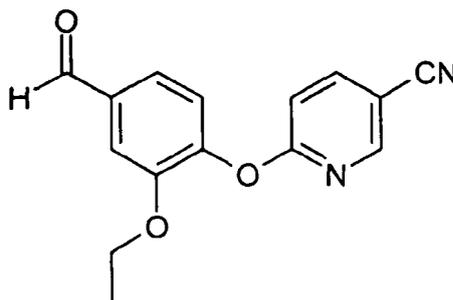
54,9.

Procedimiento general: sustitución aromática nucleófila de 6-cloronicotinamida

5 Una solución de 4-hidroxi-3-metilbenzaldehído (1,0 equiv.) en DMF (solución 0,2 M) se trató con K_2CO_3 (1,5 equiv.) y 6-cloronicotinamida (1,0 equiv.). La mezcla de reacción se colocó dentro de un horno microondas y posteriormente se irradió durante 5 min. Al concluir la reacción, la mezcla se enfrió, se vertió en H_2O y se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron dos veces con agua y salmuera. Después de secar los extractos sobre sulfato de magnesio y evaporarse al vacío el producto en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice utilizando $CHCl_3$: 7% de EtOH 7%: 0,7% de NH_4OH para proporcionar el compuesto del título como un sólido.

6-(4-Formil-2,5-dimetil fenoxi) nicotinamida

10



38% de rendimiento.

15 1H NMR (MeOH- d_4) δ : 9,90 (s, 1H, CHO), 8,51 (dd, 1H, $J = 2,6, 0,7$ Hz), 8,25 (dd, 1H, $J = 8,8, 2,6$ Hz), 7,68 (s, 2H), 7,10 (dd, 1H, $J = 8,8, 0,7$ Hz), 2,14 (s, 6H).

MS (Electrovaporización): 271,0 (M+1).

Procedimiento general: aminación reductora

20 Una mezcla de aldehído (1 equiv), amina (1 equiv), filtros moleculares 4 Å (1000% en peso) en metanol (0,1 M) se agitó durante la noche bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Al día siguiente se agregó $NaBH_4$ (5 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas. La reacción puede monitorearse mediante electrovaporización MS. La mezcla de reacción se filtró y el solvente se evaporó para proporcionar un residuo que se purificó mediante SCX o cromatografía ultrarrápida de acuerdo a cada caso.

Procedimiento general: hidrólisis de nitrilo en carboxamida

25 Una solución del nitrilo correspondiente (1,0 equiv.) en DMSO (solución 0,2 M) se trató con K_2CO_3 (0,5 equiv.) y 33% de H_2O_2 (1,0-2,0 equiv.) a 0 °C. La reacción se siguió mediante TLC y se agregó más H_2O_2 de ser necesario. Después de 12 horas, la reacción se vertió en H_2O y se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron dos veces con agua y salmuera. Después de secarse en sulfato de sodio y evaporarse al vacío el producto en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice utilizando el eluyente adecuado (generalmente cloroformo/etanol/ NH_4OH , 92,3/7/0,7) para proporcionar el compuesto del título como un sólido.

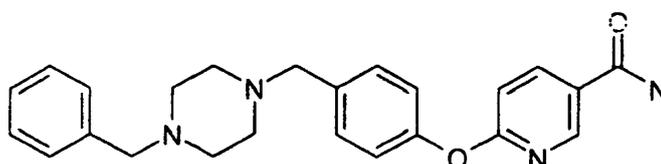
Procedimiento general: Sal de Metanosulfonato

30 Una solución del compuesto orgánico correspondiente (1,0 equiv.) en THF (solución 0,1 M) se trató con ácido metanesulfónico (1 equiv.) para proporcionar la sal de sulfonato luego de la purificación.

Ejemplo 332*

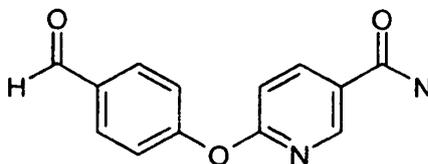
6-[4-(4-Bencil-piperazin-1-ilmetil)-fenoxi]-nicotinamida

35



Etapa 1

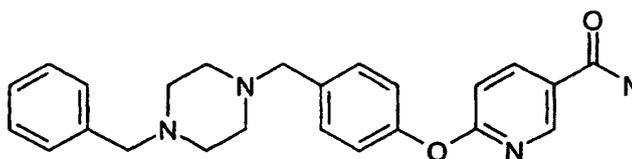
6-(4-Formil-fenoxi)-nicotinamida



- 5 Combinar 4-hidroxi benzaldehído (7,201 g, 59,0 mmol), 6-cloronicotinamida (9,605 g, 57,5 mmol), y carbonato de potasio (19,86 g, 143,7 mmol) en dimetilacetamida (190 mL). Mezclar y calentar a 130 °C. Después de 18 horas enfriar a temperatura ambiente y diluir con agua (600 mL). Extraer la capa acuosa con acetato de etilo (3 x 500 mL). Lavar los extractos combinados de acetato de etilo con agua (1x) y salmuera (1 x), en forma sucesiva, secar en sulfato de magnesio anhidro, filtrar, y concentrar. Purificar mediante cromatografía de gel de sílice (1:1 acetato de etilo:hexanos → acetato de etilo) para proporcionar 6,852 g (49%, 90% puro) del compuesto del título como un sólido blanco: Espectro de masa (electrovaporización): $m/z = 243,0$ (M+1); $^1\text{H NMR}$ (metanol- d_4): 9,97 (s, 1H), 8,70 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 8,36 (dd, 1H, $J = 2,4, 8,8$ Hz), 8,06-8,02 (m, 2H), 7,42-7,37 (m, 2H), 7,19 (d, 1H, $J = 9,3$ Hz).

Etapa 2

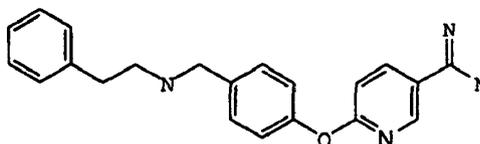
6-[4-(4-Bencil-piperazin-1-il metil)-fenoxil]-nicotinamida



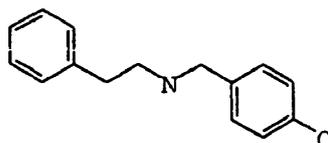
- 15 Combinar 6-(4-formil-fenoxi)-nicotinamida (de la etapa 1 anterior) (0,300 g, 1,24 mmol) y 1-bencilpiperazina (0,35 mL, 2,01 mmol) en metanol (12 mL) y mezclar a temperatura ambiente. Después de 15 horas, incorporar borohidruro de sodio (0,108 g, 2,85 mmol) y mezclar. Después de 1 hora, filtrar con precipitado blanco y secar al vacío para proporcionar 0,283 g (57%) del compuesto del título como un sólido blanco: Espectro de masa de alta resolución (electrovaporización): m/z calc para $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_2$ 403,2134, encontrado en 403,2128; $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): 8,63 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz), 8,27 (dd, 1H, $J = 2,4, 8,3$ Hz), 8,05 (s br, 1H), 7,50 (s br, 1H), 7,39-7,23 (m, 7H), 7,15-7,06 (m, 3H), 3,48 (m, 4H), 2,41 (s br, 8H).

Ejemplo 380*

- 25 6-[4-(Fenilaminometil)fenoxi]nicotinamida



Parte A: 4-(Fenilaminometil)fenol



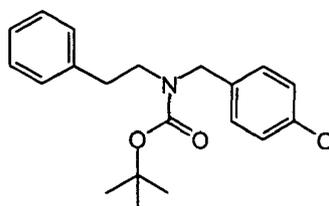
- 30 Disolver 4-hidroxibenzaldehído (1,00 g, 8,12 mmol) en metanol (40,6 mL). Incorporar filtros moleculares 3A y fenilamina (1,02 mL, 8,12 mmol). Mezclar a temperatura ambiente durante 17 horas. Incorporar NaBH_4 (0,341 g, 9,01 mmol). Después de cinco horas filtrar y concentrar. Purificar mediante una columna SCX de 10 g SCX lavando con metanol y eluyendo con NH_3 2,0 M en metanol para proporcionar el compuesto del título como un sólido

ES 2 392 200 T3

blanquecino: HRMS calc para $C_{15}H_{18}NO$ 228,1388 (M+H), encontrado en 228,1387, hora 0,74 min, MS TOF ES^+ 228,1 (M+H)⁻: HPLC [YMC-Pack Pro C-18 (150 x 4,6 mm, S-5 micrón), acetonitrilo en agua que contiene 0,01% HCl concentrado a 1,0 mL/min, 30-99% durante 19 min], t_R = 1,4 min., 1000% de pureza.

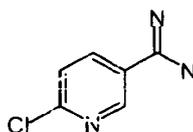
Parte B: terc-butiléster del ácido (4-Hidroxibencil)fenetilcarbámico

5



Suspender 4-(fenetilaminometil)fenol (0,750 g, 3,30 mmol) en diclorometano (10 mL). Incorporar una solución de $(BOC)_2O$ (1,08 g, 4,95 mmol) en diclorometano (6,5 mL). Enfriar con NaOH 1,0 N (75 mL) después de 19 horas. Extraer con diclorometano (2 x 200 mL). Lavar la capa orgánica con salmuera (1 x 75 mL), secar en Na_2SO_4 , filtrar y concentrar. Purificar mediante cromatografía ultrarrápida, eluyendo con 20-30% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar el compuesto del título (0,570 g, 52,8%): MS ES^+ 328,3 (M+H)⁺. Pico de base ES^+ 272,1 (M+2H-C(CH₃)₃)⁺, ES^- 326,3 (M-H)⁻; HPLC [YMC-Pack Pro C-18 (150 x 4,6 mm, S-5 micrón), acetonitrilo en agua que contiene 0,01% HCl concentrado a 1,0 mL/min, 30-99% durante 19 min], t_R = 14,7 min, 100% de pureza.

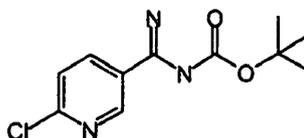
15 Parte C: 6-Cloronicotinamidina



Suspender cloruro de amonio (1,16 g, 21,6 mmol) en tolueno (10 mL). Enfriar a 0° C e incorporar lentamente $Al(CH_3)_3$ 2,0 M en tolueno (10,8 mL, 21,6 mmol) (véase Tetrahedron Lett. 1990, 31(14), 1969-1972). Después de que el gas deja de girar, incorporar una solución de 6-cloronicotinonitrilo (1,00 g, 7,22 mmol) en tolueno (52 mL). Calentar a 80°C durante la noche. Enfriar la mezcla de reacción. Posteriormente y en forma lenta volcar la mezcla en suspensión de gel de sílice (40 g) en $CHCl_3$ (200 mL). Mezclar por 10 minutos antes de filtrar. Filtrar y lavar el tapón de sílice con metanol (2 x 100 mL). Concentrar el filtrado y purificar mediante una columna SCX de 10 g lavándolo con metanol y posteriormente eluyendo con NH_3 2,0 M en metanol para proporcionar el compuesto del título (0,458 g, 40,8%): MS ES^+ 155,9 (M+H)⁻: HPLC [YMC-Pack Pro C-18 (150x4,6 mm, S-5 micrón), acetonitrilo en agua que contiene 0,01% HCl concentrado a 1,0 mL/min, 30-99% durante 19 min], t_R = 1,2 min, 97,2% de pureza.

Parte D: terc-butiléster del ácido de [(6-Cloropiridin-3-il)iminometil]carbámico

30



Suspender 6-cloronicotinamidina (0,442 g, 2,84 mmol) en THF (28 mL). Incorporar una solución de $(BOC)_2O$ (0,620 g, 5,68 mmol) en THF (4 mL). Concentrar después de 16,5 horas. Purificar mediante cromatografía ultrarrápida, eluyendo con 10-30% de acetato de etilo en diclorometano para proporcionar el compuesto del título (0,685 g, 94,3%): MS ES^+ 256,0 (M+H)⁺, pico de base ES^+ 199,9 (M+2H-C(CH₃)₃)⁺, ES^+ 254,1 (M-H)⁻; HPLC [YMC-Pack Pro C-18 (150 x 4,6 mm, S-5 micrón), acetonitrilo en agua que contiene 0,01% HCl concentrado a 1,0 mL/min, 30-99% durante 19 min], t_R = 1,5 min, 100% de pureza.

