

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 492 892**

51 Int. Cl.:

C07C 215/50 (2006.01)

C07C 215/52 (2006.01)

C07C 215/54 (2006.01)

A01N 33/02 (2006.01)

A61K 31/135 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.06.2003 E 03761147 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.06.2014 EP 1517879**

54 Título: **Aminoalquilfenoles, métodos de uso y preparación de los mismos**

30 Prioridad:

24.06.2002 US 391361 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.09.2014

73 Titular/es:

**MERCK SHARP & DOHME CORP. (100.0%)
126 EAST LINCOLN AVENUE
RAHWAY, NJ 07065-0907, US**

72 Inventor/es:

**DORN, CONRAD P.;
POWLES, MARY ANN;
WALSH, THOMAS F. y
WYVRATT, MATTHEW J.**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 492 892 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

Aminoalquilfenoles, métodos de uso y preparación de los mismos

5 **Antecedentes de la invención**

Históricamente, las infecciones por malaria se controlaron con alcaloides a base de quinolina del árbol de la quina, en particular la quinina. Los suministros insuficientes de quinina y la necesidad de proteger a las tropas que combaten en regiones en las que la malaria es endémica estimularon a los investigadores a descubrir agentes antimaláricos sintéticos a base de quinolina. Este esfuerzo dio lugar a una serie de compuestos antimaláricos incluyendo la cloroquina, que ha sido el fundamento de la terapia antimalárica desde su introducción en 1945. Esfuerzos paralelos en química médica en la década de 1940 llevaron a la evaluación clínica de varias bases de Mannich fenólicas como agentes maláricos potenciales.

Sin embargo, la aparición de cepas de *Plasmodium* resistentes a los fármacos ha hecho que muchos de los fármacos antimaláricos más seguros y menos costosos pierdan su eficacia en muchas áreas del mundo. Por lo tanto, existe una continua necesidad de descubrir y desarrollar agentes antimaláricos que sean eficaces contra las cepas nuevas y viejas de *Plasmodium*.

La presente invención se refiere a aminoalquilfenoles, composiciones que contienen un aminoalquilfenol como el principio activo y métodos de tratamiento de la malaria. Los compuestos de la presente invención son agentes antiprotozoarios eficaces *in vivo* e *in vitro* frente a protozoos del género *Plasmodium* (*P. falciparum*, *P. bergeri*, etc.), el agente infeccioso responsable de la malaria. Los compuestos de la presente invención son derivados de bases de Mannich fenólicas, una clase de sustancias químicas que se han estudiado intensamente durante muchos años por sus propiedades antimaláricas. Véase Burckhalter, J.H., et al., J. Am. Chem. Soc., 1946 Vol. 68, 1894-1901, y 1948, Vol. 70, 1363-1373, Duncan, W.G., et al., J. Med. Chem. 1969, 12, 711-112, y F.Y. Wiselogle, Ed.; Survey of Antimalarial Drugs, 1941-1945, Vols. I y II, Edwards Bros., Ann Arbor, MI. Además, los aminoalquilfenoles se analizan en la Patente de Estados Unidos N° 3.794.734, expedida el 26 de febrero de 1974 y Stokker, G.E., et al., J. Med. Chem. 1980, 23, 1414-27.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a compuestos de aminoalquilfenol antimaláricos de bases de Mannich y a su uso frente a protozoos del género *Plasmodium*, particularmente cepas emergentes de *Plasmodia* resistentes a fármacos. La presente invención también se refiere a composiciones que contienen dichos compuestos y a un proceso para preparar los compuestos.

Descripción detallada de la invención

De acuerdo con la presente invención, se desvela un compuesto de aminoalquilfenol para uso en el tratamiento de la malaria que se selecciona entre:

2-aminometil-5-terc-butil-3-fenilfenol,
3,5-di-terc-butil-2-[(etilamino)metil]fenol,
3,5-di-terc-butil-2-[1-(etilamino)etil]fenol,
3,5-di-terc-butil-2-[(metilamino)metil]fenol,
3,5-bis(triclorovinil)-2-[(etilamino)metil]fenol,
3,5-di-terc-butil-2-[(propilamino)metil]fenol,
3,5-di-terc-butil-2-[(butilamino)metil]fenol,
3,5-di-terc-butil-2-[(ciclohexilamino)metil]fenol,
3, 5-di-terc-butil-2-[(hexilamino)metil]fenol,
2-((aminometil)-3,5-di-terc-butilfenol,
3,5-di-terc-butil-2-[2-(ciclohexilamino)etil]fenol,
2-((2-aminoetil)-3,5-di-terc-butilfenol,
2-((aminometil)-3,5-bis(triclorovinil)fenol,
2-((1-aminoetil)-3,5-di-terc-butilfenol,
3,5-Di-terc-butil-2-[1-(etilamino)etil]fenol,
3,5-Di-terc-butil-2-[(propilamino)metil]fenol,
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos de la presente invención pueden presentar centros asimétricos, ejes quirales y planos quirales, y se aparecen como racematos, mezclas racémicas, y como diastereómeros individuales, con todos los isómeros posibles, incluyendo isómeros ópticos, que se incluyen en la presente invención. (Véase E.L. Eliel y S.H. Wilen Stereochemistry of Carbon Compounds (John Wiley e Hijos, Nueva York 1994), en particular en las páginas 1119-1190).

Quando se dice que un grupo funcional está "protegido", esto se refiere a que el grupo está en forma modificada para impedir reacciones secundarias no deseadas en el sitio protegido. Los grupos protectores adecuados para los compuestos de la presente invención se reconocerán a partir de la presente solicitud teniendo en cuenta el nivel de experiencia en la materia, y con referencia a libros de texto convencionales, tales como Greene, T. W. et al. Protective Groups in Organic Synthesis Wiley, Nueva York (1991). A lo largo de la presente memoria descriptiva se contienen ejemplos de grupos protectores adecuados.

Para uso en medicina, las sales de los aminoalquilfenols de la presente invención serán sales farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, otras sales pueden ser útiles en la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Cuando el compuesto de la presente invención es ácido, "sales farmacéuticamente aceptables" adecuadas se refiere a sales preparadas a partir de bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables que incluyen bases inorgánicas y bases orgánicas. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, litio, magnesio, mangánicas, manganosas, potasio, sodio, cinc y similares. Son particularmente preferentes las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Las sales derivadas de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas incluidas que incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromo, trietilamina, trimetilamina, tripilamina, trometamina y similares.

Quando el compuesto de la presente invención es básico, las sales se pueden preparar a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos inorgánicos y orgánicos. Dichos ácidos incluyen ácido acético, benzenosulfónico, benzoico, alcanforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, mucico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluenosulfónico y similares. Son particularmente preferentes los ácidos cítrico, bromhídrico, clorhídrico, maleico, fosfórico, sulfúrico y tartárico.