Parte E: 6-[4-(Fenetilaminometil)fenoxi]nicotinamidina

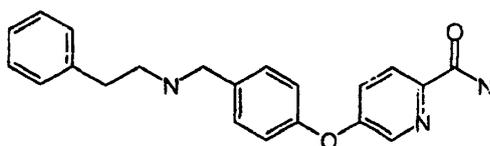
Tomar terc-butiléster del ácido (4-hidroxibencil)fenetilcarbámico (0,0900 g, 0,275 mmol), terc-butiléster del ácido [(6-cloropiridin-3-il)iminometil]carbámico (0,0703 g, 0,275 mmol) y K_2CO_3 (0,0950 g, 0,687 mmol) en DMF (2,7 mL).

40

Calentar a 60 °C durante 3 horas. Posteriormente aumentar la temperatura a 80 °C durante otras 22 horas. Concentrar la mezcla de reacción. Incorporar acetato de etilo al sólido resultante, mezclar y filtrar. Concentrar el filtrado. Incorporar diclorometano (0,50 mL) al sólido. Luego, TFA (0,42 mL). Mezclar por 3,5 horas a temperatura ambiente. Concentrar la mezcla de reacción. Purificar mediante cromatografía ultrarrápida 40, eluyendo con 70% (NH₃ 2,0 M en metanol) en acetato de etilo. Cargar el producto en una columna SCX de 5 g SCX. Lavar con metanol y eluir con NH₃ 7,0 M en metanol para proporcionar el compuesto del título (0,0165 g, 17,3%): MS ES⁺ 347,0 (M+H)⁺. Pico de base ES⁺ 243,0 (M+2H-CH₂CH₂C₆H₅)⁺: HPLC [YMC-Pack Pro C-18 (150 x 4,6 mm. S-5 micrón), acetonitrilo en agua que contiene 0,01% HCl concentrado a 1,0 mL/min, 30-99% durante 19 min], t_R = 4,7 min, 100% de pureza.

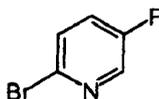
Ejemplo 382*

10 5-[4-(Fenetilaminometil)fenoxi]piridina-2-carboxiamida



Parte A: 2-Bromo-5-fluoropiridina

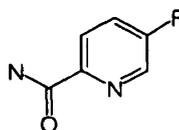
15



A un matraz de 3 cuellos 3 equipado con un embudo de decantación y un termómetro, incorporar 48% de HBr (44,4 mL) y enfriar a <0 °C en un baño de acetona/CO₂. Incorporar 2-amino-5-fluoropiridina (10 g, 89,2 mmol) por 12 minutos. A la temperatura de <0 °C, incorporar Br₂ (13,4 mL, 268 mmol) por 20 minutos. Enfriar la mezcla de reacción a <-10 °C. Incorporar una solución de NaNO₂ (15,5 g, 223 mmol) en agua (50 mL) por 1,5 horas. Mezclar otros 30 minutos. Incorporar una solución de NaOH (33,6 g, 838 mmol) en agua (50 mL) durante 30 minutos. Remover el baño de acetona/CO₂ y permitir que la mezcla de reacción se caliente a 5 °C. Extraer la solución con éter (3 x 150 mL). Lavar la capa orgánica con agua (1x 75 mL) y salmuera (1x 75 mL). Secar la capa orgánica en Na₂SO₄, filtrar y concentrar para proporcionar un sólido naranja y rojo como el compuesto del título (14,1 g, 89,8%): TOF MS EI⁺ 176,9 (M+H)⁺, HRMS calc. para C₅H₃NBrF 174,9433, encontrado 174,9438, tiempo 2,27 min; HPLC [YMC-Pack Pro C-18 (150 x 4,6 mm. S-5 micrón), 0,1% de TFA/acetonitrilo en 0,1% de TFA/agua a 1,0 mL/min, 30-99% durante 19 min], t_R = 7,9 min, 100% de pureza.

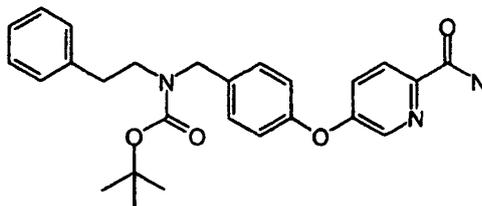
Parte B: 5-Fluoropiridin-2-carboxamida

30



Tomar 2-bromo-5-fluoropiridina (0,750 g, 4,26 mmol) y CuCN (0,954 g, 10,7 mmol) en DMF (10,7 mL). Calentar a reflujo durante 5 horas. Enfriar la mezcla de reacción a 100 °C. Incorporar una solución de FeCl₃·6H₂O (0,654 g) en 10% de solución de HCl (30 mL) y mezclar por 15,5 horas. Enfriar la mezcla de reacción a 80 °C y filtrar. Incorporar NaOH 1,0 N hasta que la mezcla de reacción se vuelve básica y extraer con diclorometano (3 x 200 mL). Lavar la capa orgánica con salmuera (1 x 75 mL), secar en Na₂SO₄, filtrar y concentrar para proporcionar el compuesto del título (0,186 g, 31,2%): TOF MS EI⁺ 140,0 (M)⁺, pico de base EI⁺ 97,0 (M. CONH)⁺, HRMS calc. para C₆H₅N₂OF 140,0386, encontrado 140,0378, tiempo 3,40 min; HPLC [YMC-Pack Pro C-18 (150 x 4,6 mm, S-5 micrón), acetonitrilo en agua que contiene 0,01 % HCl concentrado a 1,0 mL/min, 30-99% durante 19 min], t_R = 7,5 min, 100% de pureza.

Parte C: terc-butiléster del ácido [4-(6-Carbamoilpiridin-3-iloxi)bencil] fenetilcarbámico



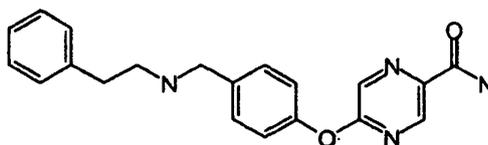
- 5 Disolver terc-butiléster del ácido (4-hidroxibencil)fenetilcarbámico (0,0915 g, 0,279 mol) en DMF (0,090 mL). Incorporar NaH (80% en aceite mineral) (0,0092 g, 0,307 mmol). Mezclar durante 30 minutos antes de incorporar 5-fluoropiridina-2-carboxamida (0,0391 g, 0,279 mmol). Calentar a 80 °C durante 3 días. Cargar la mezcla de reacción directamente en una columna ultrarrápida 40 y eluir con 35% de acetato de etilo, 3% NH₃ 2,0 M en metanol y 62% hexanos para proporcionar el compuesto del título (0,103 g, 82,4%): MS ES⁺ 448,5 (M+H)⁺, pico de base ES⁺ 392,3 (M+2H-C(CH₃)₃); HPLC [YMC-Pack Pro C-18 (150 x 4,6 mm, S-5 micrón), acetonitrilo en agua que contiene 0,01 % HCl concentrado a 1,0 mL/min, 5-95% durante 19 min, 95% por 19,01-25 min], t_R = 19,5 min, 100% de pureza.

Parte D: 5-[4-(Fenetilaminometil)fenoxi]piridina-2-carboxamida

- 15 Disolver terc-butiléster del ácido [4-(6-carbamoylpiridin-3-iloxi)bencil] fenetilcarbámico (0,0979 g, 0,219 mmol) en diclorometano (2,2 mL). Posteriormente incorporar TFA (2,2 mL). Mezclar a temperatura ambiente durante 5 horas. Cargar la mezcla de reacción directamente en una columna SCX. Lavar con metanol y 33% (NH₃ 2,0 M en metanol) en metanol. Eluir con 66% (NH₃ 2,0 M en metanol) en metanol para proporcionar el compuesto del título (0,744 g, 97,9%): TOF MS ES⁺ 348,2 (M+H)⁺, pico de base ES⁺ 227,1 (M-NHCH₂CH₂C₆H₅). HRMS calc para C₂₁H₂₂N₃O₂ 348,1712 (M+H)⁺, encontrado 348,1700, tiempo 0,33 min; HPLC [YMC-Pack Pro C-18 (150 x 4,6 mm, S-5 micrón), acetonitrilo en agua que contiene 0,01% de HCl concentrado a 1,0 mL/min. 5-95% durante 19 min], t_R = 9,0 min. 100% de pureza.

20 Ejemplo 387*

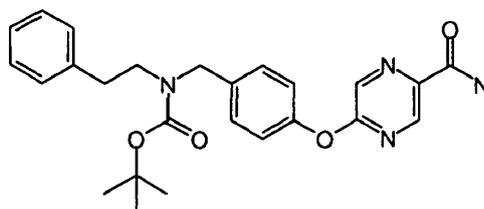
5-[4-(Fenetilaminometil)fenoxi]pirazina-2-carboxamida



Parte A: 5-Cloropirazina-2-carboxamida

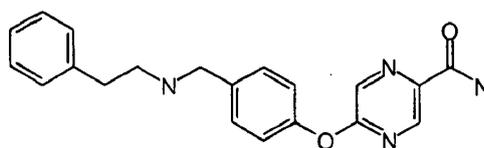
- 25 Suspende cloruro de amonio (0,465 g, 8,69 mmol) en tolueno (14 mL). Enfriar a 0 °C y lentamente incorporar Al(CH₃)₃ 2,0 M en tolueno (4,3 mL, 8,69 mmol). Después de que el gas deja de girar, incorporar éster de metilo de ácido 5-cloropirazina-2-carboxílico (0,500 g, 2,89 mmol). Calentar a 50 °C durante la noche. Enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, posteriormente y en forma lenta volcarla en una suspensión de gel de sílice (10 g) en CHCl₃ (50 mL). Mezclar durante 10 minutos antes de filtrar. Lavar el tapón de sílice con metanol (2 x 100 mL) antes de concentrar. Tomar el sólido resultante en diclorometano y lavar con agua (30 mL) y salmuera (40 mL). Secar la capa orgánica en NaSO₄, filtrar y concentrar. Purificar mediante cromatografía ultrarrápida, eluyendo con 50% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar el compuesto del título (0,155 g, 34,0%): TOF MS EI⁺ 157,0 (M⁺), HRMS calc. para C₅H₄N₃OCl 157,0043 (M+H)⁺, encontrado 157,0047, tiempo 4,19 min; HPLC [YMC-Pack Pro C-18 (150 x 4,6 mm, S-5 micrón). 0,1% de TFA/acetonitrilo en 0,1% de TFA/agua a 1,0 mL/min. 5-95% durante 19 min]. t_R = 7,1 min. 100% de pureza.

Parte B: terc-butiléster del ácido [4-(5-Carbamoilpirazin-2-iloxi)bencil] fenetilcarbámico



5 Incorporar 5-cloropirazina-2-carboxamida (0,0527 g, 0,334 mmol), terc-butiléster del ácido (4-hidroxibencil)fenetilcarbámico (Ejemplo 380, Parte B) (0,110 g, 0,334 mmol) y K_2CO_3 (0,116 g, 0,836 mmol) en DMF (0,80 mL). Calentar a 140 °C durante 21,5 horas. Concentrar la mezcla de reacción posteriormente purificar mediante cromatografía ultrarrápida, eluyendo con 50% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar el compuesto del título (0,019 g, 12,7%): MS ES⁺ 448,8 (M+H)⁺, pico de base MS ES⁺ 392,8 (M-C(CH₃)₃)⁺; HPLC [YMC-Pack Pro C-18 (150 x 4,6 mm, S-5 micrón), 0,1 % de TFA/acetonitrilo en 0,1 % de TFA/agua a 1,0 mL/min, 30-99% durante 19 min], t_R = 14,8 min, 100% de pureza.

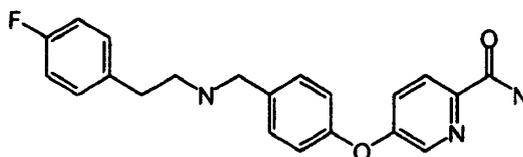
Parte C: 5-[4-(Fenetilaminometil)fenoxi]pirazina-2-carboxamida



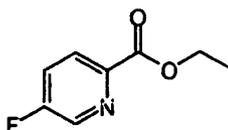
15 Disolver terc-butiléster del ácido [4-(5-carbamoylpirazin-2-iloxi)bencil] fenetilcarbámico (0,015 g, 0,0334 mmol) en diclorometano (1 mL). Incorporar TFA (1 mL). Mezclar a temperatura ambiente durante 6 horas. Cargar la mezcla directamente en una columna SCX (5 g). Lavar la columna con metanol, posteriormente eluir con NH₃ 2,0 M en metanol para proporcionar el compuesto del título (11,5 mg, 98%): MS ES⁺ 348,9 (M+H)⁺; HPLC [YMC-Pack Pro C-18 (150 x 4,6 mm, S-5 micrón), 0,1% de TFA/acetonitrilo en 0,1% de TFA/agua a 1,0 mL/min, 5-95% durante 19 min], t_R = 9,4 min, 98,4 de pureza.

Ejemplo 388*

5-(4-{[2-(4-Fluorofenil)etilamino]metil}fenoxi)piridina-2-carboxamida

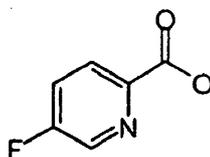


25 Parte A: 5-fluoropiridina-2-carboxilato de etilo



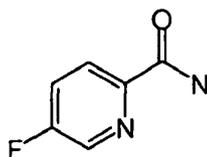
30 En un agitador Parr incorporar 2-bromo-5-fluoropiridina (Ejemplo 382, Parte A) (7,00 g, 39,8 mmol), NaOAc (13,1 g, 159 mmol), etanol absoluto (100 mL) y [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(11):diclorometano (1,62 g, 1,99 mmol). Cargar el recipiente de reacción con 50 psi de CO. Calentar a 90 °C durante 18,25 horas. Enfriar la mezcla de reacción antes de su filtración a través de un filtro Celite®. Lavar el filtro con acetato de etilo, posteriormente concentrar el filtrado. Purificar mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con 25% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar el compuesto del título (4,62 g, 68,6%): MS ES⁺ 169,9 (M+H)⁺. Pico de base MS ES⁺ 141,8 (M+H-CH₂CH₃)⁺; HPLC [YMC-Pack Pro C-18 (150 x 4,6 mm, S-5 micrón), 0,1% de TFA/acetonitrilo en 0,1% de TFA/agua a 1,0 mL/min, 5-95% durante 19 min], t_R = 10,3 min. 97,0 de pureza.

Parte B: ácido 5-fluoropiridina-2-carboxílico



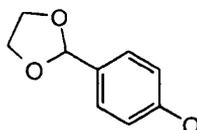
5 Disolver 5-fluoropiridina-2-carboxilato de etilo (4,60 g, 27,2 mmol) en THF (34 mL) y metanol (34 mL). Incorporar NaOH 1,0 N (32,6, 32,6 mmol) y mezclar a temperatura ambiente durante 1,3 horas. Concentrar la mezcla de reacción. Posteriormente incorporar HCl 1,0 N (32,6 mL), mezclar y concentrar. Incorporar el sólido en 20% de metanol, 3% de AcOH y 77% de diclorometano y filtrar a través de un tapón de sílice. Lavar el contenedor con el solvente previamente mencionado hasta que el producto se eluye para proporcionar el compuesto del título (3,8 g, 100%): MS ES⁺ 142,03 (M+H)⁺. HRMS calc. para C₆H₅NO₂F 142,0304 (M+H)⁺, encontrado 142,0306, tiempo 0,46 min, 0,51; HPLC [YMC-Pack Pro C-18 (150 x 4,6 mm, S-5 micrón), 0,1% de TFA/acetonitrilo en 0,1% de TFA/agua a 1,0 mL/min, 5-95% durante 19 min], t_R = 6,3 min, 100% de pureza.

Parte C1: 5-Fluoropiridina-2-carboxamida



15 Incorporar ácido 5-Fluoropiridina-2-carboxílico (3,82 g, 27,1 mmol) en THF (67,7 mL). Agregar hidrocloreuro de N-hidroxisuccinamida (3,43 g, 29,8 mmol) y 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (5,71 g, 29,8 mmol). Agregar DMF (15 mL) para disolver la goma formada. Mezclar durante 3 horas a temperatura ambiente antes de incorporar cloruro de amonio (2,17 g, 40,6 mmol). Burbujear en gas de amoníaco por cinco minutos. Sellar el recipiente de reacción y revolver la mezcla de reacción durante la noche antes de concentrar. Incorporar el sólido en agua (150 mL) y extraer con acetato de etilo (4 x 225 mL). Secar la capa orgánica en Na₂SO₄, filtrar y concentrar. Purificar mediante cromatografía ultrarrápida, eluyendo con 25% de acetato de etilo, 1% (NH₃ 2,0 M en metanol) y 74% diclorometano para proporcionar el compuesto del título (3,06 g, 80,7%): TOF MS EI⁺ 140,0 (M)⁺, TOF MS EI⁺ 97,0 (M+H-CONH₂), HRMS calc. para C₆H₅N₂OF 140,0386, encontrado 140,0394, tiempo 3,4 min; HPLC [YMC-Pack Pro C-18 (150 x 4,6 mm, S-5 micrón), 0,1% de TFA/acetonitrilo en 0,1% de TFA/agua a 1,0 mL/min, 5-95% durante 19 min], t_R = 7,1 min. 100% de pureza.

Parte C2: 4-[1,3]Dioxolan-2-il-fenol



30 Mezclar 4-hidroxibenzaldehído (1,23 g, 10,1 mmol), imidazol (1,37 g, 20,2 mmol) y cloruro de triisopropilsililo (2,60 mL, 12,1 mmol) en DMF (10 mL) y mezclar a temperatura ambiente durante 2 horas. Apagar la reacción con NH₄Cl saturado acuoso (50 mL) y extraer con EtOAc (3 x 100 mL). Lavar las capas orgánicas con H₂O y salmuera (50 mL cada uno). Combinar las capas orgánicas, secar en MgSO₄, concentrar y purificar mediante cromatografía ultrarrápida, eluyendo con 2,5% Et₂O/hexanos para proporcionar 4-triisopropilsililoxibenzaldehído (2,78 g, 99%).

35 Calentar a reflujo una mezcla del aldehído (2,1033 g, 7,55 mmol), *p*-TsOH·H₂O (14,4 mg, 0,076 mmol), y etilenglicol (4,2 mL, 75,5 mmol) en benceno (75 mL) durante la noche, mientras se remueve el H₂O formado en forma azeotrópica. Enfriar y lavar con 10% de K₂CO₃ (2 x 50 mL) y salmuera que contiene 10% de K₂CO₃ (50 mL). Reextraer las capas acuosas con benceno y Et₂O (100 mL cada una). Concentrar las capas orgánicas combinadas después de secarse en Na₂SO₄ para proporcionar (4-[1,3]dioxolan-2-il-fenoxi)trisopropilsilano.

40 Disolver el éter de sililo en THF (70 mL) y tratar con fluoruro de tetrabutilamonio 1,0 M(TBAF) en THF (8,0 mL) a

temperatura ambiente durante 1 hora. Concentrar, disolver el residuo en Et₂O (100 mL) y lavar con H₂O (2 x 50 mL) y salmuera (50 mL). Reextraer las capas acuosas con Et₂O (2 x 100 mL). Combinar las capas orgánicas, secar en MgSO₄, concentrar y purificar mediante cromatografía ultrarrápida, eluyendo con 20-30% de EtOAc/hexanos para proporcionar el compuesto del título (0,9799 g, 78%): HRMS calc. para C₉H₁₀O₃ 166,0630 (M)⁺, encontrado 166,0648, tiempo 4,69 min: IR (cm⁻¹) 3278 (OH); Anal. Calc. para C₉H₁₀O₃·0,6H₂O: C, 61,08; H, 6,38, encontrado: C, 61,21; H, 6,58,

Posteriormente se prepararon 2-sustituido-4-[1,3]dioxolan-2-il-fenoles en forma similar:

2-Cloro-4-[1,3]dioxolan-2-il-fenol: HRMS EI⁻ calc. para C₉H₉O₃Cl 156,00 (M-C₂H₄O)⁺, encontrado 156,00, tiempo 4,69 min.

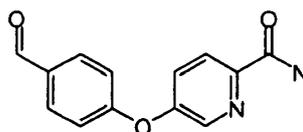
4-[1,3]Dioxolan-2-il-2-fluorofenol: HRMS calc. para C₉H₉O₃F 184,0536 (M)⁻, encontrado 184,0525, tiempo 4,24 min: IR (cm⁻¹) 3573 (OH).

4-[1,3]Dioxolan-2-il-2-metoxifenol: HRMS calc. para C₁₀H₁₂O₄ 196,0736 (M)⁻, encontrado 196,0727, tiempo 5,02 min: IR (cm⁻¹) 3497 (OH)

4-[1,3]Dioxolan-2-il-2-metilfenol: HRMS calc. para C₁₀H₁₂O₃ 180,0786 (M)⁻, encontrado 180,0785, tiempo 4,97 min: IR (cm⁻¹) 3409 (OH)

4-[1,3]Dioxolan-2-il-2-etoxifenol: HRMS calc. para C₁₁H₁₄O₄ 210,0892 (M)⁻, encontrado 210,0886, tiempo 5,20 min: IR (cm⁻¹) 3400 (OH).

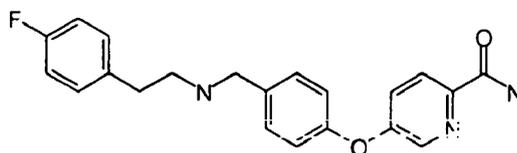
Parte D: 5-(4-Formilfenoxi)piridina-2-carboxamida



Disolver 4-[1,3]dioxolan-2-ilfenol (Parte C2, 0,471 g, 2,85 mmol) en DMF (89,5 mL). Agregar NaH (80% en aceite mineral) (0,128 g, 4,28 mmol). Mezclar a temperatura ambiente durante aproximadamente una hora antes de incorporar 5-fluoropiridina-2-carboxamida (0,400 g, 2,85 mmol). Calentar a 80 °C durante 4,5 horas antes de concentrar a seco para formar 5-(4-[1,3]dioxolan-2-ilfenoxi)piridina-2-carboxamida.

Agregar el producto acetal en 88% de ácido fórmico (9,5 mL). Mezclar a temperatura ambiente durante aproximadamente 3 horas antes de concentrar. Purificar mediante cromatografía ultrarrápida, eluyendo con 35% de acetato de etilo en diclorometano para proporcionar el compuesto del título (0,744 g): MS ES⁺ 242,8 (M+H)⁺; HPLC [YMC-Pack Pro C-18 (150 x 4,6 mm, S-5 micrón), 0,1% de TFA/acetonitrilo en 0,1% de TFA/agua a 1,0 mL/min, 5-95% durante 19 min], t_R = 11,0 min, 89,1% de pureza.