La preparación de las sales farmacéuticamente aceptables que se han descrito anteriormente y otras sales farmacéuticamente aceptables habituales se describe con más detalle en Berg et al., "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 1977: 66: 1-19.

Además, se indicará que los compuestos de la presente invención son sales o zwitteriones potencialmente internos, dado que, en condiciones fisiológicas, un resto ácido desprotonado en el compuesto, tal como un grupo carboxilo, puede ser aniónico, y a continuación esta carga electrónica se podría equilibrar internamente frente a la carga catiónica de un resto básico protonado o alquilado, tal como un átomo de nitrógeno cuaternario.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar a mamíferos, preferentemente seres humanos, solos o, preferentemente, en combinación con vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables, en una composición farmacéutica, de acuerdo con la práctica farmacéutica convencional. Los compuestos se pueden administrar por vía oral o por vía parenteral, incluyendo las vías de administración intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, subcutánea, rectal y tópica.

Tal como se usa en el presente documento, el término "composición" pretende incluir un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades específicas, así como cualquier producto que resulta, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes específicos en las cantidades especificadas.

Las composiciones farmacéuticas que contienen el principio activo se pueden presentar en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo, en forma de comprimidos, trociscos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas para uso oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la preparación de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados entre el grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes para proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y agradables. Los comprimidos contienen el principio activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la preparación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato sódico, lactosa, fosfato de calcio o fosfato sódico; agentes de granulación y disgregantes, por ejemplo, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, almidón de maíz, o ácido alginico; agentes aglutinantes, por ejemplo almidón, gelatina, polivinil-pirrolidona o goma arábiga, y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin revestir o se pueden revestir mediante técnicas conocidas para enmascarar el sabor desagradable del fármaco o para retrasar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal y por lo tanto proporcionar una acción sostenida durante un periodo de tiempo prolongado. Por ejemplo, se puede usar un material para enmascarar el sabor soluble en agua tal como hidroxipropil-metilcelulosa o hidroxipropilcelulosa, o un material para retardar el tiempo tal como etil celulosa, acetato butirato de celulosa.

Además, las formulaciones para uso oral se pueden presentar en forma de cápsulas de gelatina dura en las que el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o en forma de cápsulas de gelatina blanda en las que el principio activo se mezcla con vehículo soluble en agua tal como polietilenglicol o un medio oleoso, por ejemplo aceite de cacahuete, parafina líquida, o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas contienen el material activo en mezcla con excipientes adecuados para la preparación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetil-celulosa, alginato sódico, polivinil-pirrolidona, goma de tragacanto y goma arábica; los agentes de dispersión o humectantes pueden ser un fosfátido de origen natural, por ejemplo lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileno con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilen-oxacetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tales como monooleato de polioxietilensorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitán polietilenado. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo p-hidroxibenzoato de etilo o de n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes, y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa, sacarina o aspartamo.

Las suspensiones oleosas se pueden formular suspendiendo el principio activo en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Se pueden añadir agentes edulcorantes tales como los que se han expuesto anteriormente, y agentes aromatizantes para proporcionar una preparación oral de sabor agradable. Estas composiciones se pueden conservar mediante la adición de un antioxidante tal como hidroxianisol butilado o alfa-tocoferol.

Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el principio activo en mezcla con un agente dispersante o humectante, agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión se ejemplifican con los que ya se han mencionado anteriormente. Además, pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes. Estas composiciones se pueden conservar mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en la forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, por ejemplo parafina líquida o mezclas de éstos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser fosfátidos de origen natural, por ejemplo lecitina de haba de soja, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitán, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo monooleato de sorbitán polietilenado. Las emulsiones también pueden contener edulcorantes, agentes aromatizantes, conservantes y antioxidantes.

Los jarabes y los elixires se pueden formular con agentes edulcorantes, por ejemplo glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones también pueden contener un bálsamo emoliente, un conservante, agentes aromatizantes y colorantes y antioxidantes.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una solución acuosa inyectable estéril. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden usar están el agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico.

La preparación inyectable estéril también puede ser una microemulsión de aceite en agua inyectable estéril en la que el principio activo se disuelve en la fase oleosa. Por ejemplo, el principio activo se puede disolver primero en una mezcla de aceite de soja y lecitina. A continuación, la solución oleosa se introduce en una mezcla de agua y glicerol y se procesa para formar una microemulsión.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril para administración intramuscular y subcutánea. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con la técnica conocida usando los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados que se han mencionado anteriormente. Además, la preparación inyectable estéril puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo como una solución en 1,3-butanodiol. Además, los aceites fijos estériles se usan convencionalmente como un medio disolvente o de suspensión. Con este fin, se puede usar cualquier aceite fijo blando incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como el ácido oleico encuentran uso en la preparación de inyectables.

Los compuestos de Fórmula I también se pueden administrar en forma de supositorios para la administración rectal del fármaco. Estas composiciones se pueden preparar mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperaturas ordinarias pero líquido a la temperatura rectal y por lo tanto se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales incluyen manteca de cacao, gelatina glicerizada, aceites vegetales

hidrogenados, mezclas de polietilenglicoles de diversos pesos moleculares y ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol.

5 Cuando un compuesto de acuerdo con la presente invención se administra en un sujeto humano, la dosificación diaria normalmente la determinará el médico que prescribe con la dosificación variando generalmente de acuerdo con la edad, peso, sexo y respuesta del paciente individual, así como de la gravedad de los síntomas del paciente.

10 En una aplicación a modo de ejemplo, una cantidad adecuada de compuesto se administra a un mamífero que se somete a tratamiento para la malaria. La administración se produce en una cantidad entre aproximadamente 0,1 mg/kg de peso corporal y aproximadamente 60 mg/kg de peso corporal al día, preferentemente entre 0,5 mg/kg de peso corporal y aproximadamente 40 mg/kg de peso corporal al día.

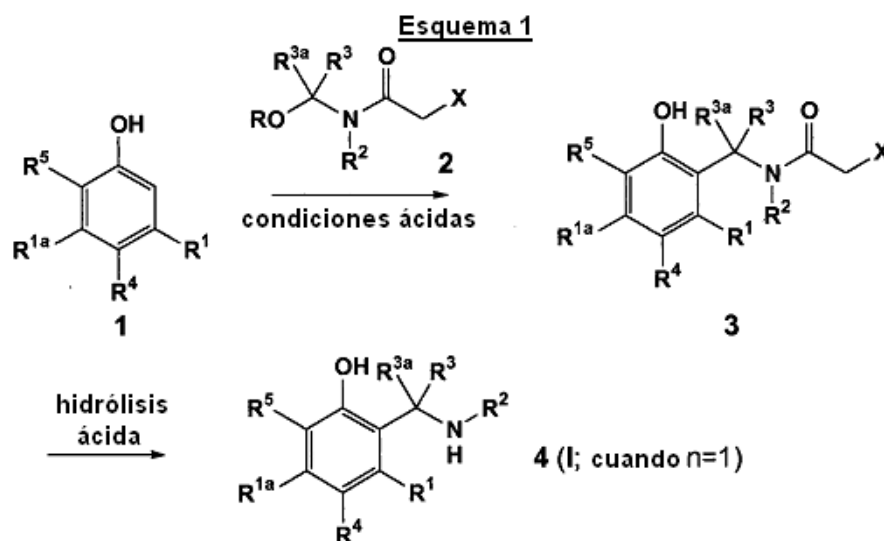
15 Además, está dentro del alcance de la presente invención combinar los compuestos de la presente invención con uno o más agentes antimaláricos conocidos tales como Cloroquina, Fansidar, Amodiaquina, Quinina, Halofantrina, Mefloquina, Artemeter/Artesunato y Malarone.

20 Las composiciones que contienen los principios activos de la presente invención así como un método para preparar algunos de los compuestos de fórmula I se encuentran en la Patente de Estados Unidos N° 3.794.734, expedida el 26 de febrero de 1974.

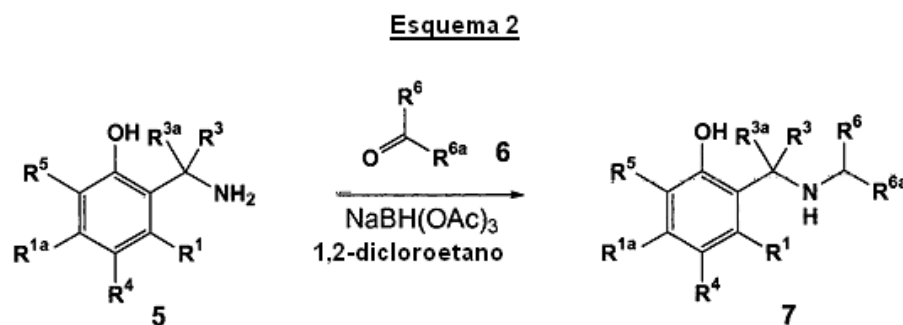
25 Los siguientes ejemplos son ilustrativos de cómo preparar otros diversos principios activos nuevos de la presente invención. Sin embargo, dichos ejemplos son simplemente ilustrativos y no se deberían interpretar como limitantes del alcance de la invención. Todos los sustituyentes son tal como se han definido anteriormente a menos que se indique de otro modo.

30 Una síntesis preferente de los nuevos compuestos de la presente invención se muestra en el Esquema de reacción 1 cuando se desea que el átomo de nitrógeno de la cadena lateral sustituida con amino se separe del anillo de fenol mediante un átomo de carbono ($n = 1$ en la fórmula general I). Este procedimiento implica una reacción de amidoalquilación de Tcherniac-Einhorn del fenol de fórmula general 1 con una *N*-alcoximetilamida de fórmula general 2. La reacción de amidoalquilación se realiza generalmente en condiciones de reacción ácidas que promueven la ionización del grupo alfa-alcoxi de la amida y produce un ión aciliminio. Los iones aciliminio son especies electrofílicas que son capaces de efectuar una reacción de sustitución aromática electrofílica del fenol de fórmula general 1 y el fenol amidoalquilado de fórmula general 3 es el producto. Tal como se ha indicado anteriormente, la reacción se realiza en condiciones ácidas. Por ejemplo, la reacción del fenol de fórmula general 1 y la amida de fórmula general 2 se puede realizar en solución de un ácido orgánico tal como ácido acético. La reacción se promueve mediante la adición de un ácido mineral fuerte tal como ácido clorhídrico o sulfúrico. La reacción se puede realizar a diversas temperaturas que dependen de la reactividad relativa del fenol (1) y de la amida (2) que se seleccionan. Por lo general, la reacción se realiza a temperatura ambiente durante periodos de unas pocas horas a unos pocos días. Como alternativa, el disolvente ácido elegido para la reacción puede ser un ácido más fuerte tal como ácido trifluoracético. En este caso, a menudo no es necesario añadir un ácido mineral para promover la reacción de amidoalquilación. Aquí de nuevo, aunque las temperaturas y los tiempos de reacción óptimos dependerán de las elecciones del fenol (1) y de la amida (2) que se seleccionan, frecuentemente estas reacciones se realizan a temperatura ambiente durante un periodo de unas pocas horas a unos pocos días.

45 Tal como se muestra en el Esquema de reacción 1, la siguiente etapa en la síntesis de los nuevos compuestos de fórmula general I es la hidrólisis de la amida a partir del compuesto intermedio de fórmula general 3. Esta reacción de hidrólisis se realiza por lo general en condiciones ácidas a temperaturas elevadas. Por ejemplo, la amida 3 por lo general experimenta una hidrólisis completa cuando se calienta en presencia de un ácido mineral tal como ácido clorhídrico o sulfúrico acuoso. Por lo general, la reacción se realiza a temperaturas entre temperatura ambiente y 100 °C durante periodos de tiempo de unas pocas horas a un día, y normalmente se añade a la mezcla de reacción un cosolvente tal como un alcohol. Tal como se prevé observar en el Esquema de reacción 1, el sustituyente marcado con X no se incorpora en el producto de fórmula general I. sin embargo, la hidrólisis el compuesto intermedio de fórmula general 3 se puede acelerar cuando el grupo X es un átomo de halógeno. Por lo tanto, es preferente usar el reactivo de fórmula general 2 con X igual a un átomo de halógeno en la primera etapa de la secuencia cuando es conveniente hacerlo de este modo.