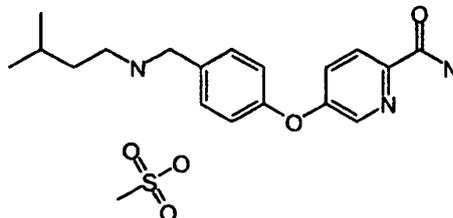
Parte E: 5-(4-{[2-(4-Fluorofenil)etilamino]metil}fenoxi)piridina-2-carboxamida



Suspender 5-(4-formilfenoxi)piridina-2-carboxamida (0,0271 g, 0,112 mmol) en metanol (2,1 mL). Incorporar 4-fluorofenilamina (0,015 mL, 0,112 mmol) y filtros moleculares 3A. Mezclar a temperatura ambiente durante la noche. Agregar NaBH₄ (en pequeña cantidad) y mezclar durante otras 3 horas. Cargar la mezcla de reacción directamente en una columna SCX de 5 g. lavar la columna con metanol y eluir con NH₃ 2,0 M en metanol. Purificar mediante cromatografía ultrarrápida, eluyendo con 70% de acetato de etilo, 5% (NH₃ 2,0 M en metanol) y 25% de hexanos para proporcionar el compuesto del título (0,0370 g, 90,5%): TOF MS ES⁺ 366,2 (M+H)⁺. Pico de base TOF MS ES⁻ 227,1 (M-NHCH₂CH₂C₆H₄F)⁻. HRMS calc. para C₂₁H₂₁N₃O₂F 366,1618 (M+H)⁺, encontrado 366,1621, tiempo 0,42 min: HPLC [YMC-Pack Pro C-18 (150 x 4,6 mm, S-5 micrón), 0,1% de TFA/acetonitrilo en 0,1% de TFA/agua a 1,0 mL/min, 5-95% durante 19 min], t_R = 10,2 min, 100% de pureza.

Ejemplo 389*

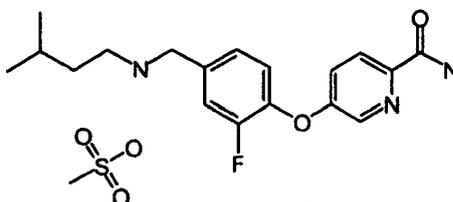
Metanosulfonato de 5-{4-[(3-MetilButilamino)metil]fenoxi}piridina-2-carboxamida



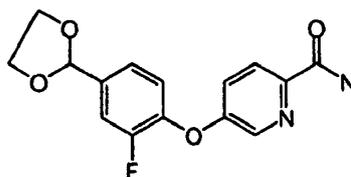
- 5 Suspender 5-(4-formilfenoxi)piridina-2-carboxamida (0,0429 g, 0,160 mmol) en metanol (1,5 mL). Agregar isoamilamina (0,0185 mL, 0,112 mmol) y filtros moleculares 3Å. Mezclar a temperatura ambiente durante la noche. Agregar NaBH₄ (en pequeña cantidad) y mezclar durante otras 3 horas antes de filtrar. Incorporar NaHCO₃ saturado acuoso (20 mL) en el filtrado. Extraer con diclorometano (3 x 50 mL). Secar la capa orgánica en Na₂SO₄, filtrar y concentrar. Purificar mediante cromatografía ultrarrápida, eluyendo con 5% (NH₃ 2,0 M en metanol), 70% de acetato de etilo y 25% de hexanos para proporcionar el compuesto del título como una base libre (0,0323 g). Disolver
- 10 nuevamente el producto en THF (1 mL) y agregar una solución 1,27 M de metanosulfonato en THF (0,0298 mL) para proporcionar el compuesto del título (0,039 g, 64,6%): MS ES⁺ 314,0 (M+H)⁺, pico de base MS ES⁺226,9 (M-NHCH₂CH₂CH(CH₃)₂)⁺: HPLC [YMC-Pack Pro C-18 (150 x 4,6 mm, S-5 micrón). 0,1% de TFA/acetonitrilo en 0,1% de TFA/agua a 1,0 mL/min, 5-95% durante 19 min], t_R = 9,3 min, 96,0% de pureza.

Ejemplo 403*

- 15 Metanosulfonato de 5-{2-Fluoro-4-[(3-metilButilamino)metil]fenoxi}piridina-2-carboxamida

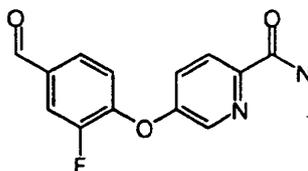


Parte A: 5-(4-[1,3]Dioxolan-2-il-2-fluorofenoxi)piridina-2-carboxamida



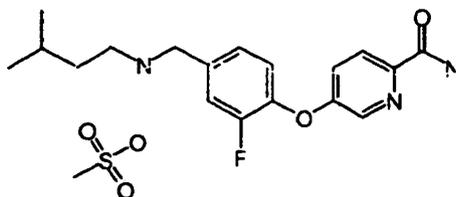
- 20
- 25 Colocar 4-[1,3]dioxolan-2-il-2-fluorofenol (Ejemplo 388, Parte C2) (0,400 g, 2,14 mmol), 5-fluoropiridina-2-carboxamida (Ejemplo 388, Parte C) (0,299 g, 2,14 mmol) y K₂CO₃ (0,514 g, 2,85 mmol) en DMF (5,3 mL). Calentar a 100 °C durante la noche antes de concentrar a seco. Colocar el alquitrán negro en diclorometano y filtrar a través de un contenedor de gel de sílice. Lavar el contenedor con acetato de etilo (3 x 150 mL). Concentrar el filtrado. Purificar mediante cromatografía ultrarrápida, eluyendo con 30-35% de acetato de etilo en diclorometano; 5-fluoropiridina-2-carboxamida eluye la columna. Posteriormente eluir con 100% de acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (0,317 g, 48,8%): MS ES⁺305,0 (M+H)⁺; TLC [gel de sílice 60 F₂₅₄, 30% de acetato de etilo en diclorometano] R_f = 0,16,

Parte B: 5-(2-Fluoro-4-formilfenoxi)piridina-2-carboxamida



- 5 Incorporar 5-(4-[1,3]dioxolan-2-il-2-fluorofenoxi)piridina-2-carboxamida (0,316 g, 1,04 mmol) en 88% de ácido fórmico (5,2 mL). Mezclar a temperatura ambiente durante 1,25 horas antes de diluir con agua. Extraer con diclorometano (2 x 50 mL). Lavar la capa orgánica con salmuera (1 x 25 mL), secar en Na₂SO₄, filtrar y concentrar para proporcionar el compuesto del título (0,269 g, 99,6%): TOF MS ES⁺ 261,1 (M+H)⁺, HRMS calc. para C₁₃H₁₀N₂O₃F 261,0675 (M+H)⁺, encontrado 261,0682, tiempo 0,37 min; HPLC [YMC-Pack Pro C-18 (150 x 4,6 mm, S-5 micrón), 0,1% TF A/acetoneitrilo en 0,1% de TFA/agua a 1,0 mL/min, 20-99% durante 23 min], t_R 9,0 min, 100% de pureza.

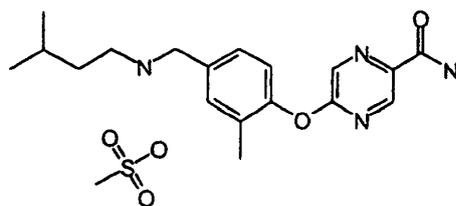
- 10 Parte C: metanosulfonato de 5-{2-Fluoro-4-[(3-metilButilamino)metil]fenoxi}piridina-2-carboxamida



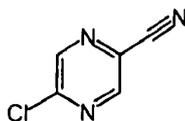
- 15 Utilizando un procedimiento similar al Ejemplo 389, utilizando 5-(2-fluoro-4-formilfenoxi)piridina-2-carboxamida (0,0326 g, 0,125 mmol) e isoamilamina (0,0145 mL, 0,125 mmol) se produce el compuesto del título (0,0412 g, 69%): TOF MS ES⁺ 332,2 (M+H)⁺. HRMS calc. para C₁₈H₂₃N₃O₂F 332,1774 (M+H)⁺, encontrado 332,1787, tiempo 0,39 min; HPLC [YMC-Pack Pro C-18 (150 x 4,6 mm, S-5 micrón), 0,1% de TFA/acetoneitrilo en 0,1% de TFA/agua a 1,0 mL/min, 20-99% durante 23 min], t_R = 6,7 min, 100% de pureza.

Ejemplo 404*

- 20 Metanosulfonato de 5-{2-Metil-4-[(3-metilButilamino)metil]fenoxi}pirazina-2-carboxamida

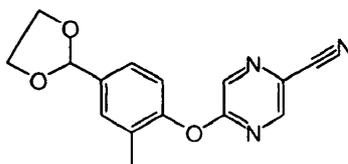


Parte A: 5-Cloropirazina-2-carbonitrilo



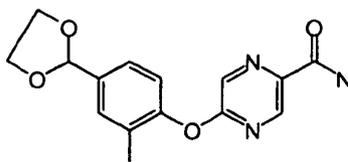
- 25
- 30 Disolver 5-cloropirazina-2-carboxamida (Ejemplo 389, Parte A) (0,0878 g, 0,557 mmol) en POCl₃ (5,6 mL) y calentar a reflujo durante 35 minutos. Concentrar la mezcla de reacción. Incorporar el aceite oscuro en NaHCO₃ saturado acuoso (15 mL) y extraer con diclorometano (2 x 25 mL). Lavar la capa orgánica con salmuera (1 x 15 mL), secar en Na₂SO₄, filtrar y concentrar. Purificar mediante cromatografía ultrarrápida, eluyendo con 10% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar el compuesto del título (0,0498 g, 64,0%): GC/MS, MS ES⁺ 139 (M)⁺, tiempo 10,6 min, % del 100% total: HPLC [YMC-Pack Pro C-18 (150 x 4,6 mm, S-5 micrón), 0,1 % de TFA/acetoneitrilo en 0,1% de TFA/agua a 1,0 mL/min, 20-99% durante 23 min], t_R 8,2 min, 100% de pureza.

Parte B: 5-(4-[1,3]dioxolan-2-il-2-metilfenoxi)pirazina-2-carbonitrilo



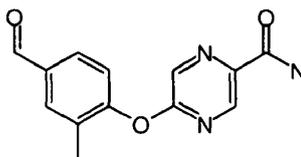
- 5 Incorporar 4-[1,3]dioxolan-2-il-2-metilfenol (Ejemplo 388, Parte C2) (0,288 g, 2,06 mmol), 5-cloropirazina-2-carbonitrilo (0,372 g, 2,06 mmol) y K_2CO_3 (0,428 g, 3,10 mmol) en DMF (13,8 mL). Calentar a $100^\circ C$ durante 45 minutos. Enfriar a $80^\circ C$ y mezclar durante la noche. Diluir la mezcla de reacción con diclorometano (100 mL). Lavar la capa orgánica con $NaHCO_3$ saturado acuoso (2 x 25 mL) y salmuera (1 x 25 mL). Secar en Na_2CO_3 , filtrar y concentrar. Purificar mediante cromatografía ultrarrápida, eluyendo con 30% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar el compuesto del título (0,560 g, 95,58%): TLC [gel de sílice 60 F₂₅₄, 30% de acetato de etilo en hexanos] $R_f = 0,52$.

Parte C: 5-(4-[1,3]Dioxolan-2-il-2-metilfenoxi)pirazina-2-carboxamida



- 15 Incorporar 5-(4-[1,3]dioxolan-2-il-2-metilfenoxi)pirazina-2-carbonitrilo (0,082 g, 0,305 mmol) y K_2CO_3 (0,020 g, 0,152 mmol) en DMSO (3,0 mL). Agregar 30% de H_2O_2 (0,090 mL, 0,792 mmol) y mezclar a temperatura ambiente durante 1,5 horas antes de enfriar con agua (10 mL). Extraer con acetato de etilo (50 mL). Lavar la capa orgánica con agua (1 x 10 mL), secar en Na_2SO_4 , filtrar y concentrar. Purificar mediante cromatografía ultrarrápida, eluyendo con 40% de acetato de etilo en diclorometano para proporcionar el compuesto del título (0,063 g, 68,6%): MS ES^+ 302,0 ($M+H^+$): TLC [gel de sílice 60 F₂₅₄, 40% de acetato de etilo en diclorometano] $R_f = 0,17$.

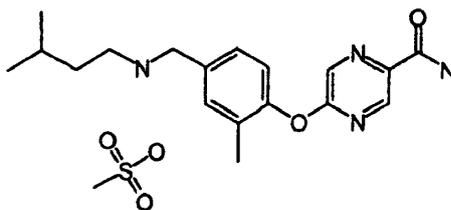
Parte D: 5-(4-Formil-2-metilfenoxi)pirazina-2-carboxamida



- 25 Utilizando un procedimiento similar al (Ejemplo 403, Parte B), una reacción de 5-(4-[1,3]dioxolan-2-il-2-metilfenoxi)pirazina-2-carboxamida (0,055 g, 0,183 mmol) produce el compuesto del título (0,047 g, 100%): HPLC [YMC-Pack Pro C-18 (150 x 4,6 mm, S-5 micrón), 0,1% de TFA/acetonitrilo en 0,1% de TFA/agua a 1,0 mL/min, 20-99% durante 23 min], t_R 8,6 min, 100% de pureza: TLC [gel de sílice 60 F₂₅₄, 30% de acetato de etilo en diclorometano] $R_f = 0,22$.

Parte E: 5-{2-Metil-4-[(3-metilButilamino)metil]fenoxi}pirazina-2-carboxamida metanosulfonato

30

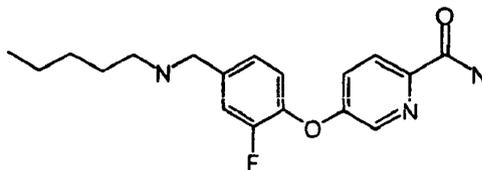


Utilizando un procedimiento similar al Ejemplo 389, una reacción de 5-(4-formil-2-metilfenoxi)pirazina-2-carboxamida (0,0441 g, 0,171 mmol) e isoamilamina (0,020 mL, 0,171 mmol) produce el compuesto del título (0,0563 g, 77,5%):

TOP MS ES⁺ 329,2 (M+H)⁺, HRMS calc. para C₁₈H₂₅N₄O₂ 329,1978 (M+H)⁺, encontrado 329,1985, tiempo 0,39 min; HPLC [YMC-Pack Pro C-18 (150 x 4,6 mm, S-5 micrón), 0,1% de TFA/acetonitrilo en 0,1% de TFA/agua a 1,0 mL/min, 20-99% durante 23 min], t_R = 6,4 min, 94,1% de pureza.

Ejemplo 405*

5 5-(2-Fluoro-4-pentilaminometilfenoxi)piridina-2-carboxamida

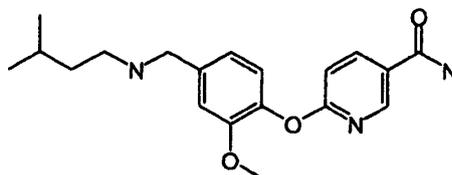


10 Colocar 5-(2-fluoro-4-formilfenoxi)piridina-2-carboxamida (Ejemplo 403, Parte B) (0,040 g, 0,154 mmol), amilamina (0,0139 g, 0,154 mmol) y filtros moleculares 3A en un recipiente. Agregar metanol (1,5 mL), tapar y mezclar durante la noche. Incorporar NaBH₄ (en exceso de dos porciones) y mezclar hasta que los gases dejen de girar. Cargar directamente en una columna SCX de 5 g. Lavar con metanol (10 mL), posteriormente eluir con NH₃ 2,0 M en metanol. Purificar cargando el producto en un cartucho de carga de 5 g y eluir a través de una columna ISCO® de 10 g con 50% de acetato de etilo, 5% (NH₃ 2,0 M en metanol) y 45% de hexanos para proporcionar el compuesto del

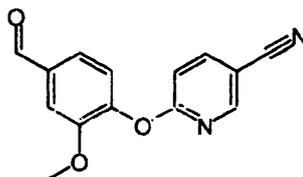
15 título (0,0387 g, 76,0%: TOP MS ES⁺ 332,2 (M+H)⁺. HRMS calc. para C₁₈H₂₃N₃O₂F 332,1774 (M+H)⁺, encontrado 332,1765, tiempo 0,39 min: HPLC [YMC-Pack Pro C-18 (150 x 4,6 mm, S-5 micrón). 0,1% de TFA/acetonitrilo en 0,1% de TFA/agua a 1,0 mL/min. 20-99% durante 23 min], t_R = 6,9 min, 100% de pureza.

Ejemplo 414*

20 6-{2-Metoxi-4-[(3-metilbutilamino)metil]fenoxi}nicotinamida



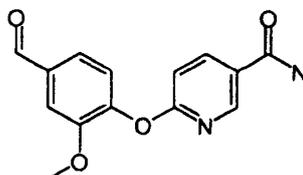
Parte A: 6-(4-Formil-2-metoxifenoxi)nicotinonitrilo



25 Colocar vainillina (1,0 g, 6,57 mmol), 6-cloronicotinonitrilo (0,911 g, 6,57 mmol) y K₂CO₃ (1,36 g, 9,86 mmol) en DMF (16,4 mL). Mezclar a temperatura ambiente durante la noche, posteriormente calentar a 100°C durante 3 horas. Enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente antes de enfriar con agua (75 mL). Extraer con diclorometano (2 x 150 mL). Lavar la capa orgánica con salmuera (1 x 75 mL), secar en MgSO₄, filtrar y concentrar para proporcionar el compuesto del título (1,65 g, 98,8%): TOF MS ES⁺ 255,1 (M+H)⁺, HRMS calc. para C₁₄H₁₁N₂O₃ 255,0770 (M+H)⁺. encontrado 255,0776, tiempo 0,38 min: HPLC [YMC-Pack Pro C-18 (150 x 4,6 mm, S-5 micrón), 0,1% de TFA/acetonitrilo en 0,1% de TFA/agua a 1,0 mL/min, 20-99% durante 23 min], t_R = 12,2 min, 100% de pureza.

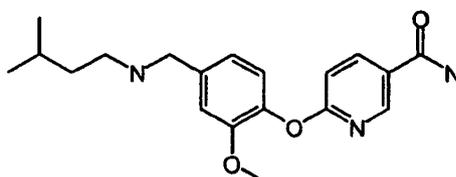
30

Parte B: 6-(4-Formil-2-metoxifenoxi)nicotinamida



- 5 Utilizando un procedimiento similar al (Ejemplo 404, Parte C). 6-(4-formil-2-metoxifenoxi)nicotinonitrilo (1,53 g, 6,00 mmol) produce el compuesto del título (1,59 g, 97,5%): MS ES⁻ 273,0 (M+H)⁻. MS ES⁻ 271,1 (M-H)⁻: HPLC [YMC-Pack Pro C-18 (150 x 4,6 mm. S-5 micrón). 0,1% de TFA/acetonitrilo en 0,1 % de TFA/agua a 1,0 mL/min, 20-99% durante 23 min], t_R = 7,2 min. 98,6% de pureza.

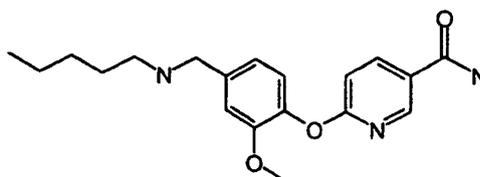
Parte C: 6-{2-Metoxi-4-[(3-metilButilamino)metil]fenoxi}nicotinamida



- 10 Utilizando un procedimiento similar al Ejemplo 405, una reacción de 6-(4-formil-2-metoxifenoxi)nicotinamida (0,0423 g, 0,155 mmol) e isoamilamina (0,020 g, 0,171 mmol) produce el compuesto del título (0,0162 g, 30,3%): TOF MS ES⁺ 344,2 (M+H)⁺, HRMS calc. para C₁₉H₂₆N₃O₃ 344,1974 (M+H)⁺, encontrado 344,1949, tiempo 0,39 min; HPLC [YMC-Pack Pro C-18 (150 x 4,6 mm, S-5 micrón), 0,1% de TFA/acetonitrilo en 0,1% de TFA/agua a 1,0 mL/min. 20-99% durante 23 min], t_R = 5,9 min, 100% de pureza.

15 **Ejemplo 420***

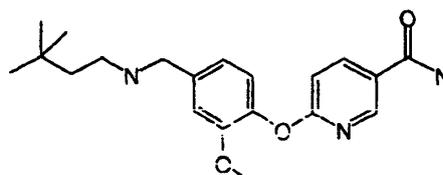
6-(2-Metoxi-4-pentilaminometilfenoxi)nicotinamida



- 20 Utilizando un procedimiento similar al Ejemplo 405, una reacción de 6-(4-formil-2-metoxifenoxi)nicotinamida (Ejemplo 414, Parte B) (0,050 g, 0,184 mmol) y amilamina (0,016 g, 0,184 mmol) produce el compuesto del título (0,0426 g, 67,5%). TOP MS ES⁻ 344,2 (M+H)⁺. HRMS calc. para C₁₉H₂₆N₃O₃ 344,1974 (M+H)⁺, encontrado 344,1963, tiempo 0,41 min; HPLC [YMC-Pack Pro C-18 (150 x 4,6 mm, S-5 micrón), 0,1% de TFA/acetonitrilo en 0,1% de TFA/agua a 1,0 mL/min. 20-99% durante 23 min], t_R = 6,1 min. 100% de pureza.

Ejemplo 424*

- 25 6-{4-[(3,3-DimetilButilamino)metil]-2-metoxifenoxi}nicotinamida



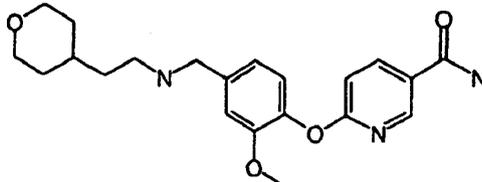
- 30 Utilizando un procedimiento similar al Ejemplo 405, utilizando 6-(4-formil-2-metoxifenoxi)nicotinamida (Ejemplo 414, Parte B) (0,050 g, 0,184 mmol) y 3,3-dimetilButilamina (0,0186 g, 0,184 mmol) se produce el compuesto del título (0,0205 g. 31,3%): TOF MS ES⁻ 358,2 (M+H)⁻. HRMS calc. para C₂₀H₂₈N₃O₃ 358,2131 (M+H)⁻, encontrado 358,2131,

tiempo 0,41 min: HPLC [YMC-Pack Pro C-18 (150 x 4,6 mm, S-5 micrón). 0,1% TFA/acetonitrilo en 0,1% TFA/agua a 1,0 mL/min. 20-99% durante 23 min], t_R = 6,8 min. 100% de pureza.

Ejemplo 427*

6-(2-Metoxi-4-[[2-(tetrahidropiran-4-il)etilamino]metil]fenoxi)nicotinamida

5



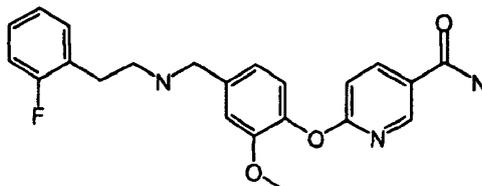
Utilizando un procedimiento similar al Ejemplo 405, una reacción de 6-(4-formil-2-metoxifenoxi)nicotinamida (Ejemplo 414, Parte B) (0,050 g, 0,184 mmol) y 2-(tetrahidropiran-4-il)etilamina (0,0237 g, 0,184 mmol) produce el compuesto del título (0,0545 g, 77,0%): TOP MS ES⁺ 386,2 (M+H)⁺, HRMS calc. para C₂₁H₂₈N₃O₄ 386,2080 (M+H)⁺, encontrado 386,2076, tiempo 0,39 min; HPLC [YMC-Pack Pro C-18 (150 x 4,6 mm, S-5 micrón). 0,1% TFA/acetonitrilo en 0,1% TFA/agua a 1,0 mL/min, 20-99% durante 23 min], t_R = 4,3 min, 100% de pureza.

10

Ejemplo 431*

6-(4-[[2-(2-Fluorofenil)etilamino]metil]-2-metoxifenoxi)nicotinamida

15



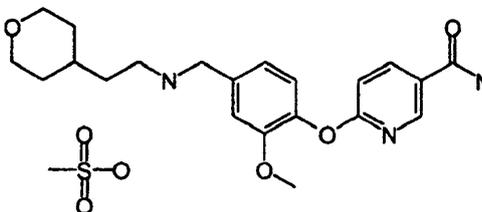
Utilizando un procedimiento similar al Ejemplo 405, una reacción de 6-(4-formil-2-metoxifenoxi)nicotinamida (Ejemplo 414, Parte B) (0,050 g, 0,184 mmol) y 2-fluorofenilamina (0,0256 g, 0,184 mmol) produce el compuesto del título (0,0615 g, 84,7%): TOF MS ES⁺ 396,2 (M+H)⁺, HRMS calc. para C₂₂H₂₃N₃O₃F 396,1723 (M+H)⁺, encontrado 396,1722, min 0,39; HPLC [YMC-Pack Pro C-18 (150 x 4,6 mm, S-5 micrón), 0,1% TFA/acetonitrilo en 0,1% TFA/agua a 1,0 mL/min, 20-99% durante 23 min], t_R = 6,8 min, 98,9% de pureza.