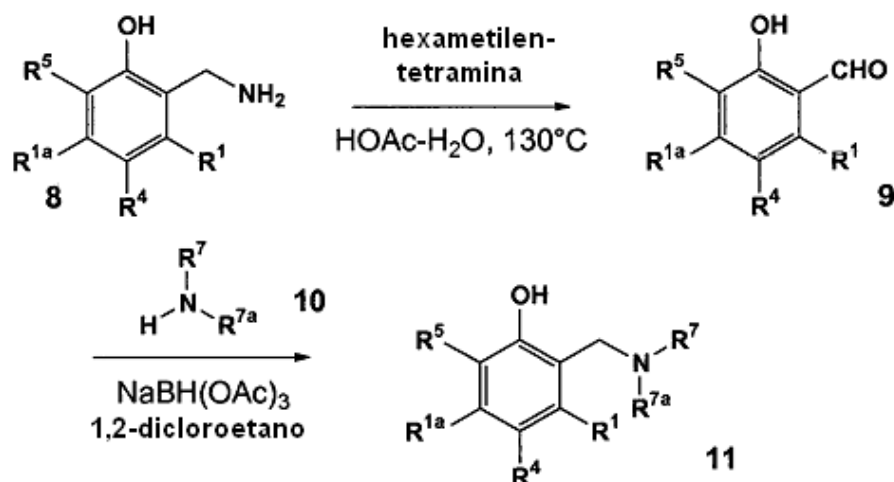
El Esquema de reacción 2 ilustra un método para introducir sustituyentes adicionales en la cadena lateral que contiene amina de los compuestos de fórmula general I. en este caso, un compuesto de general formula 5 (I; en la que R^2 son los dos hidrógeno) se somete a aminación reductora con un aldehído o una cetona de fórmula general 6. La aminación reductora se puede realizar mediante uno de los muchos métodos para esta transformación que son conocidos en síntesis orgánica. Por ejemplo, la amina de fórmula general 5 y el compuesto de carbonilo de fórmula general 6 se hacen reaccionar en condiciones que promueven la formación de una imina, que a continuación se reduce para proporcionar el producto de fórmula general 7 usando un agente reductor tal como cianoborohidruro sódico o triacetoxiborohidruro sódico. Se puede usar diversos disolventes para esta reacción. Por ejemplo, cuando se usa cianoborohidruro sódico como agente reductor, el metanol se usa frecuentemente como disolvente. Como alternativa, cuando el triacetoxiborohidruro sódico es el agente reductor elegido, entonces se usan generalmente disolventes apróticos tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano o tolueno. En ocasiones es ventajoso realizar la reacción en dos etapas. A menudo, la amina de fórmula general 5 y el compuesto de carbonilo de fórmula general 6 se inducen inicialmente para formar un compuesto intermedio de imina. El avance de esta etapa se puede controlar espectroscópicamente o cromatográficamente (por ejemplo, por TLC). Después de la finalización de la formación de imina, el agente reductor se añade a continuación y la reducción de la imina evoluciona para producir el producto de fórmula general 7.



El Esquema de reacción 3 ilustra un método alternativo para introducir sustituyentes adicionales en la cadena lateral que contiene amina de los compuestos de fórmula general I. en este caso, una amina de fórmula general 8 (I; en la que R^2, R^3 y R^{3a} son todos hidrógeno) se oxida primero usando una modificación de la reacción de Sommelet para proporcionar un derivado de salicilaldehído sustituido de fórmula general 9. A continuación, el salicilaldehído 9 se somete a aminación reductora con una amina primaria o secundaria de fórmula general 10 para proporcionar compuestos de fórmula general 11 (I; en la que R^3 y R^{3a} son hidrógeno). La etapa de oxidación se consigue por calentamiento de la amina de fórmula general 8 con hexametenotetramina en un disolvente ácido acuoso tal como una mezcla de agua y ácido acético. La reacción se realiza a temperaturas elevadas, por ejemplo entre 100-150 °C durante un periodo de varias horas. La aminación reductora del aldehído de fórmula general 9 con una amina de fórmula general 10 se realiza de una forma similar a la de la aminación reductora que se ha descrito para los compuestos de fórmula general 5 y 6 en el de reacción Esquema 2. Por lo general, los compuestos 9 y 10 se hacen reaccionar en conjunto en condiciones que promueven la formación de una imina y a continuación se añade un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro sódico para realizar la reducción de la imina y la formación del compuesto de fórmula general 11. Por último, se reconoce que las metodologías de síntesis alternativas conocidas en la síntesis orgánica pueden ofrecer ventajas para la preparación del compuesto intermedio de salicilaldehído de

fórmula general 9. Por ejemplo, dependiendo de la selección de los otros sustituyentes en el producto final de fórmula general I, será ventajoso preparar el aldehído de fórmula general 9 a partir de un fenol de fórmula general 1 usando una reacción de Reimer-Tiemann o una reacción de Duff.

Esquema 3



5

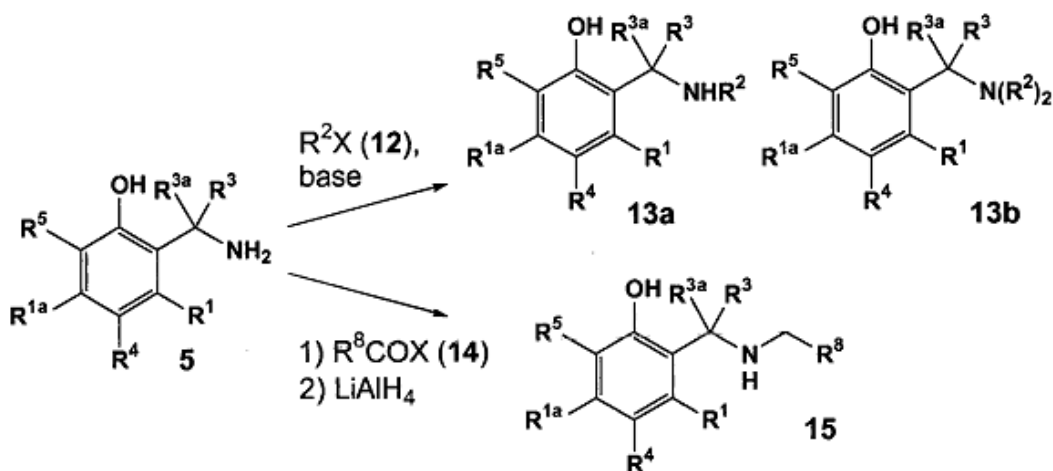
El Esquema de reacción 4 ilustra dos métodos de síntesis adicionales para la modificación de las cadenas laterales que contienen los nuevos compuestos de la presente invención. En la primera reacción, una amina de fórmula general 5 se hace reaccionar con un agente de alquilación de fórmula 12 que contiene el sustituyente R^2 . En los compuestos de fórmula general 12, el grupo X es un grupo saliente tal como un halógeno, mesilato, triflato o similar. La reacción se realiza en un disolvente orgánico adecuado tal como un alcohol, un disolvente de halocarbono, etc., y la estequiometría del reactivo 12 se controla para proporcionar los derivados mono- o bis-alquilados 13a o 13b respectivamente. La reacción al final del Esquema de reacción 4 ilustra una conversión en dos etapas del compuesto de fórmula general 5 a un compuesto de fórmula general 15. En la primera etapa, la amina de fórmula general 5 se acila con un agente de acilación de fórmula general 14. El agente de acilación 14 puede ser un haluro o anhídrido de ácido carboxílico, un anhídrido mixto, o cualquier éster activado usado por lo general para realizar la reacción de acilación de una amina. En la segunda etapa de esta secuencia, la amida producida en la etapa de acilación se reduce con reactivo capaz de reducir amidas a aminas. Por ejemplo, la reducción del compuesto intermedio amida con hidruro de litio y aluminio o diborano en disolventes tales como THF produce el derivado de amina de fórmula general 15.