20

Ejemplo 440*

Metanosulfonato de 6-(2-Metoxi-4-[[2-(tetrahidropiran-4-il)etilamino]metil]fenoxi)nicotinamida

25

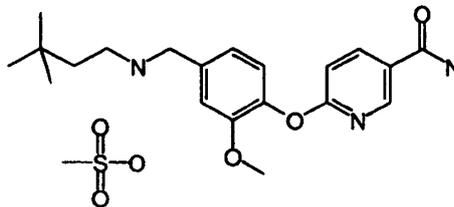


Disolver 6-(2-metoxi-4-[[2-(tetrahidropiran-4-il)etilamino]metil]fenoxi)nicotinamida (Ejemplo 427) (0,612, 1,59 mmol) en THF (4 mL) y unas pocas gotas de metanol para formar una solución transparente. Agregar ácido metanosulfónico 1,27 M (1,25 mL, 1,59 mmol) en THF. Mezclar durante 10 minutos, posteriormente concentrar para proporcionar el compuesto del título (0,749 g, ~100%): TOF MS ES⁺ 386,2 (M+H)⁺, HRMS calc. para C₂₃H₂₆N₃O₄ 386,2080 (M+H)⁺, encontrado 386,2083, tiempo 0,62 min; HPLC [Waters XTerra™ MS C-18 (150 x 4,6 mm, S-5 microm), 0,1% TFA/acetonitrilo en 0,1% TFA/agua a 1,0 mL/min, 5-95% durante 15 min], t_R = 6,6 min, 100% de pureza.

30

Ejemplo 446*

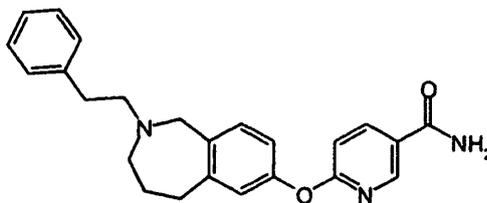
Metanosulfonato de 6-{4-[(3,3-DimetilButilamino)metil]-2-metoxifenoxi}nicotinamida



- 5 Utilizando un procedimiento similar al del Ejemplo 440, y utilizando 6-{4-[(3,3-dimetilButilamino)metil]-2-metoxifenoxi}nicotinamida (Ejemplo 424) se obtiene el compuesto del título.

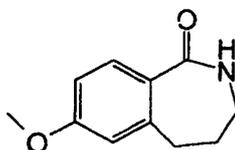
Ejemplo 447*

6-(2-Fenetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-7-iloxi)nicotinamida



10

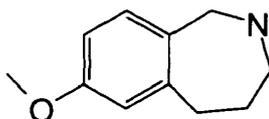
Parte A: 7-Metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[c]azepin-1-ona



- 15 Disolver 4-hidroxitetralona (50 g, 284 mmol) en ácido metanosulfónico (400 mL) y enfriar a 2 °C en un baño de hielo. Agregar azida de sodio (24 g, 369 mmol) en porciones de 3-gramos durante 3 horas mientras se mantiene la temperatura por debajo de 5°C. Mezclar la solución fría por una hora más y permitir que se caliente gradualmente a temperatura ambiente removiendo el baño de hielo. Mezclar la solución por 16 horas. Verter la mezcla en 3 L de hielo molido y agregar NaHCO₃ saturado acuoso hasta alcanzar un pH de 8. Incorporar EtOAc (4 L) y extraer 3 veces. Secar la capa orgánica en MgSO₄ y concentrar en un sólido blanco. La cromatografía en una columna 75 S de Biotage® (eluyente 10:1 hexanos/EtOAc) proporciona el compuesto del título como un sólido blanco (27,3 g, 50 % de teoría). ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 7,90 (br t, 1 H), 7,48 (d, 1 H), 6,89 (m, 2 H), 3,72 (s, 3 H), 2,90 (m, 2 H), 2,59 (t, 2 H) 1,83 (m, 2 H).
- 20

Parte B: 7-Metoxi-2,3,4,5,5-tetrahidro-benzo[c]azepina

25

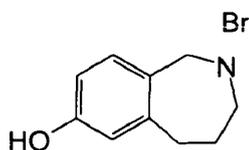


- 30 Agregar 7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[c]azepin-1-ona de la etapa A (10 g, 53 mmol) en THF (50 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. Mezclar y enfriar la solución a 0°C en un baño de hielo y agregar un complejo borano-THF por goteo (156 ml, 1,0 M en THF, 156 mmol). Después de completar la adición, calentar la solución a reflujo durante 2 horas y enfriar a temperatura ambiente. Enfriar la reacción con solución 1,0 N de HCl. Ajustar el pH a 9 con solución de NaOH 1,0 N e incorporar 300 mL de EtOAc. Extraer la solución, secar la capa orgánica en MgSO₄ y

concentrar en un aceite amarillo. La cromatografía en una columna 75 S de Biotage® (10% de MeOH/DCM) genera el compuesto del título como un sólido blanco (4,2 g; 45 % de teoría). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7,00 (d, 1 H), 6,63 (s, 1H), 6,59 (dd, 1 H), 3,69 (s, 2H), 3,67 (s, 3 H), 3,02 (t, 2 H), 2,72 (m, 2 H), 1,55 (m, 2 H). MS (EI) 178,2 m/z (M+1)

Parte C: Hidrobromuro de 2,3,4,5-Tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-7-ol

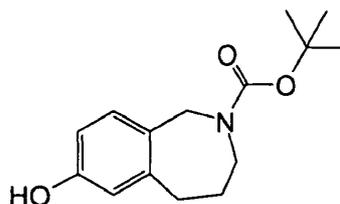
5



Disolver el producto de la etapa B anterior (4,2 g, 22 mmol) en CH_2Cl_2 (50 mL) y agregar a BBr_3 (67 mmol, 6,4 mL) en CH_2Cl_2 (20 mL) a -78°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Revolver la mezcla de reacción a -70°C durante 2 horas y posteriormente a temperatura ambiente durante 16 horas. Enfriar la solución clara a -78°C y agregar cuidadosamente metanol (15 mL). Concentrar la solución en un sólido marrón. Disolver el sólido en metanol (50 mL) y agregar CH_2Cl_2 (40 mL). Concentrar la solución a la mitad de volumen y agregar hexanos (40 mL). Concentrar nuevamente a la mitad de volumen e incorporar EtOAc (20 mL). Concentrar a una volumen de 20 mL y filtrar para obtener un sólido granular blanco (4,2 g. 45 % de teoría): ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9,52 (s, 1 H), 8,70 (br, 2H), 7,19 (d, 1H), 6,58 (m, 2H), 4,23 (s, 2H), 3,33 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 1,70 (m, 2H). MS (ES) 164,1 m/z (M+1). Análisis elemental Calc C 49,19, H 5,78, N 5,55; encontrado C 49,48, H 5,78, N 5,55,

15

Parte D: *N*-terc Butoxicarbonil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-7-ol



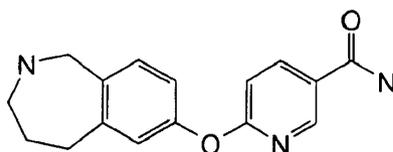
20

Mezclar el producto de la etapa C anterior (6,50 g, 26 mmol) con CH_2Cl_2 (100 mL) para formar una suspensión. Agregar trietilamina (79 mmol) y enfriar la suspensión a 5°C en un baño de hielo. Disolver di-terc-butil dicarbonato en CH_2Cl_2 (20 mL) e incorporar por goteo a la solución. Remover el baño de hielo y permitir que la solución se mezcle a temperatura ambiente durante cuatro horas. Concentrar la solución en un sólido marrón. Agregar 40 mL de una solución 1:1 de CH_2Cl_2 /EtOAc y filtrar. Concentrar el filtrado en un aceite marrón y someter a cromatografía (20% de EtOAc/hexanos) para proporcionar un sólido blanco (6,3 g, 90 % de teoría): ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9,15 (s, 1 H), 6,97 (d, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,49 (d, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,52 (br m, 2H), 2,72 (br m, 2H), 1,59 (br m, 2H), 1,33 (s, 9H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 156,24, 142,99, 129,41, 116,41, 111,57, 78,29, 50,95,49,57, 34,58, 28,02, Anal. Calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_3$: C, 68,42; H, 8,04; N, 5,32, encontrado: C, 68,54; H, 8,15; N, 5,24,

25

Parte E: 6-(2,3,4,5-Tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-7-iloxi)nicotinamida

30



Agregar 80% de NaH en aceite mineral (28,3 mg, 0,94 mmol) a una solución de benzazepinol en la Parte D (124,3 mg. 0,47 mmol) en DMF anhidro (2,0 mL) y mezclar durante 30 minutos a temperatura ambiente. Agregar 6-cloronicotinamida (147,8 mg, 0,94 mmol) en una porción y mezclar durante la noche a temperatura ambiente y posteriormente calentar a 80°C durante 3 horas. Enfriar la reacción con agua y concentrar. Purificar mediante cromatografía ultrarrápida, eluyendo con 40% de CH_2Cl_2 en EtOAc.

35

Disolver el producto arriba unido en CH_2Cl_2 (2,5 mL) y tratar con ácido trifluoroacético (2,5 mL) a temperatura ambiente durante una hora. Concentrar la mezcla y purificar a través de una columna SCX lavando con metanol y

40

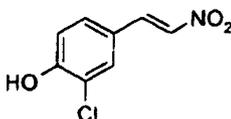
posteriormente eluyendo con NH_3 2,0 M en MeOH para proporcionar el compuesto del título (109,3 mg, 82% para 2 etapas): MS ES^+ 284,0 (M-H) $^+$; HPLC [YMC-Pack Pro C-18 (150 x 4,6 mm, S-5 microm), 0,1% TFA/acetonitrilo en 0,1% TFA/agua a 1,0 mL/min, 5-95% durante 19 min], t_R = 6,99 min, 100% de pureza.