10

15

20

Esquema 4



Los ejemplos siguientes son ilustrativos de cómo preparar otros diversos principios activos nuevos de la presente invención. Sin embargo, dichos ejemplos son simplemente ilustrativos y no se deberían interpretar como limitantes del alcance de la invención.

25

Procedimientos Generales.

Los análisis de HPLC/MS se realizaron usando un espectrómetro de masas Micromass ZMD acoplado a un HPLC Agilent 1100 Series usando una columna YMC ODS-A de 4,6 x 50 mm eluyendo a 2,5 ml/min con un gradiente de disolvente B:A de un 10 a un 95 % durante 4,5 min, a continuación 0,5 min a B al 95 %: disolvente A = TFA al 0,06 % en agua; disolvente B = TFA al 0,05 % en acetonitrilo.

Los espectros de RMN de protón se obtuvieron con a un Espectrómetro Varian de 400 MHz en CDCl_3 o CD_3OD y los desplazamientos químicos se indican como δ usando el deuterio del disolvente como patrón y las constantes de acoplamiento se indican en hercios.

EJEMPLO 1 (referencia)

Clorhidrato de 2-aminometil-5-*terc*-butilfenolEtapa A: *N*-(4-*terc*-butil-2-hidroxibencil)-2-cloroacetamida

Una mezcla finamente pulverizada de 15 g (0,10 mol) de 3-*terc*-butilfenol y 12,4 g (0,10 mol) de *N*-hidroximetil-2-cloroacetamida se añadió en porciones a una solución agitada vigorosamente de 90 ml de ácido acético y 10 ml (98 %) de ácido sulfúrico a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante varias horas, y la agitación se mantuvo durante un período total de 20 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo, se neutralizó con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y se extrajo en CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó en una columna de cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 10-30 % en hexano. La evaporación de las fracciones purificadas y el secado al vacío proporcionaron el compuesto del título.

Etapa B: Clorhidrato de 2-aminometil-5-*terc*-butilfenol

A una solución de 50 ml de etanol y 15 ml de ácido clorhídrico conc. se añadieron 3,58 g (0,014 mol) del producto de la Etapa A y la mezcla de reacción se agitó y se calentó a 85 °C usando un baño de aceite externo durante 3 h. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó al vacío. El exceso de agua se retiró de la mezcla del producto por destilación azeotrópica de las porciones añadidas de tolueno en un rotavapor. El residuo se trituró con éter y se secó durante una noche al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido cristalino de color blanco. HPLC/MS: 162,7 [(M+1)- NH_3]; T_r = 1,55 min.

EJEMPLO 2 (referencia)

5-*terc*-Butil-2-[(etilamino)metil]fenol

A una solución de 0,10 g (0,39 mmol) del producto de la Etapa A en el Ejemplo 1 en 2 ml de THF anhidro se añadieron 1,95 ml (1,95 mmol) de una solución 1,0 M de hidruro de litio y aluminio en THF y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó cuidadosamente con ácido cítrico acuoso al 10 %. La emulsión resultante se extrajo repetidamente con EtOAc y CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó en placas de cromatografía en capa fina preparativa eluyendo con CH_2Cl_2 -MeOH- NH_4OH (95:4:1) para proporcionar el compuesto del título.

HPLC/MS: 208,1 (M+1); T_r = 1,8 min.

EJEMPLO 3 (referencia)

2-[(Benzoilamino)metil]-5-*terc*-butilfenol

A una mezcla de 0,216 g (1,0 mmol) del producto del Ejemplo 1 y 0,108 g (0,1 mmol) de benzaldehído suspendido en 5 ml de 1,2-dicloroetano se añadieron 0,5 ml de ácido acético y 1 g de tamices moleculares de 4Å finamente pulverizados. La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante una noche, a continuación se añadieron 1,12 g (5 mmol) de triacetoxiborohidruro sódico. A continuación, la reacción se agitó un día más a temperatura ambiente, a continuación se diluyó con CH_2Cl_2 y MeOH. La mezcla se filtró a través de una capa de coadyuvante de filtración de Celite eluyendo con CH_2Cl_2 , y el filtrado se lavó con NaHCO_3 ac. saturado. La fase orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó en una columna de cromatografía ultrarrápida eluyendo con CH_2Cl_2 -MeOH- NH_4OH (97:2:1) para proporcionar el compuesto del título. HPLC/MS: 270,1 (M+1); T_r = 2,2 min.

EJEMPLO 4

Clorhidrato de 2-(aminometil)-3,5-di-*terc*-butilfenol5 Etapa A: 2-Cloro-*N*-(2,4-di-*terc*-butil-6-hidroxibencil)acetamida

Una mezcla finamente pulverizada de 5,2 g (25 mmol) de 3,5-di-*terc*-butilfenol y 3,15 g (25 mmol) de *N*-hidroximetil-2-cloroacetamida se añadió en porciones a una solución agitada vigorosamente de 22,5 ml de ácido acético y 2,5 ml (98 %) de ácido sulfúrico a 0-10 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante varias horas, y la agitación se mantuvo durante un período total de 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo, se neutralizó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo en CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó sobre una columna de cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 15-30-50 % en hexano. La evaporación de las fracciones purificadas y el secado al vacío proporcionaron el compuesto del título.

15 Etapa B: Clorhidrato de 2-(aminometil)-3,5-di-*terc*-butilfenol

A una solución de 50 ml de etanol y 15 ml de ácido clorhídrico conc. se añadió 4,35 g (0,014 mol) del producto de la Etapa A y la mezcla de reacción se agitó y se calentó a 85 °C usando un baño de aceite externo durante 3 h. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó al vacío. El exceso de agua se retiró de la mezcla del producto por destilación azeotrópica de las porciones añadidas de tolueno en un rotavapor. El residuo se trituró con éter y se secó durante una noche al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido cristalino de color blanco.

HPLC/MS: 218,9 [(M+1)-NH₃]; T_r = 2,3 min.