5 Parte F: mezclar 6-(2-Fenetil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[c]azepin-7-iloxi)nicotinamida, 6-(2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[c]azepin-7-iloxi)nicotinamida (Parte E, 112,9 mg, 0,40 mmol), K_2CO_3 (110,1 mg, 0,80 mmol), y fenetil bromuro (82 μL , 0,60 mmol) en DMF (2,0 mL). Calentar a 70-80 °C durante la noche. Remover DMF en forma azeotrópica con xilenos. Purificar mediante cromatografía ultrarrápida, eluyendo con 75:19:6 de EtOAc/ CH_2Cl_2 / NH_3 2,0 M en MeOH y con 60:30: 10 de EtOAc/hexanos/ NH_3 2,0 M, en MeOH. Purificar mediante cromatografía de fase inversa, eluyendo con 0-99% 0,1% de TFA/acetonitrilo y 0,1% de TFA/agua para proporcionar el compuesto del título (44,9 mg, 27% de la etapa D): MS ES^+ 284,0 (M-H) $^+$; HPLC [YMC-Pack Pro C-18 (150 x 4,6 mm, S-5 microm), 0,1% de TFA/acetonitrilo en 0,1% de TFA/agua a 1,0 mL/min, 5-95% durante 19 min], t_R = 9,85 min, 100% de pureza; Anal. Calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$, 1 H_2O 0,1 MeOH: C, 73,75; H, 6,57; N, 10,71, encontrado: C, 73,45; H, 6,62; N, 10,72,

Intermedios por Ejemplos 475-480

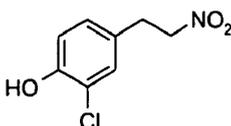
Intermediario 1

15



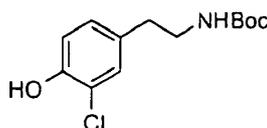
20 Se disuelve 3-Cloro-4-hidroxibenzaldehído (2 g, 12,8 mmol), nitrometano (4,68 g, 76,6 mmol) y acetato de amonio (3,93 g, 51,1 mmol) en 20 mL de ácido acético y la mezcla de reacción se calienta a 110°C. Después de 3,5 h la mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida y el residuo se reparte entre EtOAc y agua. Separar las capas y lavar la capa orgánica con salmuera. Secar con sulfato de sodio, filtrar y concentrar bajo presión reducida. La cromatografía de gel de sílice utilizando hexanos: diclorometano : EtOAc en una relación 60:35:5 produjo 1,26 g (49 %) del compuesto del título. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 7,90 (d, 1H, J= 13,6 Hz), 7,55 (d, 1H, J= 1,8 Hz), 7,49 (d, 1H, J= 13,6 Hz), 7,4 (d, 1H, J= 8,3 Hz), 7,09 (d, 1H, J= 8,3 Hz), 5,92 (s, 1H),

25 **Intermediario 2**



30 En una solución de hidruro de litio y aluminio (.325 g, 8,55 mmol) en 30 mL de THF a 0°C se agrega tricloruro de aluminio (1,14 g, 8,55 mmol). Después de 5 minutos el Intermediario 1 (.57 g, 2,85 mmol) se agrega por goteo en 15 mL de THF y la reacción se mezcla durante 18 horas. Se agregan 100 mL de agua y 10 mL de HCl 5 N y la mezcla de reacción se extrae con 3:1 n-butanol: tolueno. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan en sulfato de sodio y se concentran. La cromatografía de intercambio de iones SCX logra 335 mg (68%) del compuesto del título. MS (APCI): (M^++1), $^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400 MHz): 7,14 (m, 1H), 6,92 (m, 1H), 6,83 (m, 1H), 2,86 (d, 1H, J= 7,48, 7,05 Hz), 2,69 (t, 1H, J= 7,48, 7,05 Hz), 2,59 (d, 1H, J= 7,48, 7,05 Hz), 2,50 (d, 1H, J= 7,48, 7,05 Hz).

Intermediario 3



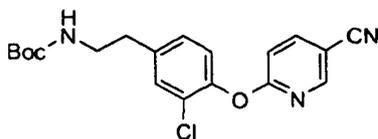
40

En una solución del Intermediario 2 (400 mg, 2,32 mmol) en 15 mL de THF se agrega di-terc-butyl dicarbonato (557 mg, 2,56 mmol) y bicarbonato de sodio (234 mg, 2,79 mmol) después de 18 horas la mezcla de reacción se reparte entre EtOAc y salmuera. La capa orgánica se separa y se lava con 1 M de ácido cítrico y salmuera. Se seca en sulfato de sodio, se filtra y se concentra. La cromatografía de gel de sílice utilizando 5 - 10 % de EtOAc en

diclorometano produce 430 mg (68 %) del compuesto del título. MS (APCI): ($M+1$ -grupo Boc), $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 7,14 (d, 1H, $J=1,5$ Hz), 6,99 (dd, 1H, $J=8,3, 1,9$ Hz), 6,94 (d, 1H, $J=7,8$ Hz), 3,32 (m, 2H), 2,70 (t, 2H, $J=6,8$ Hz), 1,43 (s, 9H).

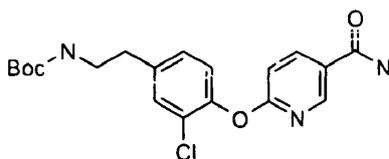
Intermediario 4

5



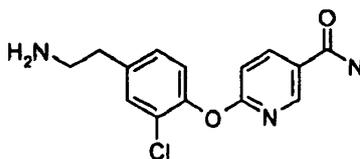
Una solución del Intermediario 3 (700 mg, 2,57 mmol), 6-cloronicotinonitrilo (392 mg, 2,83 mmol) e hidruro de sodio (113 mg, 2,83 mmol) se mezcla durante 18 horas. La mezcla de reacción se reparte entre acetato de etilo y salmuera. La capa orgánica se separa, se lava con agua y salmuera, se seca en sulfato de sodio, se filtra y se concentra. La cromatografía de gel de sílice utilizando 0 - 10 % de acetato de etilo en diclorometano produce 895 mg (93 %) del compuesto del título. MS (APCI): (M^++1 -grupo Boc) 274, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 8,42 (d, 1H, $J=1,9$ Hz), 7,94 (dd, 1H, $J=8,8, 2,4$ Hz), 7,32 (d, 1H, $J=1,5$ Hz), 7,08 - 7,25 (m, 3H), 4,61 (bs, 1H), 3,39 (m, 2H), 2,81 (t, 2H, $J=6,84\text{Hz}$), 1,43 (s, 9H).

15 Intermediario 5



En una solución del Intermediario 4 (875 mg, 2,34 mmol) en DMSO se agregó carbonato de potasio (161 mg, 1,17 mmol) seguido de la adición de 30% de solución de peróxido de hidrógeno (10 ml) y la reacción se mezcló durante 18 horas. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y salmuera. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera antes de secarse en sulfato de sodio. se filtró y concentró para proporcionar 827 mg (90 %) del compuesto del título. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 8,55 (bs, 1H), 8,21 (dd, 1H, $J=8,8, 2,4$ Hz), 7,32 (bs, 1H), 7,16 (bs, 2H), 7,04 (d, 1H, $J=8,8$ Hz), 4,63 (bs, 1H), 3,39 (m, 2H), 2,81 (t, 2H, $J=6,84\text{Hz}$), 1,44 (s, 9H).

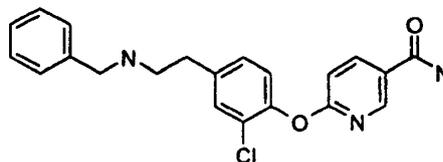
25 Intermediario 6



Una solución del Intermediario 5 (827 mg, 2,11 mmol) en 25 % de TFA en cloruro de metileno se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y se purificó utilizando una cromatografía de intercambio de iones SCX para proporcionar 587 mg (95 %) del compuesto del título. MS (APCI): (M^++1) 292, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 con MeOH ($d-4$), 400 MHz): 8,49 (d, 1H, $J=2,4\text{Hz}$), 8,2 (dd, 1H, $J=8,3, 2,4$ Hz), 7,27 (d, 1H, $J=1,5\text{Hz}$), 7,11 (m, 2H), 6,96 (d, 1H, $J=8,8$ Hz), 2,92 (t, 2H, $J=6,9\text{Hz}$), 2,72 (t, 2H, $J=6,8\text{Hz}$).

Ejemplo 475*

6-[4-(2-Bencilamino-etil)-2-cloro-fenoxi]-nicotinamida



- 5 El Intermediario 6 (100 mg, 0,342 mmol) y benzaldehído (435 mg, 411 mmol) se disolvieron en 5 mL de metanol mientras se mezclaron durante 18 horas. Se agregó NaBH₄ (29,4 mg, 0,68 mmol) y la reacción continuó por otras 4 horas. Se neutralizó NaBH₄ con algunas gotas de ácido acético y la mezcla de reacción se cargó directamente en 2 g de columna SCX columna para su purificación con el objeto de proporcionar 103 mg (79 %) del compuesto del título.
- 10 MS (APCI): (M⁺+1, M⁺+3) 382, 384, ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 8,53 (d, 1H, J= 2,44Hz). 8,19 (dd, 1H, J= 8,3, 2,4 Hz), 7,29 - 7,33 (m, 6H), 7,14 - 7,16 (m, 2H), 7,03 (d, 1H, J= 8,3 Hz). 3,83 (s, 2H). 2,92 (m, 2H). 2,83 (m, 2H). ** HPLC de pureza: 94%, ** HPLC Tiempo de retención: 1,745 minutos.

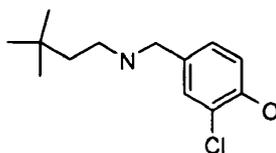
Mediante el método delineado para la Síntesis del Ejemplo 475, se prepararon los siguientes compuestos.

Ejemplo	Nombre	Masa	NMR/MS/LC/MS
476*	6-{2-Cloro-4-[2-(2-metil-bencilamino)-etil]-fenoxi} nicotinamida	395	(APCI): (M ⁺ +1, M ⁺ +3) 396, 398 ¹ H-NMR (CDCl ₃ , 400 MHz): 8,53 (d, 1 H, J= 2,44Hz), 8,19 (dd, 1H, J= 8,3, 2,4 Hz), 7,34 (d, 1H, J= 1,95Hz), 7,26 (m, 1H), 7,12 - 7,18 (m, 5H), 7,03 (d, 1H, J= 7,8Hz), 3,80 (s, 2H), 2,97 (t, 2H, J= 6,84Hz), 2,84 (t, 2H, J= 6,84Hz), 2,32 (s, 3H). **HPLC de pureza: 94,6% **HPLC Tiempo de retención: 1,842 min.
478*	6-12-Cloro-4-[2-(3-fluoro- bencilamino)-etil]-fenoxi}- nicotinamida	399	(APCI): (M ⁺ +1, M ⁺ +3) 400, 402 ¹ H-NMR (CDCl ₃ con D ₄ MeOH. 400 MHz): 8,49 (d, 1H, J= 2,44Hz). 8,17 (dd, 1H, J= 8,3, 2,4 Hz). 6,90 - 7,25 (m, 8H), 3,75 (s, 2H), 2,76 - 2,84 (m, 4H). **HPLC De pureza: 93,8%

Ejemplo	Nombre	Masa	NMR/MS/LC/MS
479*	6-{2-Cloro-4-[2-(3-cloro-bencilamino)-etil]-fenoxi}-nicotinamida	416	<p>**HPLC Tiempo de retención: 1,799 min</p> <p>(APCI): (M^+, $M^+ + 2$) 416, 418</p> <p>1H-NMR ($CDCl_3$ con D_4MeOH, 400 MHz): 8,46 (d, 1H, J= 1,95Hz), 8,12 (dd, 1H, J= 8,8, 2,4 Hz), 7,04 - 7,22 (m, 7H), 6,88 (d, 1H, J= 8,3Hz), 3,68 (s, 2H), 2,73 -2,78 (m, 4H).</p> <p>**PLC De pureza: 93,4%</p> <p>**HPLC Tiempo de retención: 1,857 min.</p>
** Condiciones de HPLC: (10/90 a 90/10 ACN/(0,1%de TFA en agua) Columna MS C18 Xterra de Water 4,6 mm x 50 mm x 5 micrones.			

Intermediarios para los Ejemplos 481-482

Intermediario 1

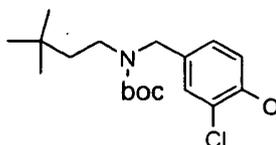


5

Se disolvió 3-Cloro-4-hidroxibenzaldehído (100 mg, 0,64 mmol) y 3,3-dimetil-1-Butilamina (56 mg, 0,55 mmol) en 2 mL de metanol que contiene filtros moleculares 3Å. Después de 18 horas, se agregó borohidruro de sodio (41 mg, 1,28 mmol) y la reacción se continuó durante otras 4 horas. La reacción se inactivó mediante la incorporación de algunas gotas de ácido acético y se purificó mediante cromatografía de intercambio de iones SCX para proporcionar 50 mg (37,6%) del compuesto del título. MS (APCI): ($M^+ + 1$) 242, 1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): 7,29 (d, 1H, J= 1,95 Hz), 7,10 (dd, 1H, J = 8,3, 1,95 Hz), 6,87 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 3,72 (s, 2H), 2,67 (t, 2H, J= 8,3 Hz), 1,48 (t, 2H, J= 8,8 Hz), 0,89 (s, 9H).