25 EJEMPLO 5

3,5-Di-*terc*-butil-2-[(etilamino)metil]fenol

30 A 0,311 g (1,00 mmol) del producto de la Etapa A en el Ejemplo 4 disuelto en 10 ml de THF se añadieron 0,2 g (5,27 mmol) de hidruro de litio y aluminio en porciones. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche momento en el que se añadieron 3 ml de EtOAc lentamente para descomponer el reactivo de hidruro restante. Después de agitar durante un periodo adicional de 30 min, la mezcla de reacción se inactivó mediante adición cuidadosa de NH₄Cl ac. al 10 %. La mezcla resultante se filtró a través de coadyuvante de filtración de Celite, a continuación se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre una columna de cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH (97:3:0,3) para proporcionar el compuesto del título.

HPLC/MS: 264,2 (M+1); T_r = 2,69 min.

40 EJEMPLO 6

3,5-Di-*terc*-butil-2-[(butilamino)metil]fenol

45 A una mezcla de 0,47 g (2,0 mmol) del producto del Ejemplo 4 y 0,15 g (2,1 mmol) de *n*-butilaldehído en 10 ml de 1,2-dicloroetano se añadieron 25 gotas de ácido acético y 3 g de tamices moleculares de 4Å finamente pulverizados. La mezcla se agitó 5 h a temperatura ambiente momento en el que se añadió 1 g de triacetoxiborohidruro sódico. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente, a continuación se diluyó con 10 ml de CH₂Cl₂ y se filtró a través de una capacidad chocante de filtro de Celite. El filtrado se lavó con exceso de NaHCO₃ ac. saturado, la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂, a continuación las fases orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó sobre una columna de cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-10 % en CH₂Cl₂. La evaporación de las fracciones purificadas y el secado al vacío proporcionaron el compuesto del título.

HPLC/MS: 292,2 (M+1); T_r = 2,8 min.

55 EJEMPLOS 7-8

Usando el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 6 mencionado anteriormente, la aminación reductora del producto del Ejemplo 4 con el aldehído o cetona apropiados proporcionó los siguientes compuestos:

Ej. N°	Compuesto	HPLC-MS <i>m/z</i> (M+1); T _r (min)
7	3,5-Di- <i>terc</i> -butil-2-[(ciclohexilamino)metil]fenol	318,1; 2,9
8	3,5-Di- <i>terc</i> -butil-2-[(hexilamino)metil]fenol	320,2; 3,2

EJEMPLO 9

3,5-Di-*terc*-butil-2-[(metilamino)metil]fenol5 Etapa A: 2,4-Di-*terc*-butil-6-hidroxibenzaldehído

A una solución de 1,25 g (4,60 mmol) del producto del Ejemplo 4 (como la sal de clorhidrato) en 10 ml de ácido acético-agua (11:3) se añadieron 0,75 g (5,35 mmol) de hexametilentetramina. La mezcla se calentó a reflujo durante 3 h y a continuación se trató con 6 ml de agua y 3 ml de ácido clorhídrico conc.. El calentamiento continuó durante 10 min punto en el que la mezcla de reacción se enfrió y se concentró al vacío para retirar el ácido acético. El residuo se repartió entre EtOAc y agua, y la fase acuosa se separó y se extrajo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó. El producto se purificó sobre una columna de cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 5 %-hexano. La evaporación de las fracciones purificadas y el secado al vacío proporcionaron el compuesto del título.

15 Etapa B: 3,5-Di-*terc*-butil-2-[(metilamino)metil]fenol

Una mezcla de 0,234 g (1,00 mmol) del producto de la Etapa A, 3 ml de metilamina 2 N en THF, y 0,5 ml de ácido acético disuelto en 4,0 ml de 1,2-dicloroetano se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. a continuación, se añadieron triacetoxiborohidruro sódico (0,422 g; 2,0 mmol) y 10 ml de 1,2-dicloroetano y la mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se trató con exceso de NaHCO₃ acuoso saturado. La fase acuosa se separó y se extrajo con CH₂Cl₂, las fases orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄), se filtró, y se evaporó. El residuo se purificó sobre una columna de cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH (95:5:0,5). La evaporación de las fracciones purificadas y el secado al vacío proporcionaron el compuesto del título.

HPLC/MS: 250,2 (M+1); T_r = 2,5 min.

EJEMPLO 10

30 2-(1-Aminoetil)-3,5-di-*terc*-butilfenolEtapa A: N-[1-(2,4-di-*terc*-butil-6-hidroxifenil)etil]acetamida

A una solución de 2,06 g (10,0 mmol) de 3,5-di-*terc*-butilfenol en 10 ml de ácido trifluoroacético se añadieron 1,6 g (11,0 mmol) de N-(1-isopropoxietil)acetamida y la mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ acuoso saturado. Las fases acuosas se separaron y a continuación se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó al vacío. El producto se purificó en una columna de cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-25 % en CH₂Cl₂. La evaporación de la fracción purificada y el secado al vacío proporcionaron el compuesto del título.

HPLC/MS: 292,1 (M+1); T_r = 3,3 min.

Etapa B: 2-(1-Aminoetil)-3,5-di-*terc*-butilfenol

Usando el procedimiento de hidrólisis que se ha descrito en la Etapa B del Ejemplo 4, el producto de la Etapa A se convirtió en el compuesto del título.

HPLC/MS: 233,2 [(M+1)-NH₃]; T_r = 2,67 min.

EJEMPLO 11

50 3,5-Di-*terc*-butil-2-[1-(etilamino)etil]fenol

Usando el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 5, el producto de la Etapa A del Ejemplo 10 se redujo con hidruro de litio y aluminio para proporcionar el compuesto del título.

HPLC/MS: 278,4 (M+1); T_r = 2,91 min.

EJEMPLO 12

60 3,5-Di-*terc*-butil-2-[(propilamino)metil]fenolEtapa A: Propionato de 3,5-di-*terc*-butil-2-[(propionilamino)metil]fenilo

A 0,5 g (2,12 mmol) del producto del Ejemplo 4 en 20 ml de CH₂Cl₂ se añadieron 2 ml de trietilamina y 0,5 g (5,4 mmol) de cloruro de propionilo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h la continuación se inactivó con NaHCO₃ ac. saturado. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂, las fases orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó al vacío. El compuesto del título en bruto se usó directamente en la

siguiente etapa sin purificación adicional.
HPLC/MS: 275,2 [(M+1)-NHCO₂H₅]; T_r = 3,85 min.

Etapa B: 3,5-Di-*terc*-butil-2-[(propilamino)metil]fenol

Usando el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 5, el producto de la Etapa A del se redujo con hidruro de litio y aluminio para proporcionar el compuesto del título. HPLC/MS: 278,1 (M+1); T_r = 2,7 min.

EJEMPLO 13

2-(Aminometil)-3,5-bis(triclorovinil)fenol

Etapa A: 1-Metoxi-3,5-bis(1-hidroxi-2,2,2-tricloroetil)benceno

A una solución de 0,60 g (5 mmol) de cloroformo en 2 ml de DMF se añadió 0,164 g (1,0 mmol) de 5-metoxi-1,3-diformilbenceno (Provent, C; Chautemps, P.; Gellon, G.; Pierre, J.-L. Tetrahedron Lett. 1996, 37, 1393-96). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió una solución de 39,5 mg (0,7 mmol) de hidróxido potásico en 0,2 ml de metanol. La mezcla de reacción se agitó durante 20 min a 0 °C, a continuación se inactivó mediante la adición de 1 ml de ácido clorhídrico 1 N. La mezcla de reacción se ajustó a pH = 7, a continuación se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó. El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa B: 1-Metoxi-3,5-bis(1,2,2,2-tetracloroetil)benceno

A una suspensión de 0,376 g (1,8 mmol) de pentacloruro de fósforo en 0,5 ml de CH₂Cl₂ se añadió una solución de 0,301 g (0,75 mmol) del producto de la Etapa A en 0,4 ml de CH₂Cl₂. La mezcla de reacción se hizo homogénea mientras que se agitaba a temperatura ambiente durante 30 min. A continuación, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de hielo y agua, a continuación se permitió que calentara a temperatura ambiente a la vez que se agitaba durante 30 min. La mezcla de reacción se extrajo con CH₂Cl₂, las fases orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó sobre una columna de cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-20 %-hexano. La evaporación de las fracciones purificadas proporcionó el compuesto del título.

Etapa C: 1-Metoxi-3,5-bis(triclorovinil)benceno

A una solución agitada magnéticamente de 30 mg (0,73 mmol) de hidróxido sódico en 0,2 ml de metanol se añadió lentamente una solución de 0,122 g (0,28 mmol) del producto de la Etapa B en 0,1 ml de metanol. Se depositó un precipitado de color blanco y a continuación la mezcla de reacción se agitó durante una noche. A continuación, la mezcla de reacción se evaporó al vacío y el residuo se purificó sobre una columna de cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con hexano. La evaporación de las fracciones purificadas proporcionó el compuesto del título.

Etapa D: 3,5-Bis(triclorovinil)fenol

Una solución de 0,153 g (0,6 mmol) de tribromuro de boro en 0,5 ml de CH₂Cl₂ se agitó magnéticamente a 0 °C con un baño externo de hielo y agua, mientras que una solución de 0,093 g (0,25 mmol) del producto de la Etapa C en 0,5 ml de CH₂Cl₂ se añadió durante un periodo de 5 min. La mezcla de reacción se agitó durante un periodo adicional de 30 min a 0 °C, a continuación se permitió que calentara a temperatura ambiente y la agitación continuó durante una noche. La reacción se enfrió de nuevo a 0 °C y se inactivó mediante la adición de 1,0 ml de agua. La fase orgánica se separó y a continuación se lavó con NaOH 2 N. Los extractos acuosos se acidificaron con HCl 1 N y se extrajo con éter. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó sobre una columna de cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 5 %-hexano. La evaporación de las fracciones purificadas y el secado al vacío proporcionaron el compuesto del título.

Etapa E: 2-Cloro-N-[2-hidroxi-4,6-bis(triclorovinil)bencil]acetamida

Una mezcla de 0,352 g (1,0 mmol) del producto de la Etapa D y 0,123 g (1,0 mmol) de N-hidroximetil-2-cloroacetamida se añadió en porciones a una solución agitada vigorosamente de 0,9 ml de ácido acético y 0,1 ml (98 %) de ácido sulfúrico a 0-10 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, y la agitación se mantuvo durante un total de 4 días. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo, se neutralizó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo en CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó sobre una columna de cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 5-10 % en hexano. La evaporación de las fracciones purificadas y el secado al vacío proporcionaron el compuesto del título.

Etapa F: 2-(Aminometil)-3,5-bis(triclorovinil)fenol

A una solución de 0,2 ml de etanol y 60 µl de ácido clorhídrico conc. se añadieron 0,025 g (0,05 mmol) del producto de la Etapa E y la mezcla de reacción se agitó y se calentó a 85 °C usando un baño externo de aceite durante una noche. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó al vacío. El residuo se trituró con éter y se secó durante una noche al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido cristalino de color blanco.

HPLC/MS: 381,9 (M+1), 364,8 [(M+1)-NH₃]; T_r = 2,6 min.

EJEMPLO 14

3,5-Bis(triclorovinil)-2-[(etilamino)metil]fenol

Usando el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 2, el producto de la Etapa E en el Ejemplo 13 se redujo con hidruro de litio y aluminio para proporcionar el compuesto del título. HPLC/MS: 409,8 (M+1); T_r = 2,9 min.

EJEMPLO 15

2-(2-Aminoetil)-3,5-di-*terc*-butilfenolEtapa A: 2-(Benciloxi)-4,6-di-*terc*-butilbenzaldehído

A una solución de 1,17 g (5,0 mmol) de 2,4-di-*terc*-butil-6-hidroxibenzaldehído (de la Etapa A del Ejemplo 9) en 10 ml de DMF seca se añadieron 0,25 g (10,4 mmol) de hidruro sódico en polvo y la mezcla resultante se agitó durante 30 min en una atmósfera de nitrógeno. A continuación se añadió bromuro de bencilo (1,0 g, 5,9 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante un periodo adicional de 3 h. A continuación, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se repartió entre éter y agua. La fase acuosa se volvió a extraer con éter y las fases orgánicas se combinaron a continuación, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó sobre una columna de cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-10 %-hexano. La combinación de las fracciones purificadas y el secado al vacío proporcionó el compuesto del título.

Etapa B: 1-(Benciloxi)-3,5-di-*terc*-butil-2-[2-nitrovinil]benceno

A una mezcla de 1,5 g (4,6 mmol) del producto de la Etapa A y 2,0 g de acetato amónico en 25 ml de ácido acético se añadieron 3 ml de nitrometano. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 h, a continuación se enfrió a temperatura ambiente y los compuestos volátiles se retiraron al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc y agua, a continuación se separaron. La fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc, las fases orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó sobre una columna de cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con CH₂Cl₂ al 0-20 %-hexano. La combinación de las fracciones purificadas y el secado al vacío proporcionó el compuesto del título.

Etapa C: 2-(2-Aminoetil)-3,5-di-*terc*-butilfenol

A una solución de 0,183 g (0,5 mmol) del producto de la Etapa B en 10 ml de metanol se añadieron 0,1 g de catalizador de paladio al 10 % sobre carbono y la mezcla de reacción se agitó en un agitador Parr en una atmósfera de 276 kPa de hidrógeno durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a continuación a través de un coadyuvante de filtración de Celite y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó sobre una columna de cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con mezclas de CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH conc. de las siguientes composiciones: 97/3/0,3; 95/5/0,5; y 90/10/1. La combinación de las fracciones purificadas y el secado al vacío proporcionó el compuesto del título.