10

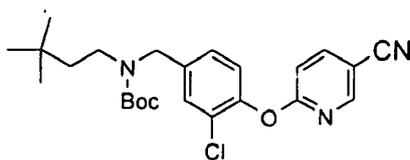
Intermediario 2



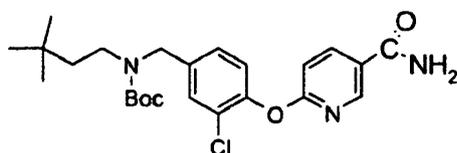
15

En una solución del Intermediario 1 (50 mg, 0,2 mmol) en 2 mL de THF se agregó di-terc-butil dicarbonato (56,5 mg, 0,26 mmol) y bicarbonato de sodio (26 mg, 0,31 mmol). Después de 18 horas, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y salmuera. La capa orgánica se separó y se lavó con ácido cítrico 1 M y salmuera, luego de lo cual se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró. La cromatografía de gel de sílice utilizando 0 - 5 % de EtOAc en diclorometano produjo 34 mg (48%) del compuesto del título. 1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): 7,21 (s, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,96 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 5,52 (s, 1H), 4,31 (bs, 2H), 3,14 (m, 2H), 1,56 (m, 11H), 0,85 (s, 9H).

20

Intermediario 3

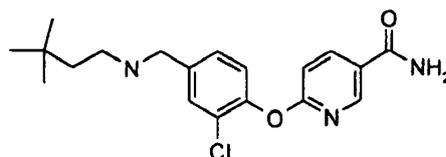
En una solución del Intermediario 2 (110 mg, 0,32 mmol), se agitó 6-cloronicotinonitrilo (49 mg, 0,35 mmol) e hidruro de sodio (14,2 mg, 0,35 mmol) durante 18 horas. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y salmuera. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró. La cromatografía de gel de sílice utilizando 0 - 5 % de acetato de etilo en 60: 40 de hexanos: diclorometano produjo 23 mg (16 %) del compuesto del título. MS (APCI): ($M^+ + 1$ -grupo Boc) 344, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 8,42 (dd, 1H, J = 2,2, 0,88 Hz), 7,95 (dd, 1H, J = 8,37, 2,2 Hz), 7,36 (s, 1H), 7,15 - 7,20 (m, 2H), 7,09 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,40 (bs, 2H), 3,19 (m, 2H), 1,48 (bs, 11H), 0,89 (s, 9H).

10 Intermediario 4

En una solución del Intermediario 3 (244 mg, 0,55 mmol) en 5 mL de DMSO se agregó carbonato de potasio (38 mg, 0,275 mmol) seguido de 30% de solución de peróxido de hidrógeno (2 mL) y la reacción se dejó en agitación durante 18 horas. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y salmuera. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera antes de secarse en sulfato de sodio, se filtró y concentró para proporcionar 218 mg (86 %) del compuesto del título. MS (APCI): ($M^+ + 1$ -grupo Boc) 362.

Ejemplo 481*

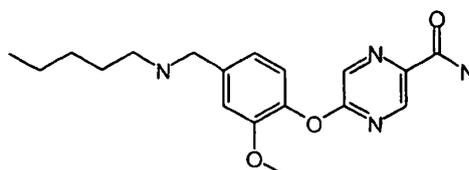
20 6-{2-Cloro-4-[(3,3-dimetilButilamino)-metil]-fenoxi}-nicotinamida



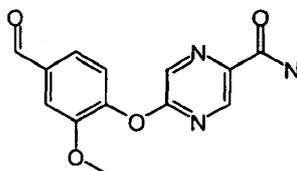
Una solución del Intermediario 4 (218 mg, 0,47 mmol) en 2,5 mL de 20 % de TFA en cloruro de metileno se agitó durante 18 horas. Después la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. La cromatografía de intercambio de iones SCX seguida de la cromatografía de gel de sílice utilizando 5 - 10 % de metanol de 2 N NH_3 en diclorometano produjo 151 mg (88 %) del compuesto del título. MS (APCI): ($M^+ + 1$) 362, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 8,53 (d, 1H, J = 2,64 Hz), 7,95 (dd, 1H, J = 8,8, 2,64 Hz), 7,48 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 7,29 (dd, 1H, J = 8,36, 2,2 Hz), 7,16 (d, 1H, J = 7,92 Hz), 7,02 (d, 1H, J = 9,24 Hz), 5,93 (vbs, 2H), 3,80 (s, 2H), 2,67 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 0,91 (s, 9H). Pureza: 94,2%, Tiempo de retención: 1,802 minutos.

30 Ejemplo 719*

5-(2-Metoxi-4-pentilaminometilfenoxi)pirazina-2-carboxamida



Parte A: 5-(4-Formil-2-metoxifenoxi)pirazina-2-carboxamida



- 5 Disolver 5-cloropirazina-2-carboxamida (Ejemplo 387, Parte A) (0,374 g, 2,34 mmol) y vainillina (0,361 g, 2,34 mmol) en DMF (23,7 mL). Agregar K_2CO_3 (0,821 g, 8,94 mmol) y calentar a $100^\circ C$ durante 1,5 horas. Concentrar la mezcla de reacción. Incorporar el sólido en agua (50 mL) y extraer con diclorometano (3 X 100 mL). Secar la capa orgánica en Na_2SO_4 , filtrar y concentrar para proporcionar el compuesto del título (0,625 g, 96,4%): TOF MS ES^+ 274,1 (M+H)⁺, HRMS calc. para $C_{13}H_{12}N_3O_4$ 274,0828 (M+H)⁺, encontrado 274,0829, time 0,55 min: HPLC [YMC-Pro pack C-18 (150 x 4,6 mm, S-5 microm), 0,1% TFA/acetonitrilo en 0,1% TFA/agua a 1,0 mL/min, 5-95 durante 19 min], t_R = 10,2 min, 98,1 % de pureza.

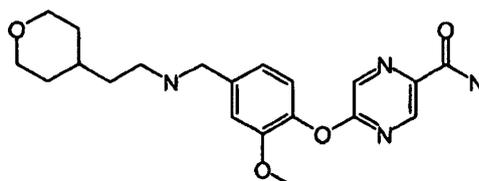
Parte B: 5-(2-Metoxi-4-pentilaminometilfenoxi)pirazina-2-carboxamida

- 15 Colocar 5-(4-formil-2-metoxifenoxi)pirazina-2-carboxamida (Ejemplo 719, Parte A) (0,200 g, 0,732 mmol), amilamina (0,0670 g, 0,769 mmol) y filtros moleculares 3A en un recipiente. Agregar metanol (3,6 mL), tapar y mezclar durante la noche. Incorporar $NaBH_4$ (aprox. 3-5 eq en dos porciones) y mezclar hasta que los gases dejen de girar. Cargar la mezcla de reacción directamente en una columna ISCO precargada de 25 g. Secar la columna en un horno al vacío a temperatura ambiente. Purificar mediante elución a través de una columna ISCO^B de 40g con 60% a 90% (5% (NH₃ 2,0 M en metanol) en acetato de etilo) en hexanos. Concentrar las fracciones que contienen el producido.
- 20 Colocar el sólido en acetato de etilo (50 mL) y lavar con NaOH 1,0 N para proporcionar el compuesto del título (0,180 g, 71,7%): TOF MS ES^+ 345,2 (M+H)⁺, HRMS calc. para $C_{18}H_{25}N_4O_3$ 345,1927 (M+H). encontrado 345,1926, tiempo 0,52 min: HPLC [Waters XTerraTM C-18 (150 x 4,6 mm, S-5 microm), 0,1 % de TFA/acetonitrilo en 0,1 % de TFA/agua a 1,0 mL/min. 5-95% durante 23 min], t_R = 10,4 min. 100% de pureza.

Ejemplo 720

5-(2-Metoxi-4-{[2-(tetrahidropiran-4-il)etilamino]metil}fenoxi)pirazina-2-carboxamida

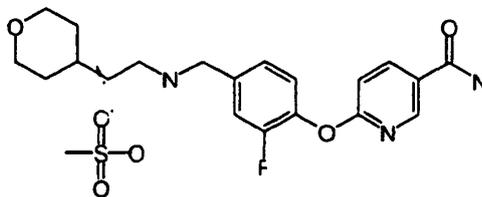
25



- 30 Colocar 5-(4-Formil-2-metoxifenoxi)pirazina-2-carboxamida (Ejemplo 719, Parte A) (0,200 g, 0,732 mmol), 2-(tetrahidropiran-4-il)etilamina (0,0993 g, 0,769 mmol) y filtros moleculares 3Å en un recipiente. Agregar metanol (3,6 mL), tapar y mezclar durante la noche. Incorporar $NaBH_4$ (aprox. 3-5 eq en dos porciones) y mezclar hasta que los gases dejen de girar. Cargar la mezcla de reacción directamente en una columna ISCO precargada de 25 g. Secar la columna en un horno al vacío a temperatura ambiente. Purificar mediante elución a través de una columna ISCO de 40 g con 5% a 20% (NH₃ 2,0 M en metanol) en acetato de etilo. Concentrar las fracciones que contienen el producto.
- 35 Colocar el sólido en acetato de etilo (50 mL) y lavar con NaOH 1,0 N para proporcionar el compuesto del título (0,168 g, 59,4%): TOF MS ES^+ 387,2031 (M+H)⁺, HRMS calc. para $C_{20}H_{27}N_4O_4$ 387,2032 (M+H), encontrado 387,2031, time 0,52 min; HPLC [Waters XTerraTM C-18 (150 x 4,6 mm, S-5 microm). 0,1% de TFA/acetonitrilo en 0,1% de TFA/agua a 1,0 mL/min. 5-95% por 25 min], t_R = 8,7 min, 100% de pureza.

Ejemplo 757

6-(2-Fluoro-4-[[2-(tetrahidropiran-4-il)etilamino]metil]fenoxi)nicotinamida metanosulfonato



5 Colocar 6-(2-fluoro-4-formilfenoxi)nicotinamida (Ejemplo 223, etapa 1) (0,700 g, 2,69 mmol), 2-(tetrahidropiran-4-il)etilamina (0,348 g, 2,69 mmol) y filtros moleculares 3A en un recipiente. Agregar metanol (13,5 mL), tapar y mezclar durante la noche. Incorporar NaBH₄ (0,204 g, 5,38 mmol) y mezclar hasta que los gases dejen de girar. Filtrar la mezcla de reacción, y concentrarla posteriormente. Purificar mediante cromatografía eluyendo con entre 0% y 20% (NH₃ 2,0 M en metanol) en acetato de etilo por 1 hora a 20 mL / min para proporcionar 6-(2-fluoro-4-[[2-(tetrahidropiran-4-il)etilamino]metil]fenoxi)nicotinamida. (0,717 g, 71,3%).

10 Disolver el compuesto en diclorometano: metanol (10 mL) y agregar 1 equivalente de ácido metanosulfónico 0,50 M en diclorometano. Mezclar la solución por un período breve antes de concentrarla para proporcionar el compuesto del título (0,904 g): TOF MS ES⁺ 374,2 (M+H)⁺, HRMS calc. para C₂₀H₂₅N₃O₃F 374,1880 (M+H)⁺, encontrado 374,1881, time 0,55 min; HPLC [YMC-Pro pack C-18 (150 x 4,6 mm, S-5 micrón), 0,05% de TFA/acetonitrilo en 0,05% de TFA/agua a 1,0 mL/min, 10-20% durante 5 min, 20-95% por 18], t_R = 8,7 min, 100% de pureza.

15

REIVINDICACIONES

1. 6-(2-Fluoro-4-[[2-(tetrahydro-piran-4-il)-etilamino]-metil]-fenoxi)-nicotinamida o su sal farmacéuticamente aceptable para el tratamiento del alcoholismo.
2. El uso de 6-(2-Fluoro-4-[[2-(tetrahydro-piran-4-il)-etilamino]-metil]-fenoxi)-nicotinamida o su sal farmacéuticamente aceptable para la fabricación de un fármaco para tratar el alcoholismo.
3. 5-(2-Metoxi-4-[[2-(tetrahydro-piran-4-il)-etilamino]-metil]-fenoxi)-pirazin-2-carboxamida o su sal farmacéuticamente aceptable, para tratar el síndrome del intestino irritable.
4. El uso de 5-(2-Metoxi-4-[[2-(tetrahydro-piran-4-il)-etilamino]-metil]-fenoxi)-pirazin-2-carboxamida o su sal farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de un fármaco para tratar el síndrome del intestino irritable.