HPLC/MS: 250,1 (M+1); T_r = 2,6 min.

EJEMPLO 16

3,5-Di-*terc*-butil-2-[2-(ciclohexilamino)etil]fenolEtapa A: {2-[2-(Benciloxi)-4,6-di-*terc*-butilfenil]etil}amina

A una suspensión de 0,10 g (4,59 mmol) de borohidruro de litio en 3 ml de THF se añadieron cuidadosamente 1,3 ml (10,2 mmol) de clorotrimetilsilano. La mezcla de reacción se agitó durante 2 min y a continuación se añadió lentamente una solución de 0,367 g (1,0 mmol) de 1-(benciloxi)-3,5-di-*terc*-butil-2-[2-nitrovinil]benceno de la Etapa B del Ejemplo 15 disuelto en 1,5 ml de THF anhidro. La mezcla de reacción resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente, a continuación se enfrió usando un baño externo de agua con hielo y se añadieron lentamente 15 ml de metanol. La mezcla resultante se evaporó al vacío, el residuo se trató con 20 ml de hidróxido sódico acuoso 5 N y a continuación la mezcla de reacción se extrajo 5 veces con porciones de 20 ml de CH₂Cl₂. Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó sobre una columna

de cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo inicialmente con MeOH al 5 % en CH₂Cl₂ seguido de una mezcla de CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH conc. a 95/5/0,5. La combinación de las fracciones purificadas y la evaporación al vacío proporcionó el compuesto del título.

5 Etapa B: {2-[2-(Benciloxi)-4,6-di-*terc*-butilfenil]etil}ciclohexilamina

El producto de la Etapa A (0,227 g) se trató con 0,070 g (0,71 mmol) de ciclohexanona de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 3. El producto se purificó sobre una columna de cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con isopropanol al 5-10 % en hexano. La evaporación de las fracciones purificadas y el secado al vacío proporcionaron el compuesto del título.

Etapa C: 3,5-Di-*terc*-butil-2-[2-(ciclohexilamino)etil]fenol

Una solución de 0,125 g (0,30 mmol) del producto de la Etapa B disuelto en 10 ml de etanol se purgó con nitrógeno durante 10 min, a continuación se añadieron 0,05 g de catalizador de paladio al 10 % sobre carbono y 1 ml (10,6 mmol) de 1,4-ciclohexadieno y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadieron 0,05 g adicionales de catalizador de paladio al 10 % sobre carbono y se añadió 1 ml (10,6 mmol) de 1,4-ciclohexadieno y la mezcla de reacción se calentó a reflujo a continuación durante 1 h. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una capa de coadyuvante de filtración de Celite. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó sobre una columna de cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 50 % en hexano. La combinación de las fracciones purificadas y el secado al vacío proporcionó el compuesto del título. HPLC/MS: 332,3 (M+1); T_r = 3,1 min.

Ensayo In Vitro con *Plasmodium Falciparum* (PFAIV)

El ensayo PFAIV es un ensayo in vitro diseñado para identificar los inhibidores potenciales de *Plasmodium falciparum* mediante la medida de la incorporación de hipoxantina tritiada en glóbulos rojos parasitados.

El siguiente método es una adaptación del método que se describe en Desjardins, RE et al, 1979. AAC Vol 16, páginas 710-718:

1. Sesenta microlitros de una solución de medios RPMI 1640 más (dilución a 1:100) gentamicina que contienen una concentración deseada del compuesto de ensayo se añaden a los pocillos de una placa de 96 pocillos. (para las valoraciones, se añaden 120 microlitros al pocillo superior y los compuestos se diluyen en serie en 60 microlitros de medios).

2. Cincuenta y tres microlitros de glóbulos rojos parasitados se añaden a los pocillos. La parasitemia del cultivo es de aproximadamente un 2-3 % y el hematocrito es de un 5 %. Los glóbulos rojos se diluyen en medios RPMI 1640 que contienen suero A+ humano al 20 % y gentamicina.

3. Doce microlitros de medios RPMI 1640 que contienen 200 µCi (dilución a 1:25 de 1 µCi/ml de solución) se añaden a cada pocillo.

4. Las placas se incuban a un 37 % durante 48 horas en condiciones reducidas de CO₂ (tarro de anaerobiosis). Después de la incubación, las placas se congelan durante una noche, a continuación se descongelan y se cosechan en una cosechadora manual de 96 pocillos sobre placas GFB de Unifilter.

5. Se hace el recuento de las placas en un microbeta Wallac y se determina el % de inhibición del crecimiento de parásitos en comparación con los pocillos de control que no contienen compuesto.

Los compuestos de la presente invención tienen una CI₅₀ ≤ 1 µg/ml.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto para uso en el tratamiento de la malaria que se selecciona entre:

- 5 2-aminometil-5-*terc*-butil-3-fenilfenol,
3,5-di-*terc*-butil-2-[(etilamino)metil]fenol,
3,5-di-*terc*-butil-2-[1-(etilamino)etil]fenol,
3,5-di-*terc*-butil-2-[(metilamino)metil]fenol,
3,5-bis(triclorovinil)-2-[(etilamino)metil]fenol,
10 3,5-di-*terc*-butil-2-[(propilamino)metil]fenol,
3,5-di-*terc*-butil-2-[(butilamino)metil]fenol,
3,5-di-*terc*-butil-2-[(ciclohexilamino)metil]fenol,
3,5-di-*terc*-butil-2-[(hexilamino)metil]fenol,
15 2-((aminometil)-3,5-di-*terc*-butilfenol,
3,5-di-*terc*-butil-2-[2-(ciclohexilamino)etil]fenol,
2-((2-aminoetil)-3,5-di-*terc*-butilfenol,
2-((aminometil)-3,5-bis(triclorovinil)fenol,
2-((1-Aminoetil)-3,5-di-*terc*-butilfenol,
20 3,5-Di-*terc*-butil-2-[1-(etilamino)etil]fenol,
3,5-Di-*terc*-butil-2-[(propilamino)metil]fenol,
o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 2-(aminometil)-3,5-di-*terc*-butilfenol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 que es clorhidrato de 2-(aminometil)-3,5-di-*terc*-butilfenol.

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 que es para uso en combinación con un segundo agente antimalárico seleccionado entre el grupo que consiste en Cloroquina, Fansidar, Amodiaquina, Quinina, Halofantrina, Mefloquina, Artemeter/Artesunato y Malarone